

se obtienen en pierna las proyecciones antero-posterior, oblicua con rotación externa y lateral, ésta de particular importancia para la visualización de la vena tibial posterior y del plexo séleo.

La mesa es entonces llevada a una angulación de unos 20° respecto a la horizontal, tras lo que se inyectan 20 ml de contraste y se obtienen en muslo las proyecciones antero-posterior y oblicua con rotación externa, que visualizan la vena poplitea. Invitando al paciente a realizar ejercicios musculares de la pantorrilla objetivamos mejor las venas femoral y pélvicas.

Seguidamente, la mesa es colocada en posición horizontal con objeto de observar la porción proximal de las venas femoral superficial e ilíacas, en una proyección antero-posterior tomada en pelvis. En esta toma, la porción proximal de las venas femoral profunda e ilíaca interna así como la parte distal de la vena cava inferior pueden visualizarse con la ayuda de una maniobra de Valsalva (PAULIN y RABINOV, 1977).

Por último, el paciente es colocado en una posición de Trendelenburg no muy marcada, infundiendo de 100 a 200 ml de solución salina con 5.000 UI de heparina que, junto a suaves masajes y ejercicios de flexo-extensión de pies, arrastran el contraste, reduciendo la irritación que ejerce sobre el vaso.



Es conveniente comprobar el completo aclaramiento del medio de contraste en los miembros inferiores, para lo cual puede utilizarse el amplificador de imágenes ó bien usar la fluoroscopia (NICOLAIDES, 1978).

#### 1.4.2.3.- Interpretación

Una correcta interpretación de la flebografía convencional requiere el conocimiento profundo de la anatomía y hemodinámica venosa, de la historia natural de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y sus secuelas, así como de las propiedades físico-químicas del medio de contraste utilizado (COMEROTA y cols., 1985).

Al visualizar directamente el árbol venoso, la flebografía es el más exacto de los métodos para evaluar el estado del SVP de las extremidades inferiores.

Además, proporciona información sobre la naturaleza y extensión del proceso, así como de su posible adhesión a la pared venosa y antigüedad (NICOLAIDES, 1978).

Los criterios flebográficos de positividad, indicativos de desarrollo de TVP, son:

- \* defecto de relleno de las venas, persistente y observable en varias proyecciones. Es el más significativo, cuya presencia es requerida para concluir en el diag-

nóstico de IVP aguda

- \* detección brusca y persistente del medio de contraste a un determinado nivel (COMEROTA y cols., 1985)
- \* no visualización de una determinada vena (BETTMANN, 1987)
- \* presencia de circulación colateral anómala (NICOLAIDES, 1978).

Delimitar la **extensión** del trombo es importante, ya que un *trombo flotante* -no adherido a la pared venosa- presenta una **mayor** tendencia embolígena. Dicho trombo se presenta como un defecto de llenado cilíndrico, rodeado de una fina línea de contraste.

La flebografía permite saber si la trombosis es **reciente** ó antigua. En el primer caso, el trombo no está adherido a la pared, contrariamente a lo que ocurre en las trombosis antiguas; por ello, en éstas se observan redes colaterales, de paredes irregulares (BETTMANN, 1987)

Por último, deben tenerse en cuenta varias eventualidades que pueden dar lugar a imágenes artefactadas, entre las que destacamos: defectos de relleno en las venas profundas de la pantorrilla por el uso de torniquetes anchos, porque el pié soporte peso ó por una punción venosa proximal al tobillo. También pueden provocar defectos intraluminales las **corrientes** de lavado ó la mezcla incompleta entre contraste y sangre, así como el relleno



incompleto de las venas por el medio de contraste (RABINOV y PAULIN, 1972; THOMAS, 1976).

El uso del amplificador de imágenes y la toma de varias proyecciones antes y tras una maniobra de Valsalva permiten distinguir la mayor parte de los artefactos técnicos (NICOLAIDES, 1978).

#### 1.4.2.4.- *Fiabilidad*

La fiabilidad de la flebografía con contraste es excelente e incuestionable, excepción hecha de la detección de las trombosis localizadas en las venas femoral profunda e hipogástrica.

Obviamente, no es un método absoluto, aproximándose al 10% las diferencias en la interpretación por los distintos radiólogos, inconveniente que se soslaya mediante la cuidadosa realización de la prueba y el estudio detallado de la morfología venosa considerando los criterios de positividad (McLACHLAN y cols., 1979).

Se estima que tan solo un 1.3% de las TVP escapan al diagnóstico flebográfico y, probablemente, estas trombosis sean ya-trógenas (HULL, HIRSH y SACKETT, 1981).

La flebografía detecta las trombosis proximales -de mayor riesgo embolígeno- y permite conocer el estado de las valvas de la vena poplítea, cuya afectación conlleva una mayor incidencia de síndrome postrombótico. Por ello, y al proporcionar un diag-

nóstico anatómico y morfológico, su información es pronóstica, siendo ésta una de las mayores ventajas de la prueba (BERGQVIST, 1983).

#### 1.4.2.5.- *Limitaciones*

La mayor limitación de la flebografía con contraste es su carácter invasivo (HULL y cols., 1981), así como el no estar exenta de riesgos. Se han descrito varias **complicaciones**, de escasa frecuencia -próxima al 3% según HARVEY y NEIMAN (1978)-, entre las que caben destacar:

- \* reacción alérgica ó insuficiencia renal secundarias a la inyección del contraste. Son raras, reduciéndose en parte con el uso de contrastes más diluidos y no iónicos
- \* extravasación del contraste, que provoca daño tisular e intenso dolor. En general no tiene graves consecuencias si se detectan precozmente y se detiene la infusión del contraste, aunque se han descrito casos de ulceración de la piel. Esta complicación, al igual que la anterior, se obvia con el uso de contrastes de menor osmolaridad y no iónicos (BETTMANN, 1987)
- \* desarrollo de una trombosis venosa tras la prueba, por acción directa del contraste sobre el endotelio con lesión de la íntima de la vena (SUMNER, 1986).  
La trombosis postflebografía suele ser asintomática y a tener entidad



clínica, con una frecuencia de presentación del 2-4% según HULL y colaboradores (1981). Su sintomatología recuerda a la de la tromboflebitis superficial, consistiendo en dolor, eritema e hinchazón. Responde bien al tratamiento con heparina y puede ver disminuida su presentación mediante la utilización de medios de contraste con una osmolaridad del 45% (BETTMANN y cols., 1980)

\* embolismo pulmonar tras la flebografía, infrecuente según PAULIN y RABINOV (1977), y de incidencia próxima al 7% según NICOLAIDES (1978).

Otra limitación es la no visualización de la vena femoral profunda en la mitad de los casos. Según BETTMANN (1987), esta limitación es más teórica que práctica, al ser muy poco probable la producción de un embolismo pulmonar por una trombosis aisladamente localizada en esta vena.

La visualización de la vena cava inferior no es buena y, si existe sospecha clínica de su presentación, para objetivarla es necesario inyectar una embolada de contraste percutáneo intrafemoral, según HARVEY y NEIMAN (1978).

Tampoco se visualiza la vena ilíaca interna, por lo que se han descrito técnicas especiales para su llenado por el medio de contraste.



Entre ellas se encuentra la flebografía transósea, raramente utilizada, que requiere anestesia general y un teórico pero serio riesgo de osteomielitis y embolia grasa (THOMAS, 1976).

Pese a ello, es poco probable la localización aislada de la trombosis en dicha vena sin que se afecten también las venas iliaca externa y/o primitiva del mismo lado.

La introducción de los "tests" diagnósticos mínimamente ó no invasivos, tratados en epígrafes anteriores, ha modificado las indicaciones de la flebografía con contraste. A pesar de ello, es el único "test" diagnóstico de certeza de TVP, representando la prueba decisiva, amén de ser la técnica de referencia para la valoración de las restantes.

Según HARVEY y NEIMAN (1978), la flebografía convencional estaría indicada en las siguientes situaciones:

- \* clínica positiva y "tests" no invasivos normales ó dudosos
- \* embolismo pulmonar sin clínica de TVP concomitante y "tests" no invasivos sugerentes de trombosis no oclusivas
- \* no respuesta al tratamiento profiláctico ó terapéutico con heparina
- \* pacientes con antecedentes de TVP y sospecha de un nuevo episodio trombótico
- \* extremidad inferior tumefacta, de causa no bien clara



rada

\* embolismo pulmonar recurrente, antes de llevar a cabo una interrupción de la vena cava.

Según MURRAY Y KAKKAR (1971) y TEN CATE y colaboradores (1987), la flebografía con contraste estaría indicada en todos los casos en los que exista sospecha clínica de TVP. Otros autores, por el contrario, opinan que es ésta una actitud invasiva que, además, sobrecargaría cualquier Servicio de Radiodiagnóstico (NICOLAIDES y cols., 1975).

La flebografía, según lo expuesto, no puede ser utilizada como "test" de "screening", siendo más convenientes, en esta línea, los "tests" mínimamente ó no invasivos (PAULIN y RABINOV, 1977).

Sea como fuere, la flebografía, cuando es correctamente realizada e interpretada, es la técnica diagnóstica por excelencia, cuya fiabilidad es óptima y que se encuentra a disposición en la mayoría de los Centros hospitalarios.



Esquema 5.- Cuadro sinóptico de las distintas técnicas propuestas para el diagnóstico de la TVP

**Doppler**

- \* Características: no invasivo; inocuo; realizable a la cabecera del enfermo, en cualquier momento; rápido; repetitivo; bajo coste; aplicable como "test" de "screening": aislado ó, mejor, asociado al TCF
- \* Fiabilidad:
  - directamente relacionada con experiencia del operador: subjetiva
  - óptima en localizaciones proximales, menor en distales
  - falsos negativos: bajo (8-18%)
- \* Limitaciones:
  - no detecta trombos parcialmente ocluyentes
  - falsos positivos con causas de compresión extrínseca

**Pletismografía por impedancia**

- \* Características: comunes a las del Doppler; si bien requiere un mayor tiempo de realización, permite la obtención de un registro gráfico
- \* Fiabilidad:
  - objetiva (registro gráfico)
  - óptima en localizaciones proximales; no en distales
  - falsos negativos: bajo (<2%)
- \* Limitaciones: no detecta trombos distales

**Termografía**

- \* Características: comunes a las de la pletismografía de impedancia
- \* Fiabilidad:
  - objetiva (imagen fotográfica)
  - buena en proximales y distales (según autores)
  - falsos negativos: bajo (≈3%)
- \* Limitaciones: situaciones clínicas que cursan con incremento de la temperatura

**Fleborreografía**

- \* El importante número de falsos negativos y la dependencia directa del examinador (subjetividad), unido a la no detección de TVP distales ni proximales no ocluyentes, hacen que sea excepcionalmente utilizada



### "Test" de captación del fibrinógeno marcado con $^{125}\text{I}$

- \* Características: comunes a las de los ultrasonidos, excepto su carácter mínimamente invasivo y su mayor costo; excelente "test" de "screening" asociado a doppler ó IPG
- \* Fiabilidad:
  - óptima en localizaciones distales; no en proximales
  - extremada sensibilidad con fines diagnósticos
  - falsos positivos frecuentes (15-20%)
- \* Limitaciones:
  - requiere 24-48 horas para ser interpretado
  - cirugía ortopédica
  - contraindicado en embarazo, lactancia natural, pacientes jóvenes

### Flebografía isotópica

- \* Características: mínimamente invasiva; exenta de riesgos; bien tolerada por el enfermo; sin contraindicaciones; repetitiva; simplicidad (ambulatoria), aunque requiere personal e instalaciones especiales, que conllevan alto coste. Proporciona información de índole morfológica y dinámica
- \* Fiabilidad:
  - óptima en trombosis proximales; no en distales
  - pequeño número de falsos positivos ( $\approx 7\%$ ) y bajo, también, el porcentaje de falsos negativos ( $\approx 4\%$ )
- \* Limitaciones:
  - no detecta trombosis distales ni de plexo sóleo
  - no detecta trombos flotantes

### Flebografía convencional

- \* Características: información morfológica, de la naturaleza, antigüedad y extensión del proceso; valor pronóstico de EP y SPT
- \* Fiabilidad: excelente, excepto en femoral profunda e hipogástrica; modificaciones a la técnica habitual para visualizar vena cava inferior e iliaca interna
- \* Limitaciones:
  - invasiva y no exenta de riesgos; por tanto, no útil en "screening"; además, requiere equipo y personal especializado
  - riesgo de tromboflebitis yatrógena



1.5.- ANALISIS DE LAS TECNICAS DIAGNOSTICAS EN CONJUNTO.  
APLICACIONES CLINICAS.

Una vez evaluados de forma individual los distintos métodos disponibles para el diagnóstico de las trombosis venosas profundas (TVP) parece oportuno llevar a cabo una visión en conjunto de todos ellos, planteando una estrategia diagnóstica que -conocidas las ventajas, grado de invasividad y limitaciones de cada una de las técnicas- permita la selección de la más idónea, ó de varias que se complementen, para cada una de las diferentes situaciones que se presentan en la práctica clínica habitual.

Como revisamos anteriormente, la flebografía fué propuesta en los años sesenta como única prueba sensible y específica para el diagnóstico de las TVP.

Dado su carácter invasivo, que conlleva riesgos, la imposibilidad de su repetición para el seguimiento de la progresión del trombo y el alto coste, la aplicación de esta prueba se vió restringida en detrimento de otras técnicas objetivas que, aun cuando no la igualan en certeza diagnóstica, son mínimamente ó nada invasivas, repetibles, más económicas y, de mayor importancia, de sensibilidad y especificidad suficientemente constatadas para ser



empleadas en un primer paso, cuya valoración permite indicar la flebografía convencional e, incluso, el tratamiento del paciente.

En la actualidad se considera que someter a un paciente a un tratamiento anticoagulante sin confirmar objetivamente el diagnóstico de TVP es una actitud inaceptable e incluso susceptible de ser denunciada en el caso de derivarse complicaciones de su administración (PEARCE, YAO y BERGAN, 1983).

Hasta la fecha no hay método mínimamente ó no invasivo inalterable, pero sí lo razonablemente adecuado para determinar la adopción de decisiones, en ocasiones de gran trascendencia, en relación con la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Desde un punto de vista práctico parece oportuno tratar aquellas situaciones que con mayor frecuencia se presentan en la clínica habitual en relación con el diagnóstico de la ETV, a saber: trombosis venosa aguda sintomática, trombosis venosa profunda recurrente y trombosis venosa profunda asintomática, que pasamos a exponer.

#### 1.5.1.- *Trombosis venosa profunda aguda sintomática*

Actualmente esta situación plantea la necesidad de confirmar el diagnóstico para, en su caso, indicar el tratamiento anticoagulante oportuno.



El porcentaje de casos que no desarrollan trombosis venosa profunda es elevado -63% en la experiencia de BARNES y colaboradores (1976)-, por lo que no está justificada la realización sistemática de una flebografía convencional en todos ellos; las razones de esta actitud se derivan de las propias complicaciones y efectos adversos de la prueba, así como de la sobrecarga de trabajo que conllevaría su adopción.

En un primer paso se realizarán una detallada **anamnesis** y una cuidadosa **exploración física**, tras lo que se recurrirá a pruebas mínimamente ó no invasivas y, si es factible, a la combinación de varias de ellas.

En principio es preferible utilizar algunas de las que detectan los trombos de localización proximal. En concreto, pueden ser empleadas con tal fin las técnicas ultrasónicas (doppler), pletismográficas (IPG) y la flebografía isotópica (FI), de forma individual ó asociadas.

Aunque algunos autores han comunicado buenos resultados con la asociación de doppler e IPG (FLANIGAN, 1978; HANEL, 1981; GOMEZ y cols., 1985), la mayoría propone la elección de uno de ellos, dadas sus similares características.

Realizado el diagnóstico diferencial -basado en la historia clínica- y si los **resultados** de estos "tests" son claramente **positivos**, estamos en condiciones de tratar al paciente, no olvidando que estas técnicas detectan, fundamentalmente, trombosis de localización proximal.



Ante resultados dudosos debemos plantearnos la posibilidad de que se trate de una trombosis localizada distalmente (SUMNER, 1986). En este caso, debe optarse por el "test" de captación del fibrinógeno marcado con  $^{125}\text{I}$  (TCF). Si es positivo se instaurará el tratamiento y, en caso contrario, es necesaria la búsqueda de otros procesos que justifiquen las molestias referidas por el enfermo.

De otra parte, en caso de sospecha clínica de TVP proximal y a pesar de haber resultado negativas las pruebas no invasivas empleadas inicialmente, se podría realizar una FI ó bien optar por asegurar el diagnóstico mediante la flebografía convencional (BARNES, 1982).

Si los resultados del doppler, IPG ó FI son claramente negativos, hay que plantear si la sospecha diagnóstica apunta a una TVP de localización distal, en pantorrilla.

Con este fin se puede realizar una exploración con el TCF, cuya positividad plantea varias opciones, según autores. Algunos son partidarios de no tratar al paciente salvo que se confirme su extensión hasta la articulación de la rodilla (PEARCE, YAO y BERGAN, 1983; BERGQVIST, 1983); otros prefieren la confirmación flebográfica antes de indicar el tratamiento (HIRSH, 1978). Por último, están aquellos que, ante un TCF positivo, heparinizan al paciente con dosis terapéuticas (ADAR, 1975; MARTIN, 1985; SUMNER, 1986).

Si el TCF es negativo parece oportuno indagar en la búsqueda de otros procesos que justifiquen el cuadro.

Según SUMNER (1986), esta pauta de actuación ante el paciente con clínica sospechosa permite detectar la mayoría de las TVP que pueden conllevar riesgos, amén de seleccionar los candidatos a ser tratados.

Este autor plasma dicha pauta en un algoritmo, que reproducimos en el ESQUEMA 4.

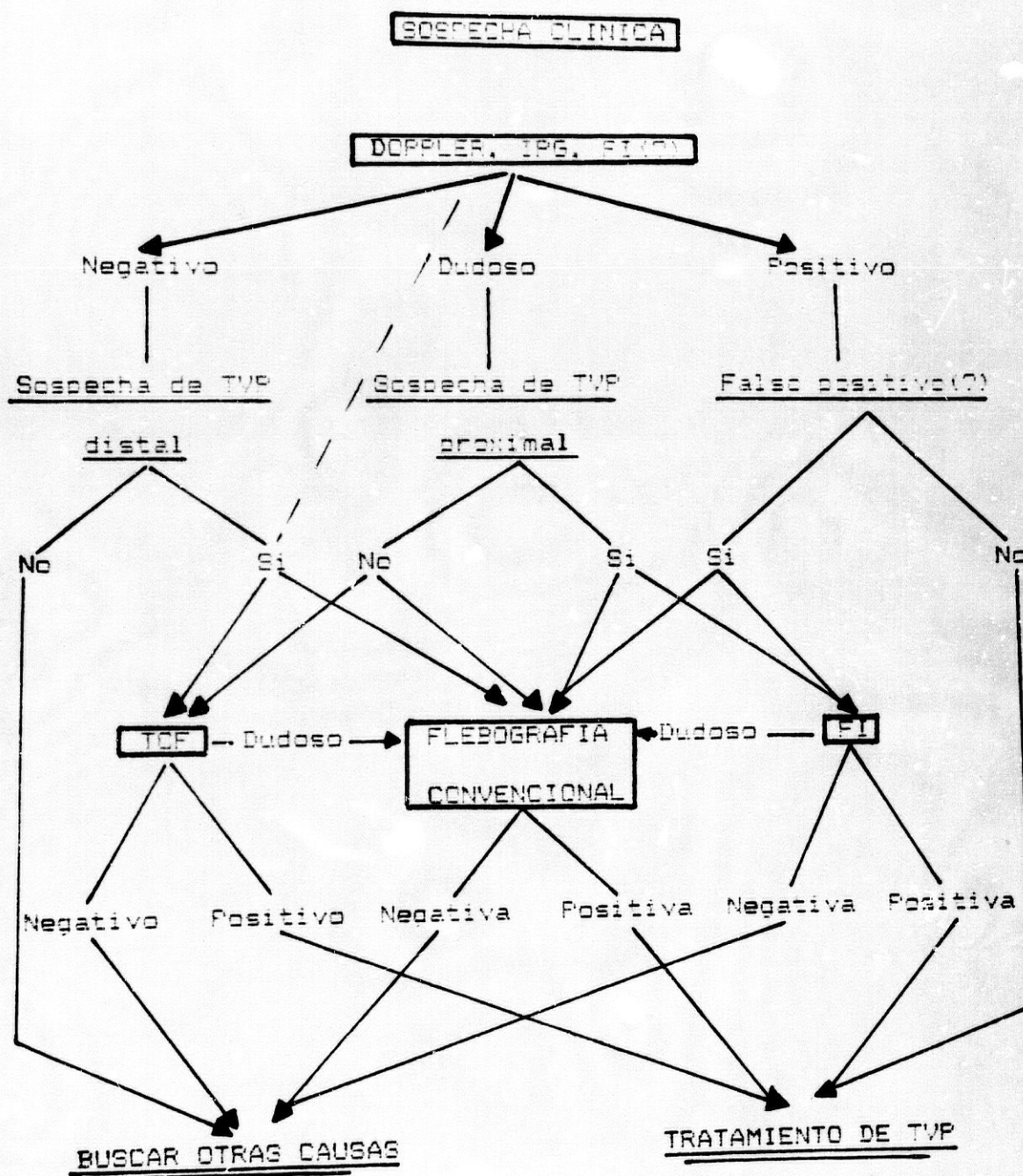
#### 1.5.2.- *Trombosis venosa profunda recurrente*

Los pacientes que presentan un cuadro compatible con TVP y que tienen antecedentes de haber desarrollado esta complicación plantean una importante dicotomía diagnóstica, ya que puede tratarse de una secuela del proceso anterior -insuficiencia venosa profunda propia del síndrome posttrombótico- ó bien de una recurrencia del mismo.

La primera cuestión a plantear es la existencia de un **síndrome posttrombótico**.

Las complicaciones y efectos adversos derivados del uso de la flebografía convencional y la dificultad de su interpretación en estos casos -al ser muy rica la red venosa colateral (SUMNER, 1986)- nos llevan a seleccionar pruebas no invasivas para su confirmación, tales como doppler, pletismografía por impedancia ó flebografía isotópica. Debe tenerse en cuenta que los resultados





Esquema 4.- Secuencia diagnostica inicial no invasiva propuesta ante un paciente con sospecha de sufrir TVP (tomado de SUMNER, 1986)

de las técnicas ultrasónicas y pletismográficas se influyen también por y según el grado de desarrollo de colaterales, pudiendo conducir a error.

La normalidad de estas técnicas descarta el antecedente de TVP; por el contrario su positividad es indicación del TCF, a menos que se disponga de otros resultados obtenidos en exploraciones anteriores.

Con el TCF comprobamos si el cuadro es originado por un trombo de nueva formación. No debe ser olvidado que la validez de este método está condicionada por su pronta realización en relación al inicio de las molestias y requiere que el paciente no esté sometido a tratamiento anticoagulante.

Todos los pacientes con TCF positivo serán tratados.

Si es negativo, es muy probable que la clínica sea expresión de un síndrome postrombótico, por lo que se recomendarán las medidas habituales de reposo con elevación del miembro y el uso de medias elásticas (BARNES, 1982).

### 1.5.3.- *Trombosis venosa profunda asintomática*

En casi un 30% de los casos las TVP postoperatorias cursan sin manifestaciones clínicas en principio, pese a lo cual pueden embolizar ó dar lugar a un síndrome postrombótico.



Las actitudes planteadas ante un paciente con riesgo tromboembólico son varias.

En primer lugar, el facultativo puede optar por no emplear método objetivo de diagnóstico e indicar profilaxis de forma sistemática a todos los pacientes de riesgo. Una alternativa a este planteamiento sería recurrir a la realización de los "tests" de "screening" en enfermos de cierto riesgo y tratar solo aquellos casos en los que dichos "tests" sean positivos.

Son muchos los cirujanos que recurren a la primera opción, que se ha mostrado segura y con un coste mucho menor que la alternativa de seguimiento (SALZMAN y DAVIES, 1980).

No obstante, debe ser tenido en cuenta que en pacientes de especial riesgo -como es el caso de cirugía de cadera, neoplasias, hipercoagulabilidad, etc...- la profilaxis resulta ineficaz, así como la posibilidad de algún tipo de contraindicación (absoluta ó relativa) de la profilaxis farmacológica.

Para SUMNER (1986) la actitud más razonable y acertada sería aquella que asociase la profilaxis a algún método de "screening".

La técnica más empleada para el seguimiento durante el período postoperatorio ha sido el "test" de captación del fibrinógeno. Sin embargo, el hecho de que no detecte las TVP de localización proximal -su limitación más importante- expone al paciente a riesgos (SAUTTER y cols., 1979), por lo que otros métodos no invasivos alternativos deben considerarse.



Entre las técnicas que detectan las trombosis proximales se encuentran el doppler y la pletismografía por impedancia. El requerir un grado considerable de obstrucción venosa para que su fiabilidad sea óptima constituye una importante limitación de ambas. Utilizados como "tests" de "screening", la experiencia es aún escasa, pero los resultados parecen prometedores (siempre que el explorador domine la técnica).

Por último, la flebografía isotópica está aún en fase de investigación. Su fiabilidad y limitaciones han sido tratadas en el apartado correspondiente.

Según lo expuesto, en la actualidad parece más oportuna la utilización por separado de las técnicas ultrasónicas y pletismográficas ó bien su asociación al "test" de captación del fibrinógeno marcado con  $^{125}\text{I}$  con objeto de aumentar la sensibilidad del estudio, abarcando la detección de los trombos de localización proximal a la articulación de la rodilla con las primeras y los de localización distal a la misma con el TCF.

La imposibilidad de precisar la localización y el tamaño del trombo así como determinar el grado de obstrucción que provoca son algunas de las cuestiones que restan por resolver a pesar del avance logrado con la adquisición de las nuevas técnicas diagnósticas, en cuyo campo la investigación parece tener, aún, mucho que aportar.



## 2.- DIAGNOSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR

Frente a los diversos métodos objetivos disponibles para el diagnóstico de las trombosis venosas profundas, en el caso del embolismo pulmonar existe una única prueba capaz de descartar o confirmar su presentación, cual es la angiografía pulmonar.

Los datos clínicos presentan escasa fiabilidad. Prueba de ello son las cifras registradas por los estudios tras autopsia y angiografía pulmonar; de tal suerte que, en caso de sospecha clínica, solo en una cuarta parte de los casos se confirma el diagnóstico mediante aquella y entre un 20-29% de ellos la angiografía hace lo propio (GOODALL y GREENFIELD, 1980; HULL y cols., 1988).

La precocidad diagnóstica y el oportuno tratamiento son esenciales en el embolismo pulmonar, ya que la mortalidad se ve reducida desde un 18-38% a un 8% si esta actitud es posible.

### 2.1.- DIAGNOSTICO CLINICO

La clásica triada sintomática de dolor pleurítico, disnea y hemoptisis se presenta sólo entre un 25-47% de los casos; es decir, la especificidad de la semiología clínica, expresión de la



complicación que nos ocupa, es escasa, siendo una de las razones que justifican la enorme dificultad de obtener un diagnóstico de certeza.

Una detallada **anamnesis** recogerá los antecedentes y factores predisponentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), datos muy valiosos a considerar siempre que se sospeche la presentación de un embolismo pulmonar (EP).

En un estudio llevado a cabo por SASAHARA y colaboradores (1973) se demostró que el 85% de los pacientes con EP presentaban uno ó más factores de riesgo. Entre ellos, el encamamiento forzoso constituyó el factor de mayor prevalencia (cerca al 60%), seguido de la tromboflebitis asociada (45%), enfermedad cardiopulmonar (35%), anticoncepción oral (29%) y neoplasias (6%).

Siguiendo a DE TAKATS (1959), clasificamos la **clínica** en sus distintos modos de presentación, dependientes del grado de obstrucción de la arteria pulmonar y de la existencia ó no de patología cardiopulmonar previa, a saber:

#### 2.1.1.- *Embolismo subclínico*

Ante un paciente con riesgo de ETV, la presentación de un episodio de disnea, taquipnea, sudoración e intranquilidad debe orientarnos hacia la sospecha de embolismo subclínico.

Es muy importante valorar cuidadosamente dichos episodios y estudiar, con métodos objetivos, el posible desarrollo de una

trombosis venosa profunda (TVP), dado que pueden ser premonitores de accidentes embólicos graves e, incluso, fatales.

### 2.1.2.- *Embolismo pulmonar con infarto*

Este cuadro se manifiesta clínicamente por dolor pleurítico en "punta de costado" que, pasados unos días, puede acompañarse de hemoptisis.

Si el infarto se localiza en los lóbulos inferiores el dolor es más acusado, remedando una pleuritis diafragmática.

Se presenta en enfermos con patología cardiorrespiratoria previa, debido al atrapamiento en la periferia del pulmón de émbolos de pequeño tamaño.

La incidencia de infarto pulmonar oscila entre un 10 y un 15% de los casos con EP.

### 2.1.3.- *Embolismo pulmonar subletal*

Es éste un cuadro más florido que los anteriores, en el que el paciente refiere sensación de constricción torácica y "cortedad de aliento" acompañada de disnea, taquipnea y taquicardia que, a veces, puede verse asociada a brusca hipotensión y desvanecimiento.



#### 2.1.4.- *Embolismo pulmonar fatal*

La forma clásica de presentación del embolismo pulmonar fatal es la de un cuadro caracterizado por una brusca sensación de opresión retroesternal y síncope en un enfermo intervenido quirúrgicamente y cuyo postoperatorio cursa con normalidad, que conduce a la muerte en pocos minutos ó en horas.

Junto a esta forma clásica se han descrito deterioros importantes de la circulación pulmonar en pacientes con EP recurrentes que, aun cuando puedan pasar desapercibidos, conducen a la instauración de una hipertensión pulmonar que se ve descompensada si se presenta un episodio embólico agudo, pudiendo alcanzar cifras que sobrepasan los 40 mm de mercurio (ARCELUS, 1983).

#### 2.2.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los procesos patológicos con los que hay que diferenciar el EP son muy numerosos, resaltando aún más la inespecificidad de las aportaciones clínicas al diagnóstico.

En la línea de BELL, SIMONS y DEMETS (1977), detallamos a continuación las entidades clínicas con las que debe establecerse el diagnóstico diferencial según si el dato clínico registrado es disnea, colapso cardiovascular, dolor pleurítico, hemoptisis ó insuficiencia cardíaca:

## DISNEA:

- \* Atelectasia
- \* Neumonía
- \* Neumotórax
- \* Edema de pulmón
- \* Bronquitis aguda
- \* Obstrucción bronquial

## COLAPSO CARDIOVASCULAR:

- \* Infarto de miocardio
- \* Hemorragia aguda
- \* Sepsis por Gram negativos
- \* Taponamiento cardíaco
- \* Neumotórax espontáneo

## DOLOR PLEURITICO:

- \* Neumonía
- \* Neumotórax
- \* Pericarditis
- \* Neoplasia pulmonar
- \* Bronquiectasia
- \* Miositis
- \* Fractura costal

## HEMOPTISIS:

- \* Neumonía
- \* Neoplasia bronquial
- \* Bronquiectasia
- \* Bronquitis aguda
- \* Estenosis mitral
- \* Tuberculosis pulmonar

## INSUFICIENCIA CARDIACA:

- \* Infarto de miocardio
- \* Miocarditis
- \* Taponamiento cardíaco



## 2.3.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Dada la escasa fiabilidad de los datos clínicos se hace imprescindible recurrir a una serie de pruebas complementarias encaminadas a establecer ó descartar el diagnóstico de EP para la indicación del tratamiento oportuno.

Estas medidas diagnósticas son denominadas "preliminares" por SASAHARA, SHARMA y PIETRO (1987) y comprenden una serie de pruebas de laboratorio, un electrocardiograma y la realización de una radiografía torácica convencional. Valoradas conjuntamente, aportan información adicional de ayuda para la indicación de otras pruebas más objetivas.

### 2.3.1.- Pruebas de laboratorio

Antes la sospecha de embolismo pulmonar se ha utilizado durante años la medida de los gases arteriales, estimándose que la masividad de la obstrucción embólica era inversamente proporcional a la presión parcial de oxígeno.

Posteriormente se han demostrado las limitaciones de esta prueba, especialmente en aquellos pacientes con patología cardio-respiratoria previa. Únicamente la presión parcial de anhídrido carbonico se mostró significativamente menor en enfermos con EP (GOODALL y GREENFIELD, 1980).

Para HULL, RASKOB y HIRSH (1987), la gasometría arterial tiene interés en el seguimiento terapéutico de estos pacientes. Por otra parte, SIMON y SACKS (1981) la consideran de gran utilidad para descartar un cuadro de EP en pacientes jóvenes y sanos con presión parcial de oxígeno superior a 90 mm de mercurio.

La denominada "*triada bioquímica diagnóstica*", definida por una elevación de la enzima lácticodeshidrogenasa y de la bilirrubina asociada a cifras normales de la enzima transferasa glutámico oxalacética, se ha mostrado de escasa especificidad, estando presente en tan solo el 20% de los casos con tromboembolismo demostrado (SASAHARA y cols., 1976).


Entre otros parámetros investigados se encuentran la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina, y del fibrinopeptido A.

Si bien de cierta sensibilidad y especificidad, dificultades técnicas de realización las hacen poco aplicables en la clínica habitual, máxime ante un cuadro agudo (WEST, 1984).

Aunque no hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de EP, algunas de ellas pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos patológicos.



### 2.3.2.- *Electrocardiografía*



Las alteraciones del electrocardiograma (ECG) en pacientes con tromboembolismo pulmonar son frecuentes, siendo en gran parte arritmias y anomalías del complejo QRS, el segmento ST y la onda Q, pero todas ellas carecen de especificidad.

El patrón electrocardiográfico "S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>" fué descrito por McGUINN y WHITE, en 1935, como sugerente de cor pulmonale agudo secundario a EP masivo. En la experiencia de SASAHARA y colaboradores (1973), dicho patrón sólo está presente en un 11% de los casos.

Sea como fuere, la realización de un ECG encuentra su aplicación en estos enfermos para establecer el diagnóstico diferencial con infarto de miocardio ante un cuadro de dolor torácico y/o síncope.

### 2.3.3.- *Radiografía simple de tórax*

En cifras que oscilan entre un 40% y un 90% de los pacientes con EP se pueden demostrar alteraciones, aunque sean inespecíficas, en esta sencilla prueba (PEDROSA, 1986).

Los resultados del estudio radiológico deben ser valorados en el contexto del cuadro clínico que padezca el enfermo en cues-



tión y comparados con los obtenidos merced a otras pruebas más objetivas y específicas.

Tal es así que ante la más mínima sospecha clínica de esta complicación debe indicarse, siempre, la realización de al menos una radiografía de tórax, que se asociará a una gammagrafía de perfusión.

Los signos radiológicos descritos han sido numerosos. Entre los más frecuentes se destacan: infiltrado ó consolidación (41%), elevación del diafragma (41%), derrame pleural (28%), dilatación de la arteria pulmonar (23%), atelectasias (20%) e hiperclaridad (15%) (SASAHARA y cols., 1973).

Éstos y otros hallazgos radiológicos reflejan los cambios fisiopatológicos torácicos subyacentes al EP.

Según SIMON y SACS (1981), pueden establecerse tres situaciones bien diferenciadas, definidas por hallazgos peculiares en la radiología, a saber:

#### 2.3.3.1.- Embolia pulmonar sin infarto

La radiografía simple de tórax presenta una aparente normalidad ó se encuentra en los límites de ella, de mayor valor si no se aprecian lesiones parenquimatosas en una zona mal perfundida gammagráficamente.

La interpretación se vé dificultada si no se dispone de una placa previa con la que establecer comparaciones.



En cerca del 75% de las embolias pulmonares -especialmente las unilaterales y de localización basal- puede observarse el signo de *Westermarck*, consistente en una hiperclaridad distal a la obstrucción embólica, causada por la vasoconstricción focal de los vasos pulmonares.

Próxima a la impactación del émbolo, la distensión de las ramas lobares ó hiliares de la arteria pulmonar se observa unilateral, lo cual difiere de la hipertensión pulmonar en la que aparece bilateral y simétrica.

Asimismo, puede objetivarse la elevación del hemidiafragma correspondiente, que refleja la pérdida de volumen que tiene lugar en el territorio embolizado. A pesar de ello, la movilización es normal, tal como se manifiesta mediante radioscopia.

#### 2.3.3.2.- *Embolia pulmonar con infarto*

Observada de perfil, la imagen radiológica del infarto adquiere la forma de una joroba -denominada "*Joroba de Hampton*"-, que se extiende desde la superficie pleural.

Vista de frente, aparece como una lesión redondeada mal definida, que se presta a confusión con la de la neumonía, diferenciándose en que tiende a resolverse desde la periferia al centro, en tanto que ésta lo hace hacia el borde inferior.

Dicha imagen puede verse alterada por la existencia de un derrame pleural, que se asocia con frecuencia al infarto pulmonar

### 2.3.3.3.- *Embolia pulmonar con patología cardiaca ó pulmonar asociada*

Dado que el derrame pleural puede enmascarar los signos radiológicos de embolismo pulmonar, con ó sin infarto, la interpretación de la placa simple de tórax es, en estos casos, muy compleja.

## 2.4.- GAMMAGRAFIA PULMONAR

Ya expusimos anteriormente que ante la más mínima sospecha de EP debían realizarse, al menos, una radiografía simple de tórax y una gammagrafía de perfusión. Esta actitud ha sido seguida durante más de dos décadas, introduciéndose recientemente la asociación a esta última de una gammagrafía de ventilación.

### 2.4.1.- *Gammagrafía de perfusión*

Es el método objetivo más utilizado en la actualidad para el diagnóstico del embolismo pulmonar.

Identifica áreas con defectos de perfusión, por lo que su normalidad hace poco probable la existencia de esta complicación. Si por el contrario se objetivan imágenes de defectuosa perfusión, habrá que valorar su asociación a EP ó a otras causas que puedan provocarlas.



Para su realización se requieren un trazador y una gammacámara.

La técnica es sencilla, inyectando por vía intravenosa de 2 a 4 mCi de macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , que se distribuirán uniformemente por el pulmón, siendo detectada dicha distribución por la gammacámara en cuatro proyecciones como mínimo: anterior, posterior, lateral derecha e izquierda.

La prueba está **contraindicada** en pacientes con hipertensión pulmonar severa y en aquellos con "shunts derecha-izquierda", por el riesgo de descompensar la primera y, en el segundo caso, de dar lugar a embolias periféricas (SECKER-WALKER, 1987).

Entre las entidades diagnósticas que pueden dar lugar a defectos de perfusión -con las que habrá de realizarse el **diagnóstico diferencial** a la hora de interpretar la gammagrafía realizada por sospecha clínica y/o radiológica de EP- se encuentran: neumo, hidro y hemotórax; enfisema; tumores; abscesos; bronquiectasias; asma bronquial; arteritis pulmonar; hipoplasia vascular; insuficiencia cardíaca congestiva; cirrosis hepática; tras radioterapia y transfusiones múltiples.

La gammagrafía de perfusión tiene una gran **sensibilidad**, por lo que su normalidad, siempre que la realización haya sido correcta, descarta un EP.

Por el contrario, su **especificidad** es escasa, lo que lleva a muchos autores a poner en entredicho la fiabilidad diagnóstica de

sus resultados. En la experiencia de HULL, HIRSH y CARTER (1985), los defectos gammagráficos de perfusión sugerentes de EP sólo fueron confirmados gammagráficamente en la mitad de los casos.

La fiabilidad diagnóstica depende del tamaño del defecto. Así, si son segmentarios ó mayores la probabilidad de que se trate de un EP asciende al 66%, reduciéndose a un 20% si son de menor tamaño (McNEIL y cols., 1980; HULL y cols., 1983).

Cuando un infiltrado es observado en la imagen radiológica y esa misma zona muestra un defecto de perfusión en la gammagrafía, la probabilidad de que se trate de un EP es del 21%, considerándose los resultados indeterminados (HULL y cols., 1983). En estos casos es interesante comparar el tamaño de ambas imágenes, ya que la probabilidad de que se trate de un EP aumenta conforme mayor sea el del defecto en relación al del infiltrado.

#### 2.4.2.- *Gammagrafía de ventilación*

Con su introducción se intenta mejorar la especificidad de la gammagrafía de perfusión.

Para su realización se utilizan gases radiactivos, como el  $^{133}\text{Xe}$  y, raramente, el  $^{81\text{m}}\text{Kriptón}$ .

El gas se inhala a través de un sistema de recirculación, que tiene una fuente de oxígeno y un dispositivo que absorbe el dióxido de carbono espirado.



Para algunos autores, la gammagrafía de perfusión debe preceder a la de ventilación con objeto de quedar ésta confinada a aquellos casos en los que la interpretación de la primera resulte dudosa (McNEIL, 1980). Otros por el contrario invierten el orden en busca de que el paciente reciba menores dosis de radiación (SECKER-WALKER, 1987).

La falta de una sistemática en la realización técnica de ambas modalidades gammagráficas dificulta la comparación de resultados entre los diferentes centros. Otro problema a considerar es la diferente interpretación que de una misma imagen gammagráfica hacen los distintos especialistas (SULLIVAN y cols., 1983).

Combinando ambas modalidades persiste un número de falsos positivos que oscila entre el 20% y el 48% (McNEIL y cols., 1980).

La mayor fiabilidad diagnóstica se obtiene en aquellos casos en los que se evidencian grandes defectos de perfusión en zonas bien ventiladas, en los que la probabilidad de que la angiografía confirme el diagnóstico de EP realizado mediante la gammagrafía combinada asciende al 88% (SIMON y SACKS, 1981).

Según SECKER-WALKER (1987), las imágenes de zonas bien ventiladas y mal perfundidas pueden aparecer en las siguientes entidades patológicas, que habrá que considerar en el diagnóstico diferencial:

- \* neumonía
- \* sarcoidosis
- \* enfisema pulmonar
- \* anomalías vasculares pulmonares congénitas
- \* lesiones vasculares de los toxicómanos
- \* tumores mediastínicos ó hiliares
- \* enfermedad pulmonar venooclusiva
- \* vasculitis pulmonares
- \* carcinomatosis linfangítica

Según algunos autores, los resultados de la gammagrafía combinada no permiten adoptar decisiones terapéuticas.

Contrastada con la arteriografía pulmonar, la sensibilidad de esta técnica fué del 88% y la especificidad del 71%, pero la tasa de error fué muy alta, del 21.5% (McBRIDE, LA MORTE y MENZOIAN, 1986). Por ello, consideran su valor restringido a la orientación de las zonas de sospecha, previo al análisis realizado por el angiógrafo. En esta línea se definen otros autores (YAO, BERGAN y DEAN, 1982).



## 2.5.- ARTERIOGRAFIA PULMONAR

Desde su introducción en 1938, la arteriografía pulmonar continúa siendo la única prueba directa en el diagnóstico del EP (PEDROSA, 1986).

La prueba se inicia con la cateterización de la arteria percutáneamente a través de la vena humeral ó, con escasa frecuencia, utilizando una vena del antebrazo (BETTMANN, 1987).

De los tipos de catéteres disponibles probablemente el de uso más generalizado sea el de Grollman, que tiene dos incurvaciones proximales -para facilitar su paso a través de la válvula tricúspide- y termina en forma curva, del tipo "cola de cerdo" (GROLLMAN, GYEPES y HELMER, 1970).

Dependiendo del tipo de catéter utilizado, una vez que haya sido introducido en arteria pulmonar se puede medir la presión enclavada ó, en su defecto, la de las cavidades cardíacas derechas con objeto de evitar la sobrecarga de aquélla.

Ello se elude no inyectando importantes cantidades de contraste a pacientes con presión ventricular sistólica derecha superior a 60 mm de mercurio.

En pacientes sin hipertensión pulmonar suelen ser suficientes de 30 a 60 ml de contraste vascular, a un ritmo no superior a 20-30 ml por segundo, obteniendo de dos a cuatro placas en este

tiempo. No obstante, lo ideal es ajustar estas cifras a cada caso (BETIMANN, 1987).

La prueba debe realizarse entre las 48-72 horas de iniciado el cuadro clínico ya que, en caso contrario, la resolución espontánea de la obstrucción pueda dificultar el diagnóstico.

Para la interpretación de la prueba debe prestarse atención a los signos directos e indirectos.

Entre los primeros, destacar la demostración de una amputación brusca del árbol arterial ó un defecto de replección intraluminal. Generalmente son de un tamaño relativamente grande, con una longitud de varios centímetros y un diámetro que oscila entre 0.5 y 1 cm.

Los indirectos incluyen el retardo en la llegada del contraste a la zona afecta, defectos de llenado ó ausencia de éste y tortuosidad ó afilamiento de las ramas pulmonares (PEDROSA, 1986).

La fiabilidad de esta prueba es excelente. En la experiencia de NOVELLINE y colaboradores (1978), realizado un seguimiento de seis meses ninguno de los 141 pacientes con sospecha clínica y arteriografía pulmonar normal presentó un cuadro de embolismo recurrente y la mortalidad fué nula.



Frente a ello, la invasividad de la prueba es una cuestión de gran importancia a la hora de indicarla, ya que conlleva ciertos riesgos para el paciente.

Con relativa frecuencia se presentan arritmias cuando el catéter pasa por el corazón derecho, instaurándose en ocasiones una insuficiencia cardíaca derecha aguda, que es la causa más importante de mortalidad secundaria a la realización de la arteriografía pulmonar.

Durante el avance del catéter puede perforarse el ventrículo derecho, lo que en ocasiones puede dar lugar a un taponamiento cardíaco, si bien en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente.

Por otra parte, ocasionalmente se observan cuadros alérgicos al contraste que pueden desencadenar crisis anafilácticas.

En conjunto, la prueba es considerada segura ya que la mortalidad es inferior al 0.5% y la tasa global de sus complicaciones oscila entre un 0.6% y un 4% (SIMON y SACKS, 1981; HULL y cols., 1983).

Las indicaciones de esta prueba pueden esquematizarse en:

- \* resultados dudosos de la gammagrafía pulmonar y radiología torácica
- \* sospecha de EP masivo
- \* enfermedad cardiorrespiratoria subyacente
- \* previa a la realización de una embolectomía ó una inte-



rrupción de la vena cava

\* si existe contraindicación para el tratamiento anticoagulante ó trombolítico

En los últimos años se ha introducido la **angiografía digital por sustracción**, que requiere menores cantidades de contraste y puede realizarse con el catéter en vena cava ó en corazón derecho, con lo que el riesgo para el paciente se vé notablemente reducido.

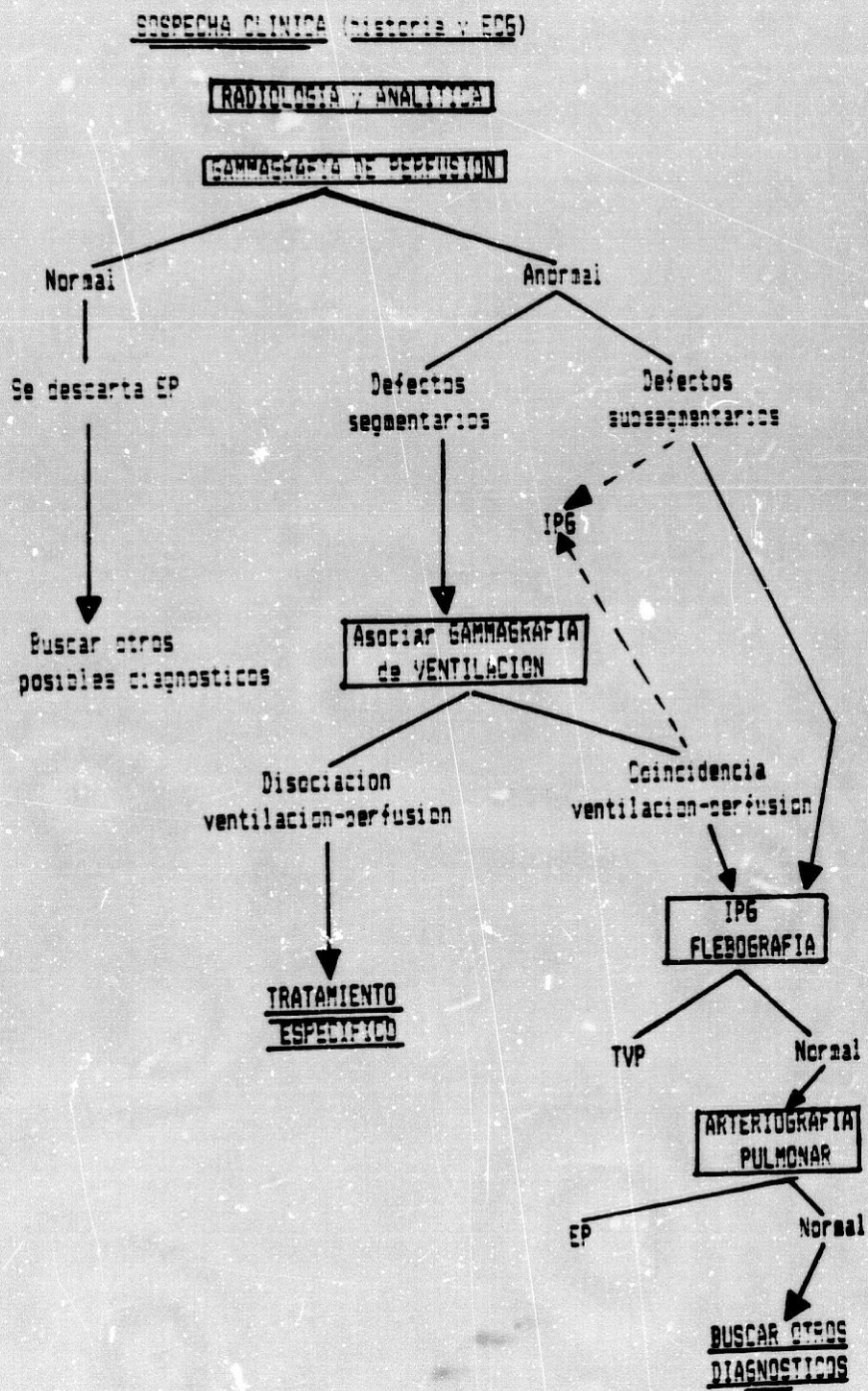
Los resultados parecen prometedores, si bien la experiencia con esta nueva modalidad es, aún, escasa (POND, OVITT y CAPP, 1983).

Establecida la sospecha clínica de embolismo pulmonar por los datos de la historia y del ECG, está indicada la realización de una radiografía simple de tórax en dos proyecciones, pósterio-anterior y lateral, encaminadas a la búsqueda de signos sugerentes de EP y de otras causas productoras de un cuadro clínico similar, con las que habrá que hacer el diagnóstico diferencial; este primer paso se vé complementado por los datos de laboratorio.

Posteriormente se seguirá una secuencia diagnóstica que irá incrementando en invasividad, comenzando por la gammagrafía de perfusión y cuya última prueba objetiva es la arteriografía pulmonar.



Desde un punto de vista práctico, la secuencia diagnóstica de EP es la que se recoge en el siguiente esquema, tomado de HULL, RASKOB y HIRSH (1987).





Siguiendo dicho esquema vemos que, en primer lugar, debe practicarse una gammagrafía de perfusión, cuya normalidad descarta casi con total seguridad el diagnóstico de EP.

Por ello, se buscarán otras posibles causas que originen el cuadro clínico de sospecha, no instaurando tratamiento anticoagulante a menos que se haya constatado el desarrollo de una TVP.

Si en la gammagrafía de perfusión se detectan defectos segmentarios ó mayores, únicos ó múltiples, se asociará a una gammagrafía de ventilación.

La observación de zonas bien ventiladas y mal perfundidas confirma el diagnóstico de EP, por lo que se indicará tratamiento anticoagulante.

Por otra parte, la existencia de zonas con defectos de ventilación e hipoperfundidas no descarta la presencia de EP, haciéndose necesaria la realización de una flebografía convencional de miembros inferiores que, si confirma el desarrollo de TVP, es suficiente para que se inicie el tratamiento anticoagulante.

Por el contrario, su normalidad hace necesario recurrir a la arteriografía pulmonar antes de adoptar una actitud terapéutica.

Si los resultados de la gammagrafía de perfusión muestran defectos subsegmentarios ó son indeterminados, una actitud alternativa consiste en la realización de IPG seriadas.

Dicha actitud se basa en la baja probabilidad de que tenga lugar un embolismo pulmonar sin que se desarrolle una TVP proximal simultáneamente; su adopción elude las técnicas angiográficas



en un 20-30% de los casos (HULL y cols., 1985). En estas circunstancias, la principal ventaja de la IPG sobre la flebografía es que, al ser repetitiva, permite la detección de recurrencia trombótica después de que el trombo original haya embolizado en su totalidad (WHEELER y ANDERSON, 1982).

Los resultados de la arteriografía pulmonar son definitivos. Su normalidad plantea la búsqueda de otras entidades patológicas que justifiquen el cuadro clínico y las alteraciones detectadas.

### 3/ APORTACIONES DEL LABORATORIO AL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA.

La búsqueda de una metodología sencilla, sensible y específica que pueda ser aplicada para predecir la aparición de una complicación tromboembólica en enfermos de riesgo, así como para poder excluir ó confirmar el diagnóstico de esta complicación cuando existen indicios clínicos de sospecha, es uno de los mayores retos de los clínicos e investigadores dedicados al campo de la hemostasia.

La investigación de los parámetros de la coagulación y fibrinólisis, en este sentido, ha sido intensa durante los últimos años; ello es consecuencia de que la etiopatogenia no está completamente esclarecida (NILSEN y cols., 1980). La notable profundización y mejora en el conocimiento de los mecanismos de la coagulación ha conllevado nuevos enfoques de acercamiento al problema de la enfermedad tromboembólica venosa, fundamentalmente de causa quirúrgica.

Durante la última década se han hecho significativos progresos en su detección y nuevos métodos de prevención y tratamiento



han sido introducidos. No obstante, resta determinar qué enfermos desarrollarán trombosis (JANSSEN y cols., 1987),

Las aportaciones del laboratorio al diagnóstico del tromboembolismo venoso postoperatorio deben ser entendidas en términos de su valor predictivo y diagnóstico.

El primero comprende la capacidad de reconocer, antes de la intervención, los enfermos que, con alta probabilidad, lo desarrollarán en el periodo postoperatorio. Su objeto es clasificar a los pacientes según el riesgo y, dependiendo de ello, aplicar ó no profilaxis farmacológica (HEATHER y cols., 1980). En aquellos casos en que esté contraindicada o no se considere oportuno su uso sistemático, identifica a los enfermos que deberán ser sometidos a un seguimiento estricto tras cirugía. Asimismo, se ha planteado en el sentido de predecir qué enfermos, a pesar de la profilaxis, presentarán dicha complicación, bien por ser resistentes a ella (KAKKAR y cols., 1972; NICOLAIDES, 1978), bien para evitar las complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso y eludir su ineficacia en ciertos estados (ANDERSON, 1986; POLLER y cols., 1982) ó por otras causas (KJAERGAARD y cols., 1985).

Las trombosis venosas profundas no presentan clínica que permita predecir su aparición. Se ha demostrado que, cuando se desarrollan, tienen lugar frecuentemente cambios en la coagulación y fibrinólisis (HIRSH, 1977; ZUCKERMAN y cols., 1981). Mediante el laboratorio se intenta detectar una tendencia trombótica



ca de valor en el "screening" diagnóstico del tromboembolismo y, con ello, instaurar el tratamiento oportuno precozmente (DEJARDIN y MASCART, 1950; RABY, 1976; BYNUM y cols., 1979).

Tanto desde el punto de vista predictivo como de ayuda al diagnóstico precoz se han sugerido numerosos "tests" para la detección del tromboembolismo mediante el laboratorio, basados en la pérdida del equilibrio dinámico entre los sistemas fibrinogénicos y fibrinolíticos. Parece claro que cualquier circunstancia que tienda a inclinar la precisa balanza de la coagulación a uno u otro lado traerá consigo la pérdida del mencionado equilibrio y, en su caso, la presentación de un estado hipercoagulable.

El concepto de hipercoagulabilidad engloba dos situaciones bien definidas, a saber: los *estados pretrombóticos*, que comprenden las anomalías detectadas por el laboratorio -por ejemplo, el déficit de antitrombina-III (AT-III)- y ciertas condiciones clínicas -como las neoplasias y el período postoperatorio-, que aumentan el riesgo de tromboembolismo, y a los *pacientes predispuestos*, esto es, aquellos que desarrollan trombosis recurrentes sin que puedan ser reconocidos los factores responsables (SCHAFER, 1985).

Desde el punto de vista clínico, en la práctica, el estado hipercoagulable puede ser clasificado en dos grandes categorías: estado hipercoagulable *primario*, situaciones donde el riesgo trombótico es producto de una anomalía perfectamente establecida,



y estado hipercoagulable *secundario* ó situaciones clínicas diversas en las que conocemos un evidente riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas y que, a diferencia del primario, la base de instauración de la trombosis es compleja, pudiendo participar concomitantemente factores diferentes del sistema hemostático -inhibidores y factores de la coagulación; plaquetas; endotelio vascular; sistema fibrinolítico; condiciones reológicas (GARCIA, 1986).

Por último, bajo la óptica del laboratorio, la hipercoagulabilidad se conceptúa como un estado que implica que los cambios pretrombóticos pueden ser detectados en la sangre, y que estos cambios son de importancia patogénica en el desarrollo de las trombosis ó pueden ser usados para su predicción (HIRSH, 1977).

Definido el concepto de estado hipercoagulable, pasamos a tratar las pruebas propuestas por los distintos autores para su estudio y evaluación, referidas, fundamentalmente, al período postoperatorio.

Aunando los datos de la literatura, comprobamos que se han sugerido tres enfoques diferentes, si bien no excluyentes, para la detección de la hipercoagulabilidad y sus aportaciones al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria:

- \* Identificación de los factores de riesgo, clínicos y/o hematológicos, preoperatoriamente; por tanto, valor predictivo de dicho planteamiento.
- \* "Tests" realizados antes de la intervención quirúrgica, de valor predictivo en el desarrollo de tromboembolismo postoperatorio.
- \* "Tests" de "screening" diagnóstico, aplicables en el período postoperatorio.

Según todo ello, porque así se recoge en la bibliografía y con fines académicos de exposición, clasificamos el estudio en tres apartados:

- \* VALOR PREDICTIVO DE LA IDENTIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO
- \* PREDICCIÓN DEL RIESGO BASADA EN "TESTS" HEMATOLOGICOS
- \* APORTACIONES DE LOS "TESTS" HEMATOLOGICOS AL "SCREENING" DIAGNOSTICO POSTOPERATORIO.

### 3.1/ VALOR PREDICTIVO DE LAS DETERMINACIONES HEMATOLOGICAS

#### 3.1.1/ Valor predictivo de la identificación de los factores de riesgo

Con objeto de evitar las complicaciones tromboembólicas se han propuesto varias fórmulas combinando los factores de riesgo evaluables -clínicos y/o hematológicos- que, aplicadas preoperatoriamente, puedan tener valor predictivo.



La primera de ellas, que tengamos constancia, fué sugerida por BRENNEMAN (1965). Aplicada individualmente, se comprobó su validez en pacientes quirúrgicos; permitió su clasificación en riesgo potencial, alto riesgo e, incluso, determinados valores del índice aconsejaban postponer la intervención. Dado el año de su aplicación, el objetivo era reducir el índice, disminuyendo los factores de riesgo reconocidos, para eludir las complicaciones.

Introducida la profilaxis, el interés de estas fórmulas se centró en la clasificación de los enfermos en grupos de riesgo y, una vez ésto, indicar ó no su prescripción.

En esta línea, CLAYTON y colaboradores (1976), tras valorar diversos factores clínicos y determinar una batería analítica vasta, obtuvieron un índice aplicable en cirugía ginecológica; posteriormente se confirmó su valor (CRANDON y cols., 1980). Por razones económicas, se intentó realizar el índice con tres variables clínicas y una sola determinación de laboratorio, los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina; con ello se obviaría el ingreso de las enfermas días antes de la intervención, reduciendo gastos. Sin embargo, la omisión del tiempo de lisis de las euglobulinas debilitó, notablemente, su valor predictivo (CRANDON y cols., 1980). Ulteriores estudios, también en cirugía ginecológica, solo realizan las determinaciones rutinarias de laboratorio argumentando que una más detallada evaluación del sistema de la coagulación no es provechosa para la mayoría de los clínicos (CLARKE-PEARSON y cols., 1987). Por el contrario,

otros autores exponen como sesgo de sus estudios la no inclusión de los "tests" sanguíneos de coagulación, catalogándolos como factores de riesgo de gran utilidad (SIGEL, 1975). Los "tests" hematológicos simples sí han sido incluidos en otros índices predictivos, confirmándose su valor (SUE-LING y cols., 1986).

En contraposición a los resultados obtenidos en cirugía ginecológica, los intentos de predecir preoperatoriamente el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda han sido poco satisfactorios en cirugía general.

SUE-LING y colaboradores (1986) obtuvieron un índice, aplicable a este tipo de cirugía, cuyas determinaciones de laboratorio incluían el tiempo de lisis de euglobulinas -que tuvo el mejor poder predictivo tras la edad-, la determinación de AT-III y el recuento plaquetario. Su sensibilidad fue del 91%, pero su especificidad alcanzó el 81%. Una variante simplificada de este índice, basada solo en la edad y el tiempo de lisis de euglobulina, si bien mantuvo la sensibilidad disminuyó, considerablemente, en especificidad (63%).

Los intentos de aplicar el índice de CLAYTON (1976) en cirugía general han resultado infructuosos, con especificidad del orden de un 50% en enfermos de alto riesgo (LOWE y cols., 1982).

A diferencia de los referidos trabajos, KJÆRGAARD y colaboradores (1985) intentaron identificar un índice predictivo de los enfermos que desarrollarán trombosis venosa profunda, tras ciru-



gía electiva abdominal, a pesar de la profilaxis heparínica subcutánea. Los parámetros hematológicos discriminantes, de entre los investigados, fueron la hemoglobina y la  $\beta$ -tromboglobulina, con disminución y aumento, respectivamente, en enfermos con tromboembolismo.

La coexistencia de un estado hipercoagulable primario junto a factores clínicos bien definidos es un indicador de alto riesgo (SCHAFER, 1985).

La hipercoagulabilidad primaria congénita es producto de anomalías moleculares perfectamente establecidas; por consiguiente, su identificación preoperatoria es de valor predictivo al evaluar el riesgo.

Entre las descritas podemos citar: las deficiencias de AT-III y proteínas C y S; el descenso del cofactor II de la heparina; los trastornos de la actividad fibrinolítica, como hipo y displasminogenemias y anormal disponibilidad del activador tisular del plasminógeno; disfibrinogenemias y deficiencias del factor XII (GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986).

En cuanto a los marcadores de hipercoagulabilidad primaria adquirida, se han identificado dos: anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina.

La alteración permanente asociada con incrementado riesgo de trombosis más estudiada ha sido la deficiencia de AT-III,

considerada como el prototipo de hipercoagulabilidad (SCHAFER, 1985). La predisposición a trombosis de estos enfermos se ha evidenciado (HIRSH, 1977).

### 3.1.2/ Predicción del riesgo basada en "tests" hematológicos

Son numerosos los estudios encaminados a la búsqueda de un "test" sencillo, sensible y específico que, determinado antes de la intervención, tenga valor predictivo de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria.

Aún con este objetivo común, los enfoques propuestos por los distintos autores varían acordes con los avances en el conocimiento de los mecanismos de la coagulación y la mejora de los métodos de laboratorio.

Introducido inicialmente con fines diagnósticos por DE TAKATS (1943), el valor predictivo del "test" de tolerancia a la heparina es evaluado por este autor en posteriores estudios. Con algunas modificaciones al método original, se constata la capacidad del "test" para detectar el estado de la coagulación y su aptitud para "combatir" el trauma quirúrgico (DE TAKATS y MARSHALL, 1952).

Una de las conclusiones de los diversos estudios realizados con el "test" de tolerancia a la heparina por su creador es la utilidad del "test" como herramienta simple para estimar el equilibrio dinámico entre los factores trombogénicos y fibrinolíticos.



cos. Si bien las primeras investigaciones se centraron en la valoración de los primeros, en ulteriores estudios se plantea el papel de la fibrinólisis. Tras los buenos resultados obtenidos, la respuesta de los agentes fibrinolíticos es propuesta como clave para la predicción de las trombosis venosas; conforme a ello, el autor invita al estudio en esta línea (DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970; DE TAKATS, 1971).

Dado que ha sido eje central de la presente investigación la realización y valoración de una modificación al método de DE TAKATS, el "*test*" de tolerancia a la heparina es tratado en otro epígrafe -ver capítulo correspondiente-.

Continuando con el valor predictivo de los "tests" hematológicos, se llevaron a cabo estudios encaminados a investigar el interés de evaluar la respuesta del sistema fibrinolítico al "stress" quirúrgico y su posible relación con el desarrollo de tromboembolismo.

Se examina la actividad fibrinolítica, mediante el tiempo de lisis de euglobulinas -ya que aquélla es inversamente proporcional a éste-. Este estudio permitió clasificar a los enfermos, antes de una intervención abdominal electiva, en dos grupos: grupo estable, con baja actividad fibrinolítica preoperatoria y más lenta y menor caída durante el postoperatorio, y grupo lábil, aquél cuya actividad fibrinolítica fué alta antes de la intervención con inmediata y considerable reducción postoperatoria. La



incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo lábil triplicó a la del grupo estable (KNIGHT y cols., 1977).

Estudios posteriores en esta línea, asimismo en cirugía abdominal electiva, obtuvieron resultados que discrepan del anterior. Determinando la lisis de la fibrina mediante un marcador isotópico "in vivo" (fibrinógeno marcado con  $^{125}\text{I}$ ), la estimación de la actividad fibrinolítica no fué lo suficientemente exacta para que los autores propongan el uso en la práctica clínica habitual de este "test". Sugieren que sí es útil para detectar un subgrupo, de actividad fibrinolítica marcadamente baja, y especial riesgo de desarrollar tromboembolismo. El objetivo de este estudio, al igual que el anterior, es el tratamiento preventivo antes de que la intervención quirúrgica se lleve a cabo (REILLY y cols., 1980).

Si se admite que las trombosis tienen lugar -de acuerdo con Astrup- cuando el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis es alterado, la explicación a los distintos patrones de actividad fibrinolítica observados no deben confinarse a ésta, deben también ser referidos a la coagulación (KNIGHT y cols., 1977).

Evaluando los "tests" anteriormente señalados junto al tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y el tiempo de trombina, entre otros, el TPTa fué el único que, reflejando una mayor tendencia a trombosis, tuvo valor predictivo aplicado a cirugía abdominal electiva. Determinado antes de la intervención, su



acortamiento se correlacionó, de forma significativa, con el desarrollo de trombosis venosa profunda postoperatoria (GALLUS, 1973). Otros autores no comparten estos resultados (RACOKZY y cols., 1980).

La determinación de un "test" "in vitro" con tromboelastografía llevó a HEATHER y colaboradores (1980) a concluir que cuando la concentración de la sangre total está entre un 75-85% respecto de su valor normal más aumenta la coagulabilidad. Los resultados de la aplicación del "test" de dilución salina a cirugía abdominal indican que el mecanismo de la coagulación de los enfermos con riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda responde de forma más acusada a este "test" que los que no presentan, en el postoperatorio, la mencionada complicación; tiene, por tanto, valor predictivo de lo que tendrá lugar "in vivo". Aun cuando no es claro el mecanismo por el que la dilución incrementa la coagulabilidad, los autores concluyen que permite inferir la respuesta a la administración intravenosa peroperatoria de fluidos cristaloides, y sugieren que los pacientes de riesgo muestran mayor respuesta a otros estímulos intraoperatorios, tales como trauma tisular y liberación de catecolaminas. El "test" oferta al clínico la posibilidad de determinar el riesgo antes de la cirugía y establecer la profilaxis oportuna para cada enfermo (HEATHER y cols., 1980).



La evaluación de la hipercoagulabilidad antes de la intervención quirúrgica es motivo de discrepancia entre autores en lo que respecta a su valor predictivo. Así, frente a unos que señalan la utilidad de su detección (DE TAKATS, 1943; BERNARD, 1981), otros refieren la aleatoriedad de su búsqueda (CAEN, LARRIEU y SAMAMA, 1977; CHAIMOFF y cols., 1985).

Al comienzo de este apartado hacíamos mención a que, con fines de exposición, describíamos separadamente los "tests" que investigaban la coagulación y la fibrinólisis. A la postre, todos los autores intentan manifestar una coagulabilidad acelerada, esto es, detectar el estado hipercoagulable, pilar básico de la triada de VIRCHOW.

En principio, todas las pruebas que exploran la coagulación en su totalidad deberían proporcionar esta información al investigador ó clínico; sin embargo esto no es así, debido a las propias limitaciones de "tests", y la literatura al respecto es contradictoria.

En la interpretación de las pruebas clásicas se cometen importantes errores que conllevan indicaciones incorrectas. Así, el tiempo de coagulación tiene escaso valor en la detección de hipercoagulabilidades al ser una prueba grosera, poco reproducible y muy sensible a factores exteriores tales como temperatura, agitaciones intempestivas del tubo, tipo de recipiente utilizado para su realización, etc... (BALCELLS, 1984). Por su parte, el



tiempo de recalcificación plasmática ó de Howell es de escasa sensibilidad para el objetivo propuesto (RABY, 1976).

Hemos expuesto líneas arriba los buenos resultados obtenidos con el "test" de tolerancia a la heparina, que permite poner de manifiesto el estado hipercoagulable y conocer la respuesta post-operatoria del enfermo a la agresión quirúrgica cuando es realizado "in vitro" (DE TAKATS y MARSHALL, 1952; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970), así como seleccionar a los pacientes de riesgo cuando su realización es "in vivo" (DE TAKATS, 1943). Tal como fuese allí expresado, al ser una modificación de este método la utilizada en la presente investigación, se trata detalladamente en el epígrafe correspondiente.

Según RABY (1976), previo al desarrollo de las trombosis venosas profundas tiene lugar un "estado trombofílico", que en el plano biológico se traduce por hipercoagulabilidad. Su duración, sobre todo en las trombosis localizadas, es lo suficientemente prolongada para que una exploración biológica -realizada con una técnica apropiada- pueda revelar su presencia y permita la instauración de una profilaxis adecuada que eluda la mencionada complicación.

Introducida por HARTERT en 1948, la tromboelastografía ha sido reconocida por numerosos autores como una técnica superior a las pruebas standards de laboratorio (CAPRINI y cols., 1977; ZUCKERMANN y cols., 1981; DURAFFOURD, 1981; COPPOLA y cols., 1985;



SPIESS y cols., 1987), especialmente valiosa para la valoración del estado hipercoagulable (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; RABY, 1976, AZNAR y cols., 1979; TORRAS-BARBA y cols., 1980).

Utilizada con fines diagnóstico en el periodo postoperatorio, su valor predictivo está por definir.

Al ser la técnica utilizada en el presente trabajo, para la realización del "test" de tolerancia a la heparina y para determinar el valor predictivo de esta modificación al método de DE TAKATS (1943), es expuesto detalladamente en el epígrafe correspondiente.

Para concluir, reseñar que algunos estudios realizados en cirugía ortopédica, en la que se indicó profilaxis subcutánea con heparina a bajas dosis, han logrado identificar, determinando la concentración de heparina plasmática -mediante el examen propuesto por DENSON y BONNAR (1974)-, enfermos de riesgo de presentar trombosis venosa profunda en el postoperatorio; estos enfermos tenían niveles muy bajos de heparinemia a las 2 y a las 8 horas de su administración (BROZOVIC y cols., 1975).

### 3.2/ APORTACIONES DE LOS "TESTS" HEMATOLOGICOS AL "SCREENING" DIAGNOSTICO POSTOPERATORIO

El método ideal para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa sería un indicador bioquímico simple, rápidamente monitorizable en sangre, determinado en cada paciente dia-



riamente, con pocos inconvenientes y bajo costo (COOKE y cols., 1975).

Dada la inexistencia de signos clínicos premonitorios de la referida complicación, no es de extrañar el enorme esfuerzo de biólogos, hematólogos y cirujanos en la búsqueda de un marcador en sangre que reúna el mayor número posible de las características expuestas para el considerado como procedimiento ideal.

Los estudios van encaminados a la identificación del estado hipercoagulable, bien por "tests" que evalúen la coagulabilidad de forma global, bien por la determinación aislada de indicadores de este estado.

El "test" de tolerancia realizado "in vivo", propuesto por DE TAKATS (1943), permitió a este autor postular que un fallo a pequeñas dosis de heparina indicaría trombosis en evolución ó, al menos, tendencia trombótica (DE TAKATS, 1950). Si un enfermo es *normo ó hiperreactor*, puede asumirse que no desarrollará complicación tromboembólica; por lo tanto, su utilización en la clínica diaria tiene valor diagnóstico (TUFT y ROSENFELD, 1947). Realizado "in vitro", se confirman estos resultados (DEJARDIN y MASCART, 1950; DE TAKATS, 1951). Otros autores discrepan sobre estas conclusiones (HAGEDORN y BARKER, 1948; HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).

Remitimos, de nuevo, al capítulo correspondiente, donde el "test" de tolerancia a la heparina es tratado de forma detallada.



En el postoperatorio nos encontramos la existencia de diferentes marcadores que sugieren la presencia de un estado hipercoagulable, secundario a la intervención quirúrgica, al observar signos inequívocos de activación plaquetaria, generación de trombina ó presencia de factores activados circulantes ó material procoagulante. El problema radica en la interpretación de estos resultados pues, junto a una alta sensibilidad, los marcadores tienen una importante falta de especificidad (GARCIA, 1986); detectan la hipercoagulabilidad, pero no si es causa de trombosis, consecuencia, ó solo una mera coincidencia (SCHAFER, 1985). Otra de las dificultades de su interpretación reside en determinar qué valores son normales y cuáles escapan a este rango (DAVIES y McNICOL, 1978).

Una amplia batería de pruebas ha sido propuestas para la detección de la hipercoagulabilidad secundaria. Si bien solo unas pocas son de utilidad, exponemos someramente las más estudiadas así como aquéllas investigaciones recientes que perfilan las posibles líneas a seguir en un futuro próximo.

Estudiados por ISACSON y NILSONN (1972), el significado de las mayores concentraciones de fibrinógeno y factor VIII en enfermos con trombosis venosa profunda no es claro. Porque ambos, al igual que el factor V, son proteínas que pueden comportarse como reactantes de la fase aguda, sus niveles incrementan durante la respuesta inflamatoria; conduciría a error considerarlos como marcadores de hipercoagulabilidad (DAVIES y McNICOL, 1978). Para



otros autores la importancia del fibrinógeno -como materia prima del coágulo- es fundamental (RABY, 1978). Parece haber unanimidad respecto a que la determinación de los factores de forma individual, aisladamente, no ofrece seguridad diagnóstica de las trombosis (DEUTSCH, 1955; ABERG, 1973; KORVALD y cols., 1974).

Por el contrario, evidencias clínicas y experimentales demuestran que los niveles incrementados de los factores de coagulación activados son trombogénicos. Por ello, manifiestan una coagulación patológica la activación de la protrombina y la generación y activación de la trombina (SCHAFER, 1985).

La experiencia clínica con las pruebas que las evidencian es poco aclaratoria y, en ocasiones, contradictoria. La mayoría, además, requiere una técnica muy sofisticada, no disponible ni realizable en la práctica diaria. De ellas, las más utilizadas son:

#### **Pruebas que detectan la generación de trombina:**

##### **1.- Productos de activación de la protrombina**

Como su propio nombre indica son productos procedentes de la protrombina como resultado de su conversión en trombina, tras una serie de complejas reacciones. Se denominan fragmentos de la protrombina  $F_2$  y  $F_{1+2}$ . Aun cuando mediante técnicas de radioinmunoensayo se ha demostrado una evidente elevación de este último en la enfermedad tromboembólica venosa, no acompañada de modifi-

caciones del fragmento F<sub>2</sub> (TEITEL y cols., 1982), no se disponen de "tests" fiables para su detección (GARCIA, 1986).

## 2.- Complejos de trombina-antitrombina III

La trombina dá lugar a la formación inmediata de complejos con la antitrombina III, con la aparición de un nuevo antígeno que define la presencia de dichos complejos, detectable mediante técnicas de radioinmunoanálisis. Los "tests" realizados no han conseguido fiabilidad (GARCIA, 1986).

## Pruebas que miden la formación de fibrina

Estas pruebas detectan los productos de la reacción de conversión del fibrinógeno a fibrina. A destacar:

### 1.- Fibrinopéptido A

La presencia de trombina circulante conlleva la inmediata escisión de un fragmento del fibrinógeno, el fibrinopéptido A; su determinación en plasma indica el grado de actividad de la trombina (DAVIES y McNICOL, 1978). Si bien se ha mostrado altamente sensible, la detección de incrementos importantes en trombosis venosa y embolismo pulmonar, así como en lupus eritematoso disseminado, abogan por la falta de especificidad (KAPLAN y OWEN, 1987).

### 2.- Complejos solubles de monómeros de fibrina circulantes

Liberado el fibrinopéptido A, se forman estos complejos de monómeros de fibrina polimerizados con fibrinógeno, con otros monómeros de fibrina ó con productos de degradación de la fibrina.



Para su detección se han utilizado, clásicamente, técnicas de precipitación con sulfato de protamina, etanol y crioprecipitación. La especificidad limitada de estos "tests" conlleva su no utilización como "test" de "screening" diagnóstico (GUREWICH y HUTCHINSON, 1971).

### 3.- Productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina

Los "tests" que tasan estos productos miden los fragmentos incoagulables del fibrinógeno y de la fibrina tras la acción de la plasmina. Se han estudiado mediante varias técnicas inmunológicas y con el "test" de aglutinación estafilocócica. La medida de estos productos se ha mostrado útil como ayuda al diagnóstico del embolismo pulmonar (RUCKLEY, 1970; BYNUM y cols., 1979). Por el contrario, no tiene aplicación en la detección de las trombosis venosas profundas postoperatorias, debiendo ser cauta su interpretación (WOOD, 1972; COOKE y cols., 1975).

Mención aparte merecen dos pruebas, consideradas como las de mayor sensibilidad para la estimación de los productos de degradación del fibrinógeno; nos referimos a las determinaciones del fragmento E y del dímero D.

El fragmento E es el producto final de la reacción de conversión del fibrinógeno, siendo detectado por técnicas de radioinmunoensayo. Se ha comunicado una sensibilidad del 99% y especificidad del 84% para este "test", tasado mediante estudios con flebografía en enfermos con sospecha clínica de trombosis venosa

profunda (ZIELINSKY y cols., 1982). No obstante, frente a autores que refieren su especificidad para identificar trombosis proximales -y no las distales- (GORDON y cols., 1977), otros estiman que este "test" es incapaz de discriminar entre individuos con trombosis venosa profunda y los que no presentan esta complicación (DAVIES y McNICOL, 1978).

Con el fragmento E forma complejos el dímero D, que deriva de la proteólisis del fibrinógeno ó de la fibrina I entrelazados. Por ello probablemente sea la prueba más prometedora para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa, ya que la fibrina entrelazada, de la que deriva, es la que forma parte de los trombos. Se han referido niveles aumentados de este dímero en tromboembolismo, trombosis arteriales y coagulación intravascular diseminada (WHITAKER y cols., 1984). Precisamente la elevación en este último proceso puede limitar su utilidad (KAPLAN y OWEN, 1987).

Algunos autores han propuesto combinaciones de varios "tests" para mejorar el diagnóstico.

En este sentido, la asociación de "tests" que determinan los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina a los que identifican los complejos solubles de monómeros de fibrina contribuyó al diagnóstico de embolismo pulmonar, en sanos y en enfermos, bajo diversas situaciones médicas y quirúrgicas. No tuvo valor discriminativo de trombosis venosa (BYNUM y cols., 1979).



Asimismo, la información proporcionada por el "test" de sulfato de protamina se vió confirmada y complementada por el "test" de aglutinación estafilocócica (GUREWICK y HUTCHINSON, 1971).

Como alternativa a la medida de los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina, algunos autores han propuesto determinar los niveles en plasma del principal inhibidor de la plasmina, la  $\alpha_2$ -antiplasmina. Los niveles de antiplasmina fueron significativamente más elevados, tras cirugía mayor, en enfermos con trombosis, sobre todo el primer día del postoperatorio. Este "test" es propuesto como el más simple para discriminar entre enfermos con y sin esta complicación, si bien el análisis se realizó de forma retrospectiva, limitando las conclusiones (GALLUS y cols., 1973).

Junto a estos marcadores plasmáticos de hipercoagulabilidad secundaria, se ha propuesto una amplia batería de pruebas que nos permiten explorar la hemostasia primaria, si bien solo unas pocas son de utilidad en la detección del estado hipercoagulable.

Entre ellas contamos con:

**Medida de los componentes de la reacción de liberación plaquetaria**

**1.- Factor plaquetario 4**

Es una proteína específica, liberada por los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas tras su activación, con actividad neutralizante de la heparina. RUCINSKI y colaboradores (1979) han aislado dos formas, una de alta y otra de baja afinidad. Determinada en plasma



mediante radioinmunoensayo, se ha demostrado su elevación en trombosis venosas, si bien es dudoso su valor diagnóstico de forma aislada. Se requieren más estudios para establecer su sensibilidad y especificidad en dicha complicación (HIRSH, 1977).

#### 2.- $\beta$ -tromboglobulina

Al igual que el factor plaquetario 4, es una proteína específica de las plaquetas liberada por los gránulos  $\alpha$  (cuyo papel fisiológico es desconocido), que puede ser liberada por las plaquetas intactas. Parece ser un fragmento proteolítico estable del factor plaquetario 4 de baja afinidad (RUCINSKI y cols., 1979). Aunque trabajos como el de MATSUDA y colaboradores (1979) han demostrado su elevación en trombosis venosas agudas, los resultados son contradictorios, siendo necesarios más estudios para definir su posible aplicación al diagnóstico del tromboembolismo (DAVIES y McNICOL, 1978).

#### "Tests" de agregación plaquetaria

Se ha intentado estudiar este efecto "in vitro", si bien no ha sido posible por la gran variación en la respuesta a agentes agregantes observada en sujetos normales (HIRSH, 1977).

#### "Tests" "in vivo" de activación de las prostaglandinas

(tromboxano  $A_2$  y  $B_2$ )

Sus resultados son de difícil interpretación, al desconocerse si realmente se correlacionan con la activación de las plaquetas "in vivo" (GARCIA, 1986).



Debemos tener presente que muchas de estas pruebas no están diseñadas para su uso rutinario en los laboratorios hospitalarios, son de tediosa realización y difícil interpretación. Por otra parte, como hemos podido apreciar, algunas son altamente sensibles pero inespecíficas, por lo que no tienen utilidad para el objetivo que se persigue con su aplicación.

Como podemos comprobar, los numerosos "tests" disponibles investigan solo un aspecto muy concreto de la coagulación y fibrinólisis, por lo que la información derivada de su interpretación suele ser incompleta (COPPOLA y cols., 1985).

Frente a ellas, el tromboelastograma proporciona información global, amén de valorar las distintas fases por separado. Estudiado en capítulo aparte por ser la técnica utilizada en la presente investigación, solo reseñar ahora que se ha mostrado especialmente útil en la detección de la hipercoagulabilidad postoperatoria, obviando las limitaciones de los restantes "tests", por lo que numerosos autores la proponen como prueba de ayuda al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria (KIMCHE y BISENKRAFT, 1970; HOWLAND y cols., 1974; FANO y GONZALEZ, 1983; COPPOLA y cols., 1985; BLAIR y cols., 1986).

### 3.3/ OTRAS APORTACIONES DEL LABORATORIO

Teniendo en cuenta todas las limitaciones que han sido expuestas, hay que tener presente el importante papel del laborato-



rio en el estudio y la profundización de la etiopatogenia y fisiopatología del estado hipercoagulable.

El término de hipercoagulabilidad, como hemos referido anteriormente, se ha conceptualado de diversas formas. Pero el interés de la mayoría de estudios realizados en esta línea se centra en la posibilidad de que esta alteración de la coagulación pueda contribuir a la génesis del tromboembolismo ó, dicho de otra forma, que información real sobre las trombosis nos proporciona la puesta en evidencia de una hipercoagulabilidad.

La literatura al respecto es tan abundante como contradictoria.

Aunque la relación entre hipercoagulabilidad y trombosis ha sido tratada en otros capítulos, y reincidiremos sobre ello más adelante, nos parece oportuno hacer una serie de consideraciones.

Un número importante de cambios sanguíneos han sido investigados, objetivados y publicados en enfermos con tromboembolismo. El problema estriba en determinar si estas aportaciones del laboratorio son causa ó consecuencia de la mencionada complicación.

La importancia de la hipercoagulabilidad en la génesis de las trombosis venosas profundas no es cuestionable desde que VIRCHOW estableciese la triada patogénica, en 1846. No obstante, frente a autores que abogan porque la exteriorización y puesta de manifiesto de la hipercoagulabilidad precede a la detección de trombosis (KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; GALLUS y cols., 1973; BRO-



ZOVIC y cols., 1975; SEYFER y cols., 1981), otros opinan que no se ha podido demostrar una relación causa-efecto (ABERG y cols., 1973; BUTLER, 1975; DAVIES y McNICOL, 1978; CAIRCLS y CAPDEVILLA, 1980).

Según HIRSH (1977), antes de considerar la relación como causal, debe ser puntualizado:

\* es importante determinar la frecuencia de presentación de las alteraciones observadas en procesos distintos de las trombosis, con objeto de conocer su especificidad

\* la corrección de estas alteraciones se asociaría a la corrección de la trombosis y viceversa, esto es, la corrección del estado trombótico conllevaría la normalización de los "tests" que reflejan las mencionadas alteraciones.

El autor refiere que pocos estudios consideran estos aspectos y, si bien se ha demostrado en algunos casos que preceden a las trombosis, no se ha investigado el efecto de la supresión de las alteraciones sobre la incidencia de este proceso patológico (HIRSH, 1977). Nuevos estudios son, por consiguiente, sugeridos y, para algunos autores, los métodos de detección están condicionados a cómo evolucione el conocimiento de la patogenia de la enfermedad tromboembólica (DAVIES y McNICOL, 1978).



Hemos podido constatar la inexistencia, hasta la fecha, de método ideal de laboratorio para el diagnóstico de las trombosis venosas profundas. No obstante, nadie pone en entredicho el importantísimo papel que el laboratorio ha desempeñado en el mejor conocimiento de esta complicación.

Considerando que todos los "tests" son susceptibles de fallar, el papel del laboratorio como guía y parte de una evaluación diagnóstica global parece haber sido establecido (COOKE y cols., 1975; COMF y cols., 1979; BYNUM y cols., 1979).



"TEST" DE TOLERANCIA  
A LA HEPARINA



## INTRODUCCION

A finales de 1942, DE TAKATS y GILBERT proponen el uso de la respuesta a la heparina como un "test" de coagulación de la sangre; meses más tarde, en Julio de 1943, el propio DE TAKATS da el nombre de "tolerancia a la heparina" a este "test".

Con ese término el autor quería significar que la respuesta de un individuo a la heparina depende de la suma total de factores coagulantes y que, ante igual dosis, existe una variabilidad interindividual e, incluso, dicha variabilidad se presenta en un mismo individuo bajo diferentes circunstancias (DE TAKATS, 1943).

No podía ser asumida una adecuada anticoagulación con dosis standards y, algunos individuos, presentaban complicaciones trombóticas ó hemorrágicas, que conllevaban un ajuste perfecto de dosis con dos problemas: el factor tiempo requerido para ello y la inexistencia de un exacto monitor de la terapia anticoagulante. Un control de laboratorio satisfactorio presenta problemas técnicos e, incluso en las mejores condiciones de realización, en un 50% de los casos se sobrepasa el rango terapéutico. (MANT y cols., 1977).



La diferente respuesta a la heparina ha sido constatada por numerosos autores, no solo con el uso de la terapéutica heparínica intravenosa (HAGEDORN y BARKER, 1948; DE TAKATS 1950; DE TAKATS y MARSSHALL, 1952; HOLGER-MADSEN y SHIOLER, 1962; SPECTOR y CORN, 1967; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970; CIPOLLE y cols., 1981; BENCHEKROVĚ y cols., 1986; ANDERSON, 1986; BONEU y cols., 1987), también cuando la heparina es utilizada profilácticamente (GALLUS y HIRSH, 1973; BROZOVIC y cols., 1975; COOKE y cols., 1976; BEERMANN y LAHNBORG, 1981; LEYVRAZ y cols., 1983).

El mantenimiento de la heparinización intravenosa es una ciencia inexacta (BEAVER y cols., 1985). Generalmente, se administra una embolada inicial seguida de dosis fijas de forma horaria; el régimen de dosificación se determina asumiendo que el riesgo de trombosis y hemorragias es reducido si el control de laboratorio se mantiene dentro de un rango terapéutico (CIPOLLE y cols., 1981). Sin embargo, muchos autores coinciden en la necesidad de un "test" simple para determinar la tolerancia a la heparina de cada enfermo, base para la administración del tratamiento, dado que las dosis standards inducen una anticoagulación no predecible (DE TAKATS, 1943; TUFT y ROSENFELD, 1947; BERSTEIN, 1978; WALKER y JICK, 1980).

Respecto a la heparina a bajas dosis (HBD) administrada subcutáneamente de forma profiláctica, se sigue planteando la dicotomía eficacia-riesgos, y de forma notable en la última década.

Su uso sistemático en cirugía general quedó establecido tras el International Multicenter Trial (1975), estudio en el que se probó su eficacia y seguridad sin necesidad de monitorización.

Numerosos trabajos, en esta línea, han obtenido resultados similares (KAKKAR y cols., 1971 y 1972; WILLIAMS, 1971; GORDON-SMITH y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972; SAGAR y cols., 1975; GALLUS y cols., 1976; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En contraposición, numerosos autores, también en esta línea, desaconsejan su aplicación sistemática por las complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso (PACHTER y RILES, 1977; BRITTON y cols., 1977; STRANDNESS, 1978; GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979; BELL y ZUIDEMA, 1979; BROWSE, 1988).

Asumir que todos los pacientes, independientemente del grado de respuesta, de su peso corporal y de las funciones hepática y renal, serán igualmente protegidos por una pequeña y fija dosis de heparina es incorrecto (DE TAKATS, 1976). Ciertamente, algunos no estarán protegidos y otros, a pesar de las pequeñas dosis, tendrán demasiada anticoagulación.

Estas variaciones pueden influir en algunos de los casos en que la heparina falla en la profilaxis, así como en los casos ocasionales de hemorragias per ó postoperatorias, aunque ello no indica que sea la única explicación (BROZOVIC y cols., 1975). El cirujano no debe, por todo ello, tener un falso sentido de seguridad con la profilaxis (RUCKLEY, 1985).



Se plantea, pues, la necesidad de un "test" de laboratorio simple para determinar la tolerancia del enfermo a la HBD (NICOLAIDES, 1978).

Aunque esta cuestión permanece sin responder, es destacable que en cirugía traumatológica -donde la heparina a bajas dosis es inefectiva- (HIRSH, 1981; RUSSELL, 1983; ROBERTS, 1987), se recomienda el uso de dosis subcutáneas ajustadas con control de laboratorio, con óptimos resultados (TILSWER y cols., 1980; POLLER y cols., 1982; LEYVRAZ y cols., 1983).

El concepto de tolerancia, acuñado hace casi medio siglo, continúa vigente en nuestros días. El conocer la respuesta de cada individuo a la heparina puede ser la llave que establezca las dosis óptimas de anticoagulación para prevenir la aparición de las trombosis sin incrementar los riesgos de sangrado.

Un "test" que nos informe de ello es, por tanto, una aportación de inestimable valor.

## METODOS

DE TAKATS y colaboradores trabajaron en la búsqueda de un "test" de fácil realización, que permitiese el estudio rápido, sensible y fiable del estado de la coagulación sanguínea y que indicara la pérdida del balance entre los factores coagulantes y anticoagulantes.

El primero de estos estudios fué el "test" de tolerancia a la heparina "in vivo", midiendo el tiempo de coagulación antes y a los 10, 20, 30 y 40 minutos tras la administración intravenosa de una dosis única de 10 mgrs (1000 U.I.) de heparina sódica. El tiempo de coagulación se realizó en tubo capilar, abriéndolo cada 30 segundos, indicando el punto final la aparición de las primeras trazas de fibrina (DE TAKATS, 1943).

Numerosas modificaciones posteriores han sido propuestas consistentes, fundamentalmente, en aumento de las dosis, utilización de plasma en lugar de sangre total, sustitución del tiempo de coagulación por otro control de laboratorio y, la más importante, su realización "in vitro" en vez de "in vivo" como fuese planteado en un principio.



La revisión de la literatura desde el año de su introducción hasta nuestros días nos permite estudiar las distintas técnicas, propuestas por los diferentes autores, así como el porqué de la incorporación de esas modificaciones.

Hemos podido constatar veintidós "tests" alternativos al original de GEZA DE TAKATS, realizado en 1943, pasando a ocuparnos de los más significativos.

\* Las primeras críticas al "test" de DE TAKATS fueron realizadas por HAGEDORN y BARKER en 1948 quienes, reconociendo la importancia del acercamiento propuesto por aquel autor al estudio de la coagulación sanguínea en sanos y en enfermos, cuestionan su valor.

Las razones expuestas son: primero, la relativamente pequeña cantidad de heparina utilizada quizás limite el rango de respuesta al anticoagulante. Segundo, la inexactitud del tiempo de coagulación determinado en tubo capilar, que imposibilita la comparación de los distintos valores obtenidos con esta técnica. En tercer lugar, la diferencia establecida entre sanos y enfermos es pequeña, un margen insuficiente menor de tres minutos, y posiblemente dentro de los límites de error del propio método (HAGEDORN y BARKER, 1948).

Acorde con ello, proponen aumentar la dosis a 25 mgrs y utilizar como control de laboratorio una modificación del tiempo de Lee-White.

En las primeras determinaciones las punciones eran múltiples, tantas como las del "test" original y, en ocasiones, se realizaban tres extracciones adicionales a los 50, 60 y 90 minutos.

Prontamente se observó que la máxima respuesta era obtenida, siempre, a los 10 minutos, abandonando el resto de las determinaciones. Con ello se simplificó la realización y se obviaron punciones innecesarias.

Esta modificación es la única aceptada e incorporada por DE TAKATS, que mantiene la dosis inicial y el tiempo de coagulación en tubo capilar argumentando que el resto alejan un poco al "test" de su objetivo inicial, cual es la valoración del estado de la coagulación de forma rápida y realizado a la cabecera del enfermo para la pronta dosificación y administración de la heparina (DE TAKATS, 1950).

\* Utilizando dosis algo mayores que los autores anteriores (15, 30 y 50 mgrs), SPECTOR y CORN (1967) realizaron el "test" de tolerancia a la heparina determinando el tiempo parcial de trombolastina activada (TPTa) y el tiempo de coagulación de Lee-White a los 15 minutos de la inyección intravenosa. La correlación entre ambos tiempos fué buena, próxima a la linealidad.

\* El tiempo de coagulación es una prueba grosera, poco sensible y de escaso valor (BALCELLS, 1984). De los varios métodos utilizados, solo el Lee-White merece confianza y, pese a ser simple y no requerir reactivos, presenta algunos inconvenientes, en-



tre los que cabe destacar: no es reproducible; se afecta por las superficies de contacto -aunque la sustitución del tubo de vidrio por tubos de silicona y plástico incrementaron su sensibilidad-, y requiere un largo tiempo para su realización. Su principal ventaja es el poder ser realizado por el médico a la cabecera del enfermo, permitiendo la inmediata modificación de las dosis si fuese necesario (ZUCKER y CATHEY, 1969).

El TPTa obvia todos estos inconvenientes, siendo considerado por varios autores como un buen indicador de la actividad anti-coagulante, muy sensible y seguro (BASU y cols., 1972; POLLER y cols., 1982; BALCELLS, 1984). En base a ello y a la mayor sensibilidad mostrada por el tiempo de coagulación propuesto por DENSON y BONNAR, en 1972, basado en la inhibición del factor Ia, BENCHEKROUN y cols. (1986) determinan las modificaciones de ambos tiempos tras la administración de una embolada intravenosa de heparina de 60 U/Kgr de peso corporal.

Idéntica dosificación, pero solo valorando el tiempo de DENSON y BONNAR, es utilizada por BONEU y colaboradores en 1987 para determinar la resistencia a la heparina.

Determinar únicamente el tiempo parcial de tromboplastina activada y una dosis de 70 U/Kgr. de peso corporal son las modificaciones propuestas por CIPOLLE y colaboradores (1981).

\* El TPTa es realizado en plasma pobre en plaquetas, por lo que no necesariamente se correlaciona con la anticoagulación "in vivo" (GLAZIER, 1978).

Razones como ésta llevaron a otros autores a determinar la curva de respuesta a una embolada de heparina con el tiempo de coagulación activado realizado en sangre total, y un bolus intravenoso de heparina de 300 microgramos/Kgr de peso corporal (FISER y cols., 1983). Este tiempo es utilizado por otros autores (HILL y cols., 1974; BULL y cols., 1975).

\* La tromboelastografía es el único "test" capaz de evaluar de forma cuantitativa la coagulabilidad de la sangre, teniendo en cuenta todos los factores y llegando hasta las últimas etapas del proceso hemostático (ZUCKERMAN y cols., 1981; DURAFFOURD, 1981).

En los casos en que se ha estudiado frente a los tiempos de coagulación convencionales, ha sido superior (LEE y cols., 1980; COPPOLA y cols., 1985; HOLLOWAY y cols., 1987). Su mayor sensibilidad en la monitorización de la terapéutica heparínica ha sido constatada (JAULMES, 1972; CAPRINI y cols., 1977; SULTAN, 1979; LEE y cols., 1979).

RABY (1976) determinó la tolerancia a la heparina, mediante un "test" que denominó "neutralización de la heparina in vivo", midiendo el índice del potencial trombodinámico (IPT) en un tromboelastograma realizado en sangre total a los 30 minutos de la inyección intravenosa de 20 U.I. de heparina (2.500 U/ml) por Kgr de peso corporal.



La medida del IPT en un tromboelastograma realizado en sangre total permite despistar una intolerancia ó resistencia a la heparina intravenosa (BLANCHEMAISON y cols., 1987).

\* Hemos detallado algunas de las modificaciones planteadas al "test" de tolerancia. La más importante de ellas, según el propio DE TAKATS, es la de añadir la heparina "in vitro" en lugar de ser inyectada al individuo de forma intravenosa. Dicha modificación fué introducida por WAUGH y RUDDICK, en 1944.

Usando cantidades crecientes de heparina añadidas a sangre venosa observaron las modificaciones del tiempo de coagulación. Este tiempo de coagulación sensibilizado con heparina, con algunas diferencias en lo referente a las cantidades añadidas, fué también utilizado por otros autores, entre ellos el propio DE TAKATS y colaboradores (TUFT y ROSENFELD, 1947; JAQUES y RICKER, 1948; DE TAKATS, 1951; DE TAKATS y MARSSHALL, 1952; DEJARDIN y MASCART, 1950; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970).

Se demuestra que el tiempo de coagulación así obtenido es equivalente al tiempo de coagulación "in vivo" (JAQUES y RICKER, 1948), por lo que es aceptado como "test" de tolerancia a la heparina.

Las razones que DE TAKATS argumenta para modificar su "test" original son principalmente dos, a saber: el no haber tenido en cuenta el peso del enfermo para el cálculo de la dosis de heparina a administrar y la marcada diferencia en la respuesta a

la heparina cuando el "test" se realiza "in vitro" e "in vivo" (DE TAKATS, 1951).

La cantidad de heparina que este autor propone y adopta en sus posteriores estudios es una gamma que, no modificando la sensibilidad del "test", acorta notablemente el período de realización (DE TAKATS, 1952). Este autor lo denomina "sensitized clotting time" (s.c.t.).

A este tiempo de coagulación sensibilizado con heparina, se asoció la medida del tiempo de trombina sensibilizada, asimismo, con heparina, encontrándose una buena correlación entre ambos (HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).

La determinación del tiempo parcial de tromboplastina activada para la realización de la curva de sensibilidad a la heparina son otras de las modificaciones realizadas posteriormente (CIPOLLE y cols., 1981; BENCHEKROUN y cols., 1986; BOMBU y cols., 1987; VERMYLEN y cols., 1987).

El "test" de tolerancia ó resistencia a la heparina "in vitro" es una prueba global de la coagulación que consiste, básicamente, en la determinación de un tiempo de coagulación en sangre total ó en plasma sensibilizados con cantidades crecientes de heparina. Con ello se hace patente un alargamiento no evidente de dicho tiempo en los casos de coagulopatías no muy acusadas (BALCELLS, 1984).



CARACTERISTICAS DEL "TEST" DE TOLERANCIA A LA HEPARINA REALIZADO  
CON LA TECNICA ORIGINAL DEL AUTOR O CON LAS MODIFICACIONES  
PROPUESTAS POR EL MISMO

- \* Facil realización (DE TAKATS, 1943; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970)
- \* Pequeño porcentaje de errores (DE TAKATS, 1943)
- \* Realizable a la cabecera del enfermo (DE TAKATS, 1950; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970)
- \* Poco tiempo empleado en su determinación (DE TAKATS, 1950; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970)
- \* Realizable por personal no especializado, por el propio enfermo tratado con anticoagulantes orales y por el personal de enfermería (DE TAKATS, 1943 y 1971)



## INTERPRETACION

Desde su introducción el "test" de tolerancia a la heparina, realizado tanto "in vivo" como "in vitro", ha sido aplicado con distintas finalidades por los autores.

La sensibilidad a la heparina se ha estudiado en sanos (HAGEDORN y BARKER, 1948; DE TAKATS, 1950; BENCHEKROUN y cols., 1986) y en distintos procesos patológicos (DE TAKATS, 1943; SPECTOR y CORN, 1967; BONEU y cols., 1987) entre los que destaca la enfermedad tromboembólica venosa, fundamentalmente su predicción y diagnóstico en el período postoperatorio (DE TAKATS, 1943; HAGEDORN y BARKER, 1948; DEJARDIN y MASCART, 1950; DE TAKATS, 1971).

En la última década, ha sido utilizado en cirugía cardíaca (ANDERSON, 1986; CLOYD y cols., 1987), en los estudios de la cinética de la heparina (BEERMANN y LAHNBORG, 1981) y en la profundización de aquellas situaciones que se asocian a una resistencia a la heparina, sus posibles causas y consecuencias (SILVER y col., 1983; NIELSEN y cols., 1987).



La primera curva fué realizada por DE TAKATS, en 1943, valorando la respuesta a la heparina "in vivo" en diferentes situaciones: pre y postoperatorio, accidentes cardiovasculares y enfermedad de Buerger.

Una respuesta normal fué trazada para un promedio de 50 curvas y de forma arbitraria, según las modificaciones inducidas por la embolada intravenosa de heparina en el tiempo de coagulación capilar, los enfermos se clasificaron en *hiporreactores*, *hiperreactores* y *normorreactores*.

Los primeros presentaban un tiempo de coagulación a los 10 minutos de la heparina no superior a 4' 30''; los segundos, mayor ó igual a 7' 30'' y los *normorreactores* se encontrarían entre esos dos valores.

De los 87 enfermos estudiados, el porcentaje de *normorreactores* se aproximó al 50 (49,42%), el de *hiporreactores* algo superior al 40 (41,5%) y el de *hiperreactores* cercano al 10 (9,2%).

Los *hiporreactores*, esto es, aquellos enfermos que presentan una mayor tolerancia, mayor resistencia ó menor sensibilidad a la heparina, requieren mayores concentraciones de heparina para inducir los cambios oportunos en el tiempo de coagulación (CIPOLLE y cols., 1981).

Algunos lo son solo temporalmente, ya que durante el postoperatorio el enfermo pasa por fases de resistencia, seguidas de



fases de sensibilidad -sobre todo a partir del cuarto día, en que se normaliza la curva- (DE TAKATS, 1943).

Los enfermos que presentaron complicaciones tromboembólicas tras la intervención mostraron un aplanamiento de la curva de respuesta a la dosis de heparina realizada preoperatoriamente, esto es, un aumento de la tolerancia a la heparina.

Ello también fué observado en enfermos con tromboembolismo de causa distinta a la cirugía, en los que el aplanamiento de la curva tuvo lugar unos días antes de la aparición del cuadro.

Todos los individuos con enfermedad de Buerger, sin excepción, pertenecieron a este grupo.

En cuanto a los *hiperreactores*, en el 90% de los casos se observaron fenómenos de hipersensibilidad a la heparina, consistentes en disnea, sensación de ahogo, "flush" en cara, constricción torácica y debilidad. Un 75% de ellos nunca había recibido heparina; el 25% restante sí, no dando lugar la primera dosis administrada a anormalidad en la curva ni a sintomatología alguna.

Unos años después, DE TAKATS (1950) estudia la respuesta a la heparina de 97 individuos aparentemente sanos.

Para ello utiliza el mismo "test" "in vivo", aunque haciendo solo dos determinaciones, antes y a los 10 minutos de administrada la heparina. Esta modificación, introducida por HAGEDORN y



BARKER (1948) fué aceptada por el autor y llevada a la práctica en éste y en estudios posteriores.

La clasificación utilizada es la misma que en el trabajo anterior.

El porcentaje de *hiporreactores* fué sensiblemente superior al obtenido cuando la curva se realiza en enfermos (47,42%); el de *hiperreactores* triplicó al registrado en enfermos (31,96%); por última, el de *normorreactores* experimentó una notable disminución (20,62%).

Todos los *hiperreactores* presentaron alteraciones funcionales hepáticas ó renales (DE TAKATS, 1950).

Utilizando una dosis mayor -25 mgrs- y una modificación al método de Lee-White, HAGEDORN y BARKER (1948) aplicaron el "test" de tolerancia a la heparina realizado "in vivo" para estudiar la respuesta de individuos aparentemente sanos y de aquellos con patología asociada a tromboembolismo. 50 individuos configuraron el grupo control y 70 el grupo con trombosis reciente ó antigua.

No encontraron diferencias en la respuesta a la heparina de un mismo individuo, sano ó enfermo, determinando la curva en varios días. Un sujeto que no responde a la heparina un día concreto, tampoco lo hará el siguiente. Un individuo *hiporreactor* lo seguirá siendo cuando la curva se repita días después. Esto se estudió en tres sujetos del grupo control y en nueve enfermos.



En contraposición, la respuesta varió considerablemente entre enfermos que presentaban el mismo proceso patológico.

Siguiendo a DE TAKATS (1943), los enfermos se clasificaron en *hiporreactores*, *hiperreactores* y *normorreactores*. Estos autores añadieron un cuarto grupo de enfermos *sin respuesta*.

Si el tiempo de coagulación -determinado a los 10 minutos de administrada la heparina intravenosa- fué menor de 10 minutos, se consideró que *no existía respuesta* alguna a la heparina. Si este tiempo osciló entre 10 y 40 minutos, el sujeto fué calificado como *hiporreactor*. Un tiempo entre 40 y 90 minutos significó una *normal respuesta*. Por último, si fué superior a 90 minutos se interpretó como una *hiperrespuesta* a la heparina.

Solo dos enfermos presentaron fenómenos de hipersensibilidad a la heparina, aunque en ningún caso en los términos expuestos por DE TAKATS (1943). El primero de ellos refirió sensación de vértigo, sofocación, disnea y taquicardia, objetivándose un eritema generalizado. En el otro enfermo no se objetivaron signos, aquejando dolor de mediana intensidad en la espalda. La duración de estos fenómenos fué escasa y autolimitada; menos de 10 minutos en el primero y menos de cinco en el segundo.

La respuesta al "test" no se correlacionó con estas manifestaciones, ya que el primer enfermo presentó una curva normal, en tanto que el segundo no respondió a la heparina.



Considerando conjuntamente los individuos sanos y los que no tenían trombosis reciente, el porcentaje de *hiporreactores* fué del 7%; 5% de *hiperreactores*; 88% de *normorreactores* y ningún caso sin respuesta alguna.

Por el contrario, en los enfermos con trombosis hubo cuatro veces más pacientes con incrementada tolerancia (30% de *hiporreactores*); no hubo *hiperreactores*; notable descenso del porcentaje de *normorreactores* (31%) y casi un 40% de enfermos sin respuesta alguna (39%).

A destacar, por tanto, la alta incidencia de *no reactivos* e *hiporreactores* en los enfermos que presentaron trombosis (HAGEDORN y BARKER, 1948).

Una mayor sensibilidad ó menor resistencia a la heparina ha sido apreciada y constatada con el uso de la *heparinización profiláctica* subcutánea a bajas dosis.

Aunque no cuantificado el número de *hiperreactores*, se hace referencia a una prolongación del tiempo de coagulación activado, realizado en sangre total, mayor de lo habitual. Disminuyendo la dosis el tiempo retornó a su valor basal (HANDLEY, 1972).

Información similar reflejan GALLUS y HIRSH (1975) en cirugía electiva, estudio en el que, en algunos enfermos, el tiempo parcial de tromboplastina activada se prolongó a niveles que se asocian a dosis terapéuticas.

Por otra parte, entre los casos en que la profilaxis heparínica fracasa podrían encontrarse los individuos con una menor sensibilidad ó *hiporreactores* (BROZOVIC y cols., 1975).



FACTORES DE LOS QUE DEPENDE Y FACTORES QUE INFLUYEN EN LA  
RESPUESTA A LA HEPARINA.

Referimos en anteriores epígrafes las notables variaciones interindividuales en la tolerancia a la heparina. Desde su observación, se han diseñado numerosos trabajos encaminados a profundizar en este fenómeno y a estudiar las posibles causas de su producción.

Una sinopsis de estas investigaciones nos permite agrupar los factores que influyen en la respuesta a la heparina en tres apartados bien definidos:

- \* Factores INDIVIDUALES
- \* Factores TECNICOS
- \* OTROS

\* FACTORES INDIVIDUALES

El perfeccionamiento de las técnicas utilizadas en el laboratorio para medir los factores coagulantes y anticoagulantes ha llevado consigo un mejor conocimiento de los factores individuales.



Esta evolución "paralela" es puesta de manifiesto si los exponemos de acuerdo con el orden cronológico en el que fueron identificados.

En un principio, el estudio se centró en los mecanismos del organismo para retirar la heparina de la circulación, es decir, su influencia en la actividad anticoagulante de la heparina (JAQUES y cols., 1955). Para REED (1926), dicha actividad es directamente proporcional a las dosis, contrariamente a lo que opinan JAQUES y RICKER (1948). En una revisión muy reciente se ha encontrado, con heparinización subcutánea, una relación dosis-efecto que aboga por la primera hipótesis (CLAGETT y REISCH, 1988).

Para otros autores, el efecto anticoagulante de la heparina es inversamente proporcional al número de plaquetas (CONLEY y cols., 1948; SCHWARZ y cols., 1950), opinión que contrasta con la de SHARNOFF (1966) para quien la uniformidad del efecto nos permite conocer su tiempo de acción.

El efecto antitrombótico de una embolada intravenosa de heparina se influye por la tasa de eliminación, que incluye su excreción renal y transporte al compartimento extravascular, probablemente por el sistema retículo endotelial (NICOLAIDES y RUSSELL, 1984).

El "clearance" varía entre los individuos, siendo más rápido en varones (CIPOLLE y cols., 1981). Las complicaciones hemorrágicas, tanto locales como generales, derivadas de la heparinización



terapéutica en el tratamiento del tromboembolismo venoso son mayores en las mujeres. Se obvian reduciendo la dosis a las dos terceras partes de la administrada a varones (KERNOHAN y TODD, 1966; WALKER y JICK, 1980). También se ha observado con la administración subcutánea de heparina en el tratamiento de las trombosis recurrentes; asimismo, cedieron al disminuir las dosis (BILANCINI y LUCCHI, 1988).

La edad (MANT y cols., 1977; WALKER y JICK, 1980; VERMYLEN y cols., 1987) y el peso (TILSWER y cols., 1980; BEERMANN y LAHNBORG, 1981) se han considerado factores que afectan al efecto anticoagulante de la heparina.

Aunque antihistamínicos, dextrano, digitálicos, nicotina, quinina y tetraciclinas pueden interferir la actividad anticoagulante de la heparina, no hay literatura de peso que lo corrobore (ANDERSON, 1986).

La heparina interacciona con la aspirina, el ácido etacrínico y la nitroglicerina cuando ésta se administra simultáneamente de forma intravenosa (HABBAB y HAFT, 1986).

La respuesta a la heparina se influye por los niveles de antitrombina-III (NICOLAIDES, 1978; WHITFIELD y cols., 1982), así como por los niveles de fibrinógeno (NICOLAIDES y RUSSELL, 1984).

Posiblemente se relacione con la concentración ó actividad de ciertos constituyentes plasmáticos. Para algunos autores, esta relación vendría expresada por la suma total de los factores coa-



gulantes (DE TAKATS, 1971; WHITFIELD y cols., 1982). Del mismo modo, se vería influida por la fibrinólisis (DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970).

Otras posibilidades apuntan a la actividad antiheparina en sangre, como el factor plaquetario 4 y la  $\alpha_2$ -macroglobulina.

La diferencia en el número ó en la afinidad de los receptores de la heparina presentes en la superficie de las células endoteliales podría explicar, asimismo, la variabilidad interindividual en la respuesta a la heparina (BENCHEKROUN y cols., 1986).

Cuando la administración de la heparina es subcutánea, la absorción es una nueva variable a añadir a las expuestas.

Por ello, los niveles en plasma tras una inyección subcutánea de heparina varían, no solo de enfermo a enfermo, también en el mismo enfermo de un día a otro (NICOLAIDES, 1978).

#### \* FACTORES TECNICOS

En ellos deben incluirse la técnica de extracción de sangre, la de realización del control de laboratorio -monitor de la prueba- y la sensibilidad de la propia prueba a la heparina (JAQUES y RICKER, 1948; JAQUES y cols., 1955; CIPOLLE y cols., 1981). Errores técnicos sesgarán, obviamente, el resultado del "test" de tolerancia y su posterior interpretación.



## \* OTROS FACTORES

- + Vida media biológica de la heparina (BENCHEKROUN y cols., 1986), que es proporcional a la dosis (BEERMANN y LAGH-BORN, 1981)
- + Acidosis (MARKARIAN, 1983)
- + Tratamiento fibrinolítico -estreptoquinasa- previo (ANDERSON, 1986)
- + Heparinización previa inadecuada ó excesiva (CLOYD y cols., 1987)
- + Niveles de histamina y serotonina (MARKARIAN, 1983)
- + Administración simultánea de fluidos, que reducen la heparinemia (BROZOVIC y cols., 1975)

## ESTADOS CLINICOS PATOLOGICOS Y OTROS PROCESOS QUE CURSAN CON RESPUESTA ALTERADA A LA HEPARINA. CAUSAS.

Una respuesta anómala a la heparina tiene lugar en circunstancias patológicas muy diversas. Nuevos conocimientos en el mecanismo de la coagulación han llevado consigo cambios en el acercamiento a este fenómeno, su producción y consecuencias.

La enfermedad tromboembólica venosa -fundamentalmente de causa quirúrgica- y el período postoperatorio han sido los procesos en los que más se ha aplicado el "test" de tolerancia a la heparina, realizado tanto "in vivo" como "in vitro"; no obstante, otros estados han sido también investigados.



Tra. vos separadamente las alteraciones de la respuesta a la heparina en cada uno de ellos.

#### Enfermedad tromboembólica venosa

La realización del "test" "in vivo" mostró aplanamiento de la curva días antes de la aparición clínica del tromboembolismo (DE TAKATS, 1943). Se postula que este fallo en la respuesta a pequeñas dosis de heparina indicaría trombosis existente ó, al menos, tendencia trombótica (DE TAKATS, 1950).

Realizado el "test" "in vitro", una disminución de la sensibilidad a la heparina intravenosa es, asimismo, constatada (TUFT y ROSENFELD, 1947; SCHWARZ y cols., 1950; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970).

En algunos pacientes con trombosis venosa profunda y/ó embolismo pulmonar es necesario administrar importantes cantidades de heparina para alcanzar una adecuada anticoagulación.

Para algunos autores, este fenómeno de relativa resistencia a la heparina refleja tromboembolismo en evolución, declarado ó infraclínico (BEAVER y cols., 1985). Otros estudios prospectivos no lo han confirmado, observándose tanto en sanos como en individuos cuyo sistema de coagulación está activado, reflejando una característica individual. No informa sobre la presencia eventual ni sobre la evolución de tromboembolismo. Consideran, por tanto, que este fenómeno de hiperconsumo no puede intervenir ni



en la indicación ni en la duración de la terapia heparínica (BENCHEKROUN y cols., 1986; BONEU y cols., 1987).

Para HIRSH y colaboradores (1976), la vida media de la heparina es significativamente menor en enfermos con embolismo pulmonar en comparación con aquellos que presentan trombosis venosa profunda. SIMON y colaboradores (1978) demostraron un aclaramiento de la heparina aumentado en pacientes con embolismo pulmonar, cuando se les compara con un control y con aquellos que desarrollan trombosis venosa profunda. De hecho, las dosis terapéuticas iniciales recomendadas por estos autores son mayores en el embolismo. Otros autores discrepan en este punto (CIPOLLE y cols., 1981).

Para ROSEMBERG (1977), estos enfermos tendrían un mayor nivel de trombina y de factor Xa. Según DE TAKATS (1971), esta menor respuesta a la heparina en los episodios tromboembólicos agudos sería debida a un defecto ó a la inhibición en la liberación de los enzimas fibrinolíticos. Otros opinan que la existencia de un estado hipercoagulable, consecuencia de tromboembolismo recurrente, sería la principal causa (CHUNG, DAVID y WATT, 1981).

La razón exacta de estos mayores requerimientos de heparina en enfermos con tromboembolismo permanece no aclarada (BEAVER y cols., 1985).



### Período postoperatorio

En 1937, CRAFOORD publica que la resistencia de la sangre al poder anticoagulante de la heparina es mayor tras la intervención, sugiriendo que ello es debido a incrementada coagulabilidad.

Esta resistencia a la heparina en relación con la cirugía fué estudiada con el "test" de tolerancia "in vivo", mostrando un aplanamiento de la curva de respuesta a la embolada intravenosa durante el preoperatorio y hasta el cuarto día postoperatorio (DE TAKATS, 1943; DE TAKATS, 1950).

La disminución de la tolerancia postoperatoria fué corroborada con la aplicación del "test" "in vitro" (SCHWARZ y cols., 1950; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1971), comprobando que era mantenida hasta el tercer-cuarto día y, en ocasiones, hasta el séptimo día tras la intervención (DE TAKATS y MARSSHALL, 1952).

En relación a la heparinización profiláctica subcutánea a bajas dosis, y para una misma cantidad de heparina administrada, se demuestra el mayor consumo en las primeras horas tras la intervención.

Los individuos del grupo control, en comparación con los intervenidos de forma electiva, alcanzan niveles más altos, más tarde el pico máximo y la heparina en plasma se mantiene más tiempo. Quizás se asocie al más rápido aclaramiento de la heparina tras cirugía (KAKKAR y cols., 1972).



Algunos de los fracasos de la heparina profiláctica en cirugía de cadera pueden encontrar su explicación en la disminuida sensibilidad a la heparina que presentan estos enfermos debido a que, generalmente, su edad es avanzada y han mantenido un tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos, que afectan la función plaquetaria (BROZOVIC y cols., 1975). El estudio de la heparinemia en estos pacientes así lo demuestra (BROZOVIC y cols., 1974).

#### Estados de deficiencia de antitrombina-III

La resistencia a la heparina es un teórico, aunque no suficientemente documentado, carácter del déficit de antitrombina-III (AT-III) (NIELSEN y cols., 1987). Este estado deficiente sería considerado siempre que aparece una resistencia a altas dosis de heparina, clínica ó biológica, incluso en ausencia de historia personal ó familiar de trombosis (FERRER y cols., 1984).

La resistencia a la heparina ha sido provocada experimentalmente por deplección de la AT-III "in vitro" (WHITFIELD y cols., 1982).

Para algunos autores, esta resistencia depende de un nivel crítico de AT-III. BICK (1982) observa que los enfermos con niveles de AT-III menores del 40% del normal no responden a dosis alguna de heparina, en tanto que aquéllos cuyos niveles son de, al



menos, un 60%, responden generalmente. Otros están en desacuerdo (VERMYLEN y cols., 1987).

La disminuída actividad de la AT-III -concentración normal y disminuída actividad ó normal actividad y reducidos niveles de proteína- no tiene que ser muy importante para alterar el balance hemostático y se piensa que es la razón de la resistencia a la heparina en cirugía cardíaca (BARROWCLIFFE y cols., 1979).

Es probable que el déficit adquirido de AT-III tras nutrición parenteral total prolongada sea causa de disminuída sensibilidad a la heparina (FORSTER, 1980).

Cuando la heparina se administra a bajas dosis, subcutáneamente, incrementa la caída peroperatoria de AT-III (KRUSE-BLINKENBERG y cols., 1980).

#### Cirugía cardíaca

La causa exacta de resistencia a la heparina permanece desconocida.

Entre las posibles causas se encuentran la heparinoterapia inadecuada previa a la intervención que, activando el factor plaquetario 4, incrementaría sus niveles tras la administración peroperatoria de la heparina (CLOYD y cols., 1987); la presencia de un trombo en ventrículo izquierdo y la disminuída actividad de la AT-III, comentada anteriormente (ANDERSON, 1986).



### Trombocitopenia inducida por la heparinización terapéutica

Esta complicación debe sospecharse en cualquier enfermo que presente resistencia a la heparina incrementada, asociada a disminución del número de plaquetas -menos de  $100.000/\text{mm}^3$ - y trombosis venosa ó embolismo pulmonar durante el tratamiento con heparina intravenosa (McDONALD y HATHAWAY, 1982).

Parece ser debido al desarrollo de anticuerpos inducidos por la heparina frente a la membrana plaquetaria. Dichos anticuerpos, en presencia de heparina, serían causa de agregación plaquetaria; con ella se libera el factor plaquetario 4, que tiene actividad neutralizante de la heparina, contribuyendo al aumento de la resistencia que presentan estos enfermos.

Las plaquetas agregadas son, probablemente, responsables de las trombosis, hecho que también contribuye a incrementar la resistencia (SILVER y cols., 1983).

### Enfermedad de Buerger

Todos los pacientes fueron catalogados de *hiporreactores* tras la realización del "test" de tolerancia a la heparina "in vivo" (DE TAKATS, 1943).



### Síndrome de "distress" respiratorio

Los recién nacidos de bajo peso con síndrome de "distress" respiratorio son resistentes a la heparinización terapéutica intravenosa, cuando se comparan con recién nacidos de bajo peso sin patología asociada.

Se postula que es debido, al menos en parte, a la acidosis, a la liberación del factor plaquetario 4 antiheparínico y al aumento de los niveles de histamina y serotonina.

Hace necesaria la individualización de las dosis (MARKARIAN, 1983).

### Otros estados

- \* Estados que cursan con respuesta disminuida a la heparina
- \* Estados que cursan con respuesta aumentada a la heparina

#### Estados que cursan con respuesta disminuida a la heparina

- \* Convalecencia tras infarto de miocardio (SCHWARZ y cols., 1950)
- \* Carcinomatosis (DE TAKATS, 1971)
- \* Policitemia (DE TAKATS, 1950)
- \* Deshidratación (DE TAKATS, 1950)
- \* Hemoconcentración (DE TAKATS, 1971)
- \* Hiperlipemias (DE TAKATS, 1950)
- \* Hemodializados con eosinofilia. Se relaciona con la degra-



nulación de los eosinófilos, que liberan una proteína neutralizante de la heparina (SANTORO y cols., 1985)

- \* Infecciones -tales como la neumonía- con tendencia a desarrollar tromboembolismo (SCHWARZ y cols., 1950)
- \* Amiloidosis (FABRIS y cols., 1976)
- \* Edad avanzada (DE TAKATS, 1950)
- \* Digitálicos (DE TAKATS, 1950)

#### Estados que cursan con respuesta aumentada a la heparina

- \* "Schock" traumático ó hemorrágico (DE TAKATS, 1950)
- \* Enfermedades hepáticas (DE TAKATS, 1950) que se acompañan, también, de aumento de antitrombina-III en sangre (SCHWARZ y cols., 1950)
- \* Obesidad, con mayor respuesta a la heparina subcutánea por mayores concentraciones de heparina en plasma y vida media más larga (BEERMANN y LAHNBORG, 1981)
- \* Juventud (DE TAKATS, 1950)
- \* Neostigmina (DE TAKATS, 1950)



INFORMACION QUE PROPORCIONA Y APLICACIONES CLINICAS  
DEL "TEST" DE TOLERANCIA A LA HEPARINA

La interpretación del "test" de tolerancia difiere si su realización es "in vitro" ó "in vivo".

La respuesta a la heparina "in vitro" mide la sensibilidad del sistema de la coagulación a aquélla, esto es, los cambios que induce en la coagulabilidad sanguínea. La respuesta "in vivo" nos habla de la capacidad del organismo para inactivar a la heparina (JAQUES y RICKER, 1948).

Obviamente, la respuesta es distinta, ya que la retirada de la heparina del torrente sanguíneo depende de factores no presentes en la sangre "estática" del tubo (DE TAKATS, 1951).

Ambos test están basados en la resistencia de la sangre al poder anticoagulante de la heparina (JAQUES y RICKER, 1948). Permiten un conocimiento profundo de los factores que influyen en el mecanismo de la coagulación y constituyen una herramienta simple para estimar el equilibrio dinámico entre los factores trombogénicos y fibrinolíticos (DE TAKATS, 1943 y 1971).



DE TAKATS (1943) demostró que un incremento de la tolerancia a la heparina, realizado el "test" "in vivo", tenía lugar en la enfermedad tromboembólica. Se postula que un fallo en la respuesta a pequeñas dosis de heparina indicaría trombosis existente ó, al menos, tendencia trombótica (DE TAKATS, 1950). Cada episodio es acompañado de un aumento de la tolerancia; si ésto no ocurre, puede asumirse que el enfermo no desarrollará complicaciones tromboembólicas.

Por lo tanto, utilizado diariamente e interpretado convenientemente, tiene valor diagnóstico y puede usarse como base para la administración de la terapéutica anticoagulante (TUFT y ROSENFIELD, 1947; DEUTSCH, 1955).

Asimismo, realizado preoperatoriamente nos permite seleccionar el grupo de enfermos de riesgo que desarrollarán complicaciones tromboembólicas durante el período postoperatorio (DE TAKATS, 1943). Estudios posteriores no han corroborado el valor predictivo del test (SPECTOR y CORN, 1967; FISER y cols., 1983).

Realizado "in vitro", es útil en el estudio del estado de la coagulación tras varios procesos patológicos como traumas, hemorragias y trombosis venosas agudas.

También es aplicable ayudando al diagnóstico, en ciertas enfermedades como arteriosclerosis, hiperlipemias, vasculitis y enfermedad tromboembólica venosa (DE TAKATS, 1951 y 1971). Otros autores no comparten el valor del "test" en el diagnóstico del tromboembolismo (HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).



Nos informa de la respuesta del sistema fibrinolítico a la contracepción, tratamiento dietético, tabaco y drogas fibrinolíticas (DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970), así como del efecto de una dosis única de heparina ó dicumarol (DE TAKATS, 1951).

El "test" de tolerancia "in vitro" pone de manifiesto la hipercoagulabilidad postoperatoria (BALCELLS, 1984). Según DEJARDIN y MASCART (1950), la constatación de un estado hipercoagulable en un enfermo intervenido -mediante el "test" "in vitro"- no autoriza inferir que tendrá complicaciones trombóticas. No obstante, aunque la medida de la resistencia a la heparina en los operados no permite, por sí sola, dar un diagnóstico precoz de las trombosis, ayuda a la selección de los enfermos que probablemente las desarrollen, sentando la base para un tratamiento anticoagulante en el postoperatorio (DEJARDIN y MASCART, 1950).

En cirugía cardíaca, la curva de respuesta a la heparina permite identificar a los enfermos resistentes y tratarlos precozmente -con plasma fresco, que normaliza la curva-, disminuyendo los requerimientos totales de heparina (SABBAGH y cols., 1984; BARNETTE y cols., 1988).

Algunas de las variantes del "test" aportan otras informaciones.

Realizado "in vitro", asociando éstasis provocado, predice la respuesta fibrinolítica en distintos estados patológicos (DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970).



Asimismo "in vitro", la prueba de la neutralización de la heparina identifica las hipercoagulabilidades latentes y estados trombofílicos asociados, informa sobre la necesidad de anticoagulación y evalúa la posología de prueba de la heparinoterapia (RABY, 1976; BALCELLS, 1984).

Por otra parte, "in vivo", puede evidenciar indirectamente el diagnóstico de amiloidosis (FABRIS y cols., 1976).

La resistencia observada en algunos enfermos durante el tratamiento heparínico tiene aplicaciones clínicas.

Vimos en anteriores epígrafes que para unos autores este fenómeno de relativa resistencia a la heparina refleja la presencia de trombosis en evolución, debiendo sospecharse (BEAVER y cols., 1985).

Otros lo consideran como indicador clínico de estado hipercoagulable primario (SCHAFER, 1985).

Algunos, por el contrario, apuntan que no puede ser considerado como signo indirecto de trombosis venosa profunda (BENCHEKROUN y cols., 1986).

Cuando se asocia a caída importante en el número de plaquetas y/o trombosis venosa ó embolismo pulmonar, debe sospecharse trombocitopenia inducida por la heparina. Este diagnóstico precoz evita la aparición de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas derivadas del tratamiento heparínico (SILVER y cols., 1983).



Es un carácter del déficit de antitrombina-III (NIELSEN y cols., 1987). Este estado deficiente sería sospechado siempre que aparece resistencia a altas dosis de heparina, clínica ó biológica (FERRER y cols., 1984)

Entre otras aplicaciones de este "test" se encuentran las experimentales.

En un principio se aplicó al estudio de la duración de la acción de la heparina, su influencia por distintos factores, así como el papel del sistema retículo endotelial y del hígado en su metabolización (JAQUES y RICKER, 1948; SCHWARZ, 1950; DE TAKATS, 1951; DE TAKATS y MARSSHALL, 1952).

Estudios más recientes van encaminados al análisis de la cinética de la heparina y a la evaluación de las distintas causas productoras de resistencia en diversos estados patológicos en los que se presenta (WHITFIELD y cols., 1982; NICOLAIDES y RUSSELL, 1984; HABBAB y HAFT, 1986; BENCHEKROUN y cols., 1986).



TROMBOELASTOGRAFIA



## INTRODUCCION

En 1948 el Dr. Hellmut HARTERT construyó el primer tromboelastógrafo.

Desde esta fecha hasta nuestros días, la tromboelastografía ha sido centro de numerosas investigaciones encaminadas a estudiar tanto la técnica en sí como su interpretación, ventajas e información que proporciona su aplicación en el campo de la hemostasia y en el estudio de diversos procesos patológicos.

Prontamente fueron publicados varios artículos donde, estudiosos del tema, recogían algunas de las importantes características de este nuevo método.

Los autores destacaron entre ellas, en estos primeros trabajos, el contemplar toda la coagulación -desde su inicio hasta la disolución del coágulo- y, al mismo tiempo, por ser una prueba dinámica, permitir el estudio de las distintas fases de aquélla; su objetividad y la posibilidad de ser reproducida en el laboratorio merced a condiciones experimentales constantes (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954).

En 1968, RABY -autor estudioso, entusiasta y partidario de esta técnica- refleja la importancia de su introducción califi-



cándola de la "era de la tromboelastografía", y refiriendo que la concepción de la coagulabilidad es distinta antes y después de la misma.

Durante todos estos años, las investigaciones realizadas por los distintos autores han conocido diversos objetivos y numerosas aplicaciones han sido propuestas y llevadas a la práctica.

Así, se ha utilizado en el estudio de enfermedades de la coagulación sanguínea (DE NICOLA, 1956); en el estudio de diversos fármacos que influyen en dicha coagulación, como el dextrano (DE NICOLA, 1956; BLOOM y BREVER, 1938; VARA-THÖRBECK y cols., 1986), los antiagregantes plaquetarios (DE GAETANO y VERNYLEN, 1973; HUANG y cols., 1987), la heparina, tanto administrada de forma intravenosa (DE NICOLA y cols., 1956; HOWLAND y cols., 1974; DURAFFOURD, 1981) como subcutánea (ELIOT y cols., 1961; VERNESE y cols., 1986) y en la evaluación de agentes trombolíticos (SUMMARIA y cols., 1986), así como en el seguimiento de pacientes tratados con anticoagulantes, donde ha demostrado su eficacia (JAULMES, 1972; CAPRINI y cols., 1977; SULTAN, 1979; LEE y cols., 1980).

Se ha intentado, a través de ella, penetrar más profundamente en el complejo mecanismo de la coagulación sanguínea; como por ejemplo, estudiar el papel de las plaquetas (HOLLOWAY y cols., 1983), del Factor XIII (CAPRINI y cols., 1974) y de la proteína C (FIEDEL y KU, 1986).



Con esta técnica se ha investigado, también, el estado de la coagulación sanguínea en diversos procesos patológicos tales como la hipertensión portal (RABY y COUINAUD, 1976), la coagulación intravascular diseminada (HASEGAWA, 1983) y la enfermedad tromboembólica venosa (KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; RODZYNEK y cols., 1983).

Asimismo, se han evaluado las alteraciones de la coagulación tras cirugía (BUTLER, 1975 y 1978; LEE y cols., 1979; SPIESS y cols., 1987), en procesos con tendencia al sangrado (ZWIERZINA y cols., 1983; CAPELLATO y cols., 1987; TUMAN y cols., 1987) y en trasplantes hepáticos (KANG y cols., 1985; OWEN y cols., 1987; LEVEEN y cols., 1987).

Incluso se ha seguido investigando en la línea de los factores que influyen las distintas constantes propuestas inicialmente por HARTERT (CAPRINI y cols., 1974). Se aplican ecuaciones matemáticas para facilitar la interpretación de los datos que el método proporciona (SCOTT y MATCHETT, 1972) y se buscan nuevas aplicaciones a su uso mediante la realización de diversos "tests" (HEATHER, JENNINGS y GREENHALGH, 1980; RODZYNEK y cols., 1983).

La tromboelastografía ha demostrado ser superior a los "tests" standards de coagulación y aplicable a la clínica diaria.



Introducida hace más de cuatro décadas, tras extenderse su uso en Europa en los años sesenta y setenta y resurgir en Norteamérica en los últimos años. esta prueba goza de gran aceptación en todo el mundo, siendo propuesta por numerosos autores como técnica de rutina con fines prácticos.



## DESCRIPCION DEL TROMBOELASTOGRAFO

Reunidas en un mismo armazón, el aparato se divide en dos partes: *tromboelastógrafo propiamente dicho* ó dispositivo que mide la coagulación y *quimógrafo* ó sistema de registro fotográfico, que describimos por separado.

### Tromboelastógrafo

Está formado (FIGURA 7) por tres cubetas cilíndricas de acero V<sub>2</sub>A no humectible (1), en cuyo interior se introduce la sangre total ó el plasma objeto de examen.

Las cubetas están situadas sobre una platina móvil, que les imprime un movimiento oscilatorio periódico alrededor de su eje vertical y cuya amplitud es de 4 grados y 45 minutos en cada sentido -equivalente a un doceavo del diámetro de la cubeta-.

Merced al dispositivo mecánico, dicha rotación periódica consta de una oscilación de 3,5 segundos en un sentido, pausa de un segundo. nueva oscilación de 3,5 segundos en el otro sentido y nueva pausa de un segundo. La duración total de la oscilación es, pues, de 9 segundos incluyendo, como hemos referido, un segundo de detención en cada uno de los extremos.



La temperatura de las cubetas es constante, de 37°C, mantenida por el sistema termostático del que está provista la máquina. Dicha temperatura puede y debe ser comprobada mediante la observación de un termómetro (2) colocado en la parte anterior del aparato.

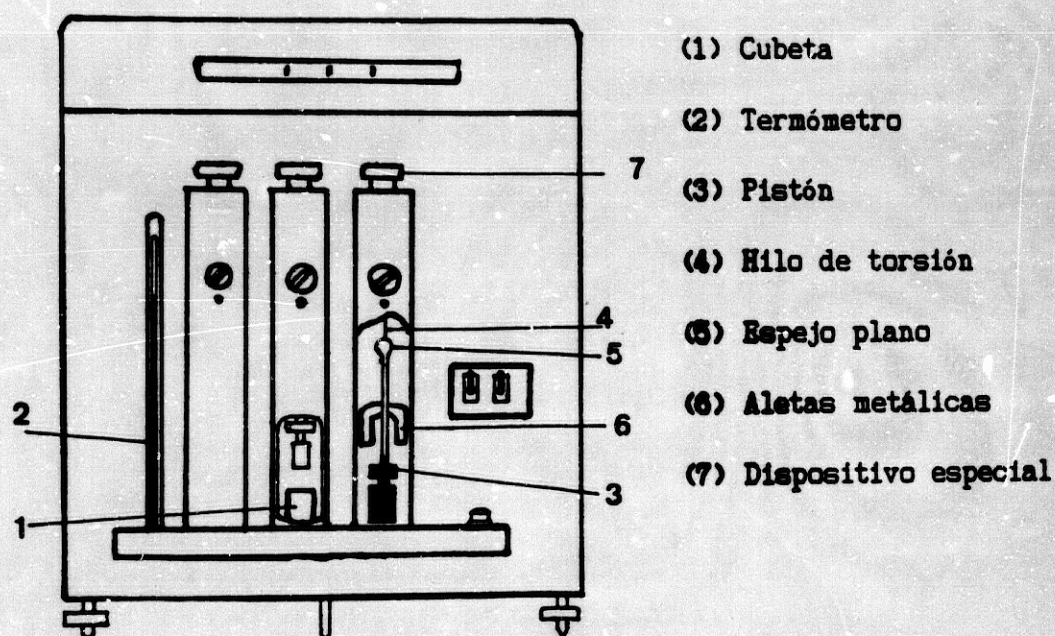


Figura 7.- Tromboelastógrafo: sección transversal.

En la cubeta se sumerge un pistón explorador (3) del mismo material que aquella, que impide la retracción del coágulo por la baja tensión superficial que posee.

Este pistón está suspendido de un hilo de torsión de acero (4), cuya extremidad superior está fija. La verticalidad y la inercia de este hilo están aseguradas por un amortiguador de aletas -tres pequeñas aletas metálicas-, sumergido en aceite de parafina (6).



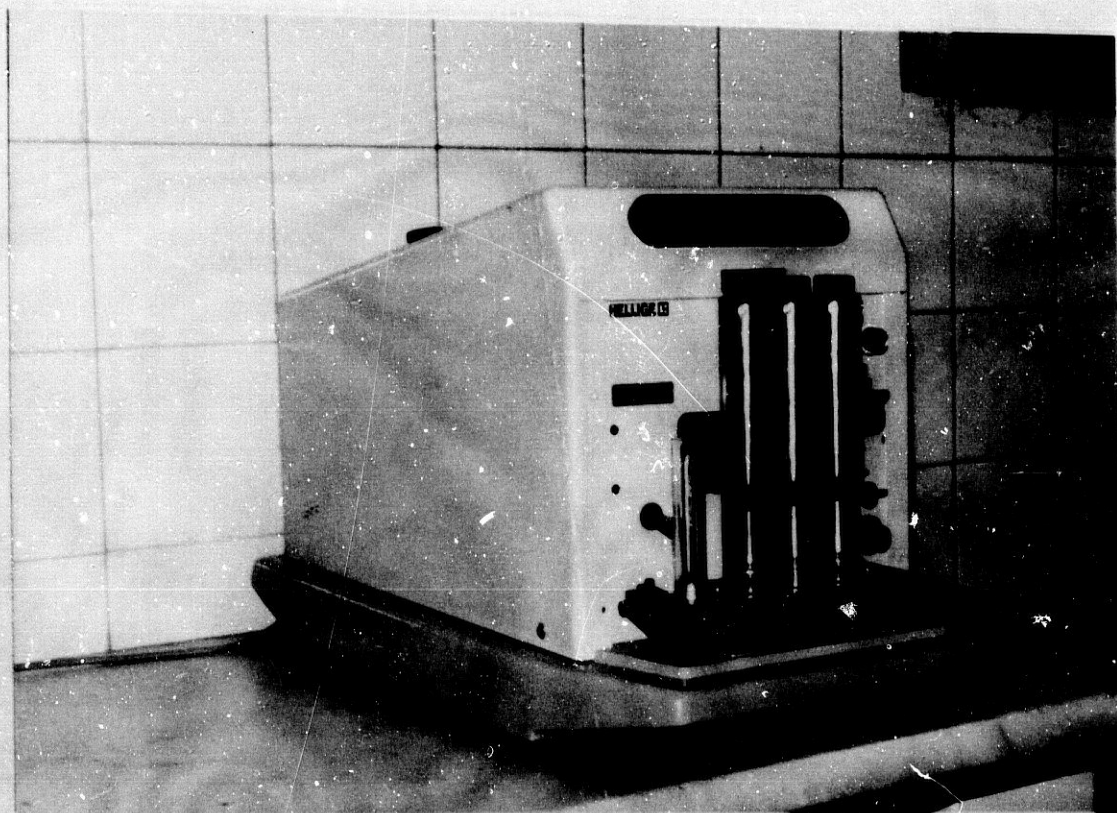


Figura 8.- Tromboelastógrafo de tres cubetas

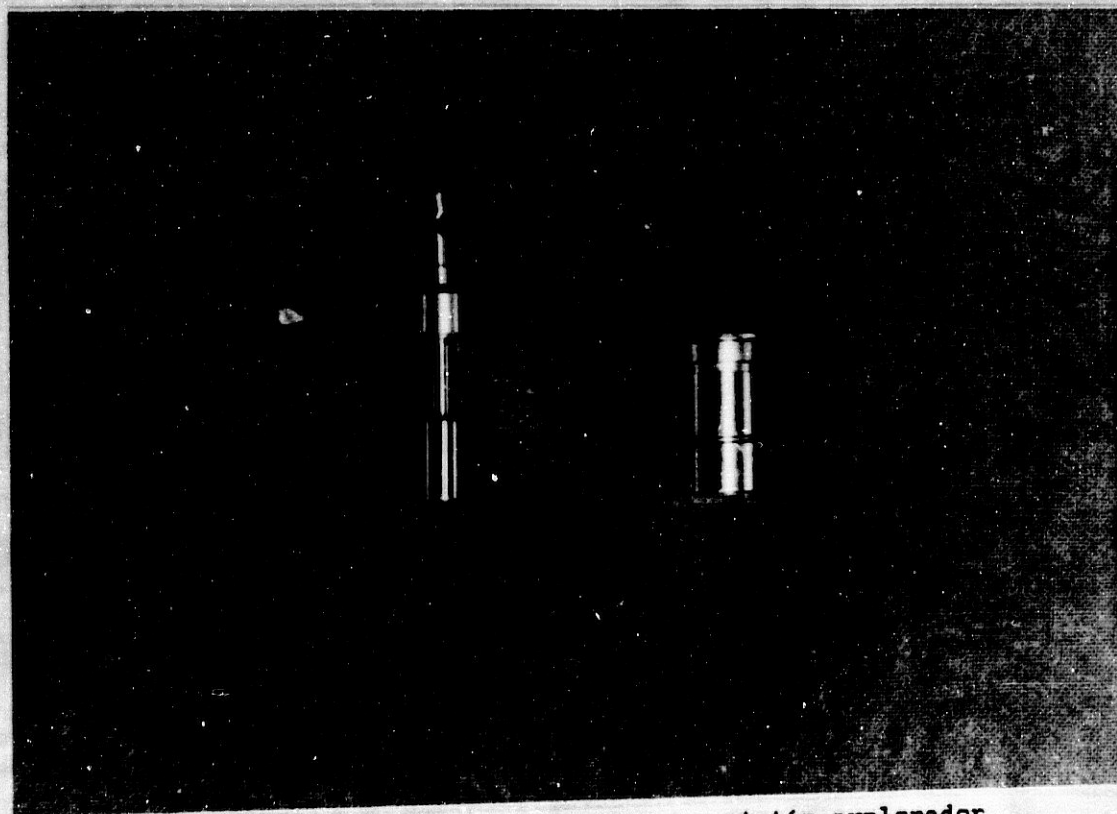


Figura 9.- Detalle de la cubeta y pistón explorador



Sobre el hilo de torsión se encuentra un espejo plano (5) que, a través de un sistema óptico que forma parte del quimógrafo, refleja un haz luminoso sobre una escala graduada y un papel fotográfico.

Un dispositivo especial (7) permite sumergir ó elevar cada pistón en la cubeta correspondiente, así como asegurar su inmovilización.

En las FIGURAS 8 y 9 se aprecia una visión anterior del aparato y detalle de la cubeta y pistón explorador.

### Quimógrafo

Esquemático en la FIGURA 10, observamos que consta de dos tambores (5), en cuyo interior se encuentra una banda enrollada de papel sensible de bromuro de plata -papel fotográfico-, animado de un movimiento uniforme, a la velocidad de 2 mm/minuto, que es perpendicular al barrido del rayo luminoso (7).

Su sensibilidad está prevista para que una exposición de al menos un segundo sea necesaria para su impresión; esto es, solo durante el tiempo muerto de un segundo -que, como hemos referido anteriormente, es el tiempo de paro en cada uno de los extremos- el rayo luminoso impresiona el papel fotográfico.

La luz proyectada desde una lámpara (1) es filtrada a través de tres ranuras, de tal suerte que es escindida en tres rayos luminosos -uno para cada cubeta-.



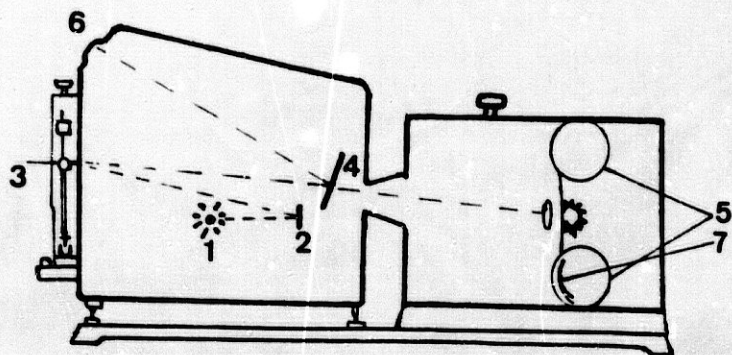


Figura 10.- Tromboelastógrafo: sección longitudinal

Los tres rayos, en un movimiento de zig-zag, son reflejados por un espejo (2) sobre el espejo que, como vimos anteriormente, se encuentra en el hilo de torsión (3); y nuevamente reflejada sobre otro espejo semitransparente (4) que permite el paso de parte de los rayos al quimógrafo (5) y refleja parte de ellos a una escala graduada, situada en la parte superior del frontal del aparato (6), que posibilita conocer el estado de la coagulación en todo momento.

Las FIGURAS 11 y 12 muestran el quimógrafo visto desde arriba y detalle de los tambores contenedores del papel fotográfico. Asimismo, en la FIGURA 13 se observa la escala graduada.

Introducida la sangre total (ó el plasma) en la cubeta, y puesto en marcha el aparato, en un primer tiempo permanece fluida. El pistón no se vé afectado por los movimientos de la cubeta y, por tanto, al principio del registro y antes de la coagulación el haz luminoso permanece inmóvil y traza, así, una línea recta sobre el papel fotográfico.



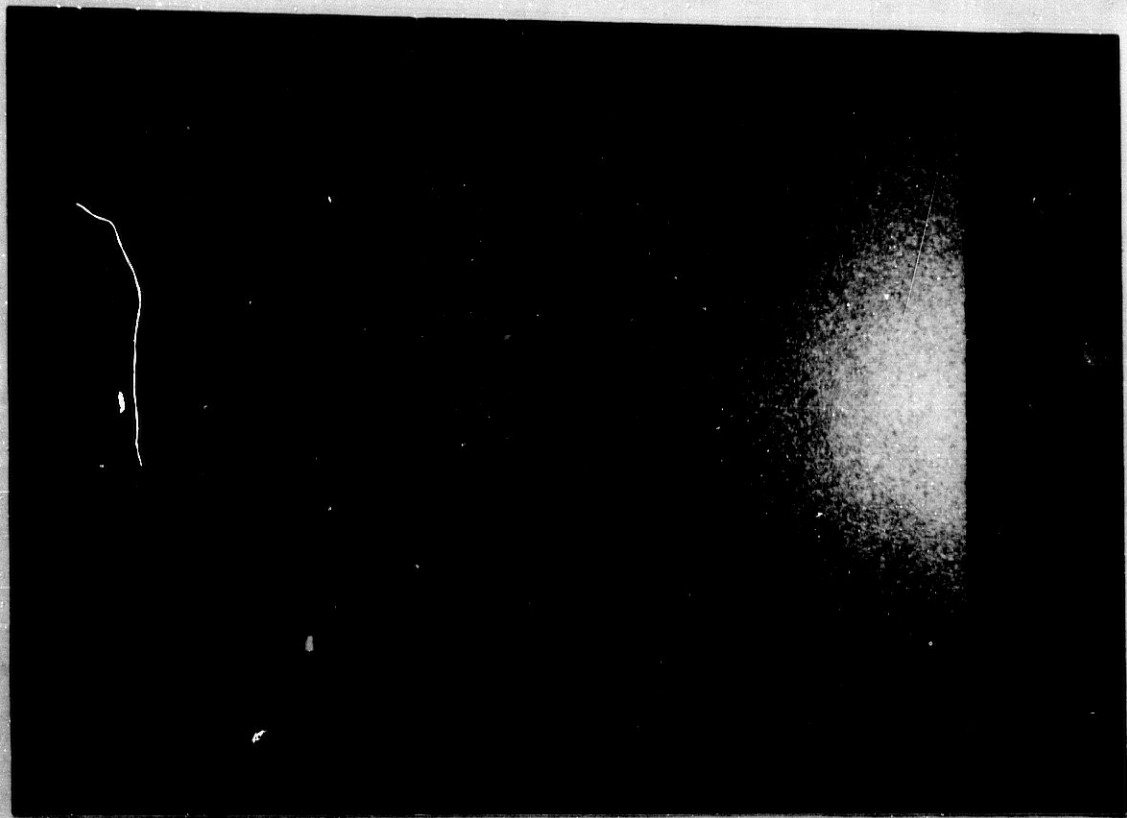


Figura 11.- Parte superior del aparato: quimógrafo.

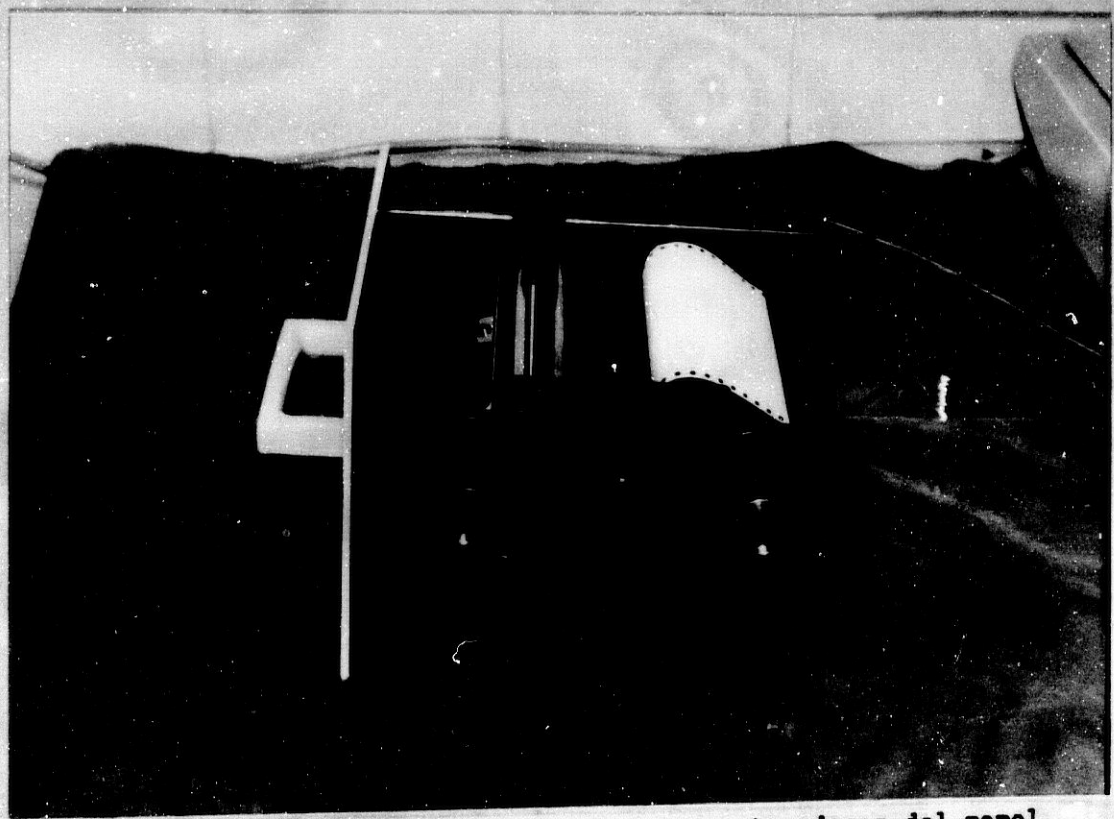


Figura 12.- Detalle de los tambores contenedores del papel  
fotográfico para el registro tromboelastográfico





Figura 13.- La observación de la *escala graduada* nos permite conocer el estado de la coagulación en cada momento.



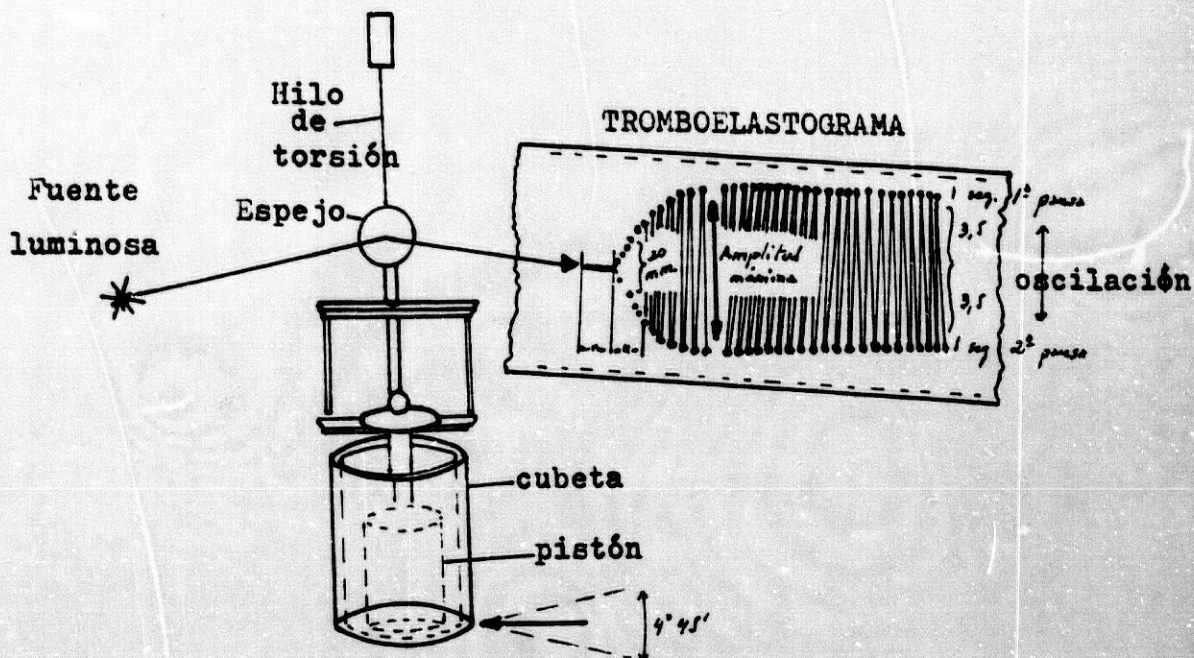
La aparición de las primeras fibras de fibrina permite unir el pistón explorador a la cubeta, formándose entre sus paredes una estructura tridimensional que los hace dinámicamente solidarios. Esto es, el pistón es solicitado por los movimientos de la cubeta, con una fuerza creciente que aumenta paralelamente a la evolución de las estructuras y de la calidad del coágulo.

Merced a ello, la inercia del hilo de torsión -que al principio se opone a las fuerzas específicas puestas en juego- se vence rápidamente; el espejo gira sobre su eje en un ángulo que crece progresivamente, dando lugar a:

\* un desplazamiento alternativo en sentido horizontal del punto luminoso sobre la escala graduada, de forma que la amplitud de recorrido de dicho desplazamiento es cada vez mayor

\* un barrido sinusoidal del papel sensible por parte del rayo luminoso (ESQUEMA 7), con paro de un segundo en cada extremo de la amplitud, haciendo aparecer dos ramas simétricas en el registro fotográfico. La separación progresiva de estas dos ramas es expresión de la constitución del coágulo, alcanzando un máximo cuando está completamente formado. Comienza entonces la fase de fibrinolisis, reduciéndose los puntos de unión entre pistón y cubeta, lo que hace que disminuya la amplitud del recorrido del haz luminoso. Esto se traduce en el registro gráfico por el progresivo acercamiento de las ramas simétricas.





Esquema 7.- Determinación tromboelastográfica

En resumen: la observación de la escala graduada nos permite conocer en todo momento en qué estado se encuentra la coagulación en forma de una señal luminosa de color -uno distinto para cada cubeta-, y al mismo tiempo, merced al quinógrafo, obtenemos un registro gráfico en forma de diapasón que recibe el nombre de tromboelastograma.

Como se puede apreciar en las fotografías que ilustran este apartado, todas las partes del aparato descritas (salvo el cilindro contenedor del pistón y del hilo de torsión) están localizadas en el interior del armazón.



Los cilindros, en número de tres, se encuentran situados en el frontal de la máquina, donde observamos también la ya referida escala graduada -en la parte anterosuperior-, un termómetro, los botones de puesta en marcha (tanto del aparato como del quinógrafo), las lámparas testigos de ambos, tres palancas numeradas -una para cada cubeta-, que nos permiten la realización de registros individuales ó simultáneos, y un indicador de la nivelación correcta de la máquina, mediante la observación de la posición central de una burbuja de aire.

La parte visible del quinógrafo se localiza posterosuperior, en la que distinguimos: una empuñadura para extraer el tambor contenedor del papel cuando vaya a ser revelado el registro, un contador que indica la longitud de papel utilizada y una tuerca que nos permite la manipulación del registro gráfico, bien para revelar, bien para separarlos entre sí.

El tromboelastógrafo no debe ser expuesto a vibraciones ni a golpes externos, pues ésto puede provocar graves errores de medida. Es por ello por lo que el aparato se instalará sobre una mesa de laboratorio ó sobre un zócalo macizo.

La absoluta horizontalización de la máquina debe asegurarse y controlarse periódicamente. Para ello basta mantener en posición central la burbuja de aire a la que hacemos mención líneas arriba. La preservación y correcta nivelación del tromboelastógrafo son factores a tener siempre presentes para cerciorarnos de la exactitud de los registros.



## REALIZACION TECNICA DE UN REGISTRO TROMBOELASTOGRAFICO

### 1.- Material

#### 1.1.- Material de extracción

Todo el material de extracción debe ser siliconado (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962), aunque también puede utilizarse material de plástico, en cuyo caso serán de uso único (CAEN, LARRIEU y SAMAMA, 1977).

Para todas las extracciones de sangre destinadas al estudio de la coagulación se deben utilizar agujas de calibre suficiente (12/10 ó 15/10 mm.).

La sangre se recoge directamente en tubos graduados, que contendrán ó no reactivos según las modificaciones al método.

Se debe subrayar la importancia de una correcta extracción de sangre (DE NICOLA, 1957).

La punción debe realizarse con precisión y de forma atraumática para evitar que se introduzcan líquidos tisulares (WIDMANN, 1976).



Aunque esta precaución es extensible para todas las pruebas que requieren sangre venosa, las consecuencias de su no observación son más evidentes en tromboelastografía que en el resto de los "tests" de coagulación dada su mayor sensibilidad, y explica las discordancias frecuentemente observadas en éstos entre los distintos laboratorios (DURAFFOURD, 1981).

Por tanto, la extracción de sangre deberá ser perfecta y lograda al primer intento; de lo contrario, no vacilar en repetir la toma en otro lugar. Debe evitarse, asimismo, un éstasis excesivo.

Todo ello es obviado mediante la técnica de recolección con dos jeringuillas.

Tras penetrar en la vena, se dejan fluir libremente y de manera continua los 2 ó 3 primeros ml, que serán eliminados. Una vez logrado un buen flujo, se quita el torniquete y se coloca la segunda jeringa, de tamaño apropiado a la cantidad de sangre que nos proponemos extraer.

En opinión de algunos autores, el sujeto deberá estar en ayunas y reposo desde 4 horas antes de la extracción (RABY, 1968; CISCAR y FARRERAS, 1972). Otros, por el contrario, afirman que no es necesario, siendo perfectamente aceptable la ingesta de un desayuno exento de grasas (CAEN, LARRIEU y SAMANA, 1977).



## 1.2.- Reactivos

### 1.2.1.- Decalcificantes

Su utilización viene condicionada por el método elegido para la realización de la prueba.

El más utilizado es el citrato sódico al 3.8%, que debe ser preparado extemporáneamente a partir de una solución madre cuatro veces más concentrada.

Evita la coagulación al formar un complejo molecular soluble en el que el calcio está fijo, desapareciendo, pues, los iones  $\text{Ca}^{2+}$  del plasma. Además, protege a alguno de los procoagulantes (BROWN, 1976).

Presenta como una de las ventajas frente a los oxalatos que la sangre conservada no sufre un proceso espontáneo de precipitación de la fibrina (CHANARIN y cols., 1980).

Lo más importante, independientemente del utilizado, es conservar y respetar la proporción sangre-anticoagulante, cuya tolerancia máxima es del orden del 5% (RABY, 1968).

Recogida la sangre sobre la solución de citrato sódico, es necesario asegurar la mezcla completa e inmediata merced a una decena de movimientos lentos, sucesivos y regulares, evitando cualquier agitación intempestiva que podría provocar hemólisis. Se verificará, asimismo, cualquier indicio de coagulación que,



caso de sospecharse ó evidenciarse, obligará a repetir la extracción.

Por último, es preciso informarse de los medicamentos prescritos al enfermo en las horas y días que preceden a la punción venosa, pues pueden interferir la prueba y, por consiguiente, falsear los resultados (CAEN, LARRIEU y SAMAMA, 1977).

#### 1.2.2.- Recalcificantes

En caso de efectuar la prueba en sangre total decalcificada, la recalcificación se realizará en la cubeta con una solución de cloruro cálcico al 0.645 grs% -solución al 1.29% diluída a la mitad en agua destilada- (JAULMES y cols., 1972).

#### 1.3.- Jeringa especial de precisión

De 1 ml, graduada a 1/10. Está provista de una aguja de acero V<sub>2</sub>A no mojable, acodada en ángulo recto en su extremo.

#### 1.4.- Aceite de parafina

Se utiliza para evitar la evaporación de la muestra y su contacto con el aire, ya que ésto produce alcalinización y altera los resultados.

#### 1.5.- Material a analizar

La prueba puede efectuarse en:

- \* sangre total nativa
- \* sangre total decalcificada



\* plasma

#### 1.5.1.- Sangre total nativa

Se conoce también con el nombre de sangre entera, es decir, sin mezclarla con decalcificantes.

Su utilización conlleva el traslado del enfermo junto al aparato -que, obviamente, no siempre es posible-, ó bien la recolección de la sangre en la cubeta (directamente desde la aguja), que se debe llenar hasta los 2/3 de su altura, volumen difícilmente apreciable. Tras ello, requiere ser transportada en un recipiente isotermo y el exámen debe efectuarse en un tiempo no mayor de cinco minutos tras la punción venosa.

Se debe cronometrar desde la salida de la primera gota de sangre y añadir a las medidas efectuadas posteriormente el tiempo que dura el transporte (RABY, 1968).

Algunos autores proponen su uso (DE NICOLA, 1957; NEEF, RITCHER y FISCHER, 1973), y en los últimos años se han instalado tromboelastógrafos en los quirófanos donde se realizan trasplantes de órganos para monitorizar la coagulabilidad de la sangre durante estas intervenciones (KANG y cols., 1985; OWEN y cols., 1987).

No obstante, salvo en estos casos, los inconvenientes anteriormente expuestos son suficientes para que la mayoría de los autores coincida en que el exámen es prácticamente irrealizable



en condiciones experimentales que sean reproducibles y, dada su complejidad técnica, es mejor sustituirlo por los restantes.

#### 1.5.2.- Sangre total decalcificada

Es el método más utilizado, considerado más sensible y reproducible que el plasma rico en plaquetas (PRP), amén que ofrece una visión más aproximada de lo que acontece "in vivo" (AZNAR y cols., 1979; TORRAS y cols., 1980).

La sensibilidad y reproductibilidad de ambos métodos han sido evaluadas, concluyendo que el empleo de la sangre total decalcificada es superior, sobre todo en la detección de hipercoagulabilidades (RABY, 1976).

Tiene la ventaja de suministrar, en un solo examen, información sobre la coagulabilidad cinética, teniendo en cuenta todos los factores celulares -hematíes, leucocitos y plaquetas- y plasmáticos de los que ella depende, sin romper el equilibrio fisiológico entre activadores e inhibidores.

Exterioriza la elaboración de las estructuras del coágulo y todos los parámetros que "in vivo" le confieren su eficacia y propiedades (RABY, 1976). Su principal interés consiste en revelar, reflejando al máximo la realidad, cual es el potencial dinámico de la coagulación (RABY, 1968).

#### 1.5.3.- Plasma

Puede ser utilizado plasma pobre en plaquetas (PPP) ó plasma rico en plaquetas (PRP).



Este último es obtenido mediante sedimentación espontánea de la sangre ó centrifugando a pequeña velocidad. El primero se obtiene mediante centrifugación de sangre citratada a 5000 r.p.m. durante 20 minutos.

La centrifugación debe realizarse inmediatamente después de la extracción. Si la realización va a ser diferida, el plasma será transferido a otro tubo y guardado en el refrigerador a una temperatura de 4°C, lo que permite su conservación durante 24 horas.

Para DURAFFOURD (1981), la sensibilidad del método realizado con sangre total está reducida, debido a que la masa aportada por los hematíes aumenta considerablemente la inercia del hilo de torsión del aparato.

Según este autor, a no ser que las variaciones patológicas sean considerables, escapan a la observación con sangre total.

Algunos autores simultanéan ambas determinaciones, según el objeto del estudio.

Así, la sangre total muestra cómo se ha estructurado el coágulo. El PRP nos permite conocer el papel funcional de la fibrina y de las plaquetas sin la interferencia de los otros elementos formes. Por último, el PPP indica el contenido de fibrinógeno (FANO y GONZALEZ, 1983; GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986; HUANG y cols., 1987).



Pese a ello, tal como indicábamos anteriormente, la mayoría de los autores coincide en que la sangre total es el método de elección para la realización del registro tromboelastográfico, sobre todo cuando perseguimos detectar la afinidad a los procesos tromboembólicos que tienen lugar "in vivo", donde ha demostrado mayor sensibilidad.

Otras de las ventajas reseñadas a su favor son la rapidez (ya que evita el tiempo que requiere la centrifugación) y el necesitar de menores manipulaciones, limitando éstas a unas cuantas operaciones simples (RABY, 1976).

Según lo expuesto, seguidamente describiremos la realización del tromboelastograma utilizando sangre total decalcificada y haciendo las pertinentes observaciones sobre algunas de las cuestiones de interés de la determinación en plasma rico en plaquetas.

## 2.- Técnica

La técnica tromboelastográfica tiene un corolario imperativo, cual es el rigor técnico.

La ejecución del "test" debe ser uniforme; de tal suerte que cuando se ha adoptado un método es necesario respetarlo hasta en los mínimos detalles, debido a que las variaciones en las condiciones de trabajo repercuten notablemente en las constantes tromboelastográficas (RABY, 1968; DURAFFOURD, 1981).



El operador debe ser cuidadoso, dado que desde su comienzo -que tiene lugar en la extracción de sangre- la técnica requiere gran precisión.

Mediante la técnica de dos jeringuillas, una vez desechado el contenido de la primera, se mezclan la sangre y el decalcificante en un tubo siliconado ó, como ya se ha hecho alusión, de polipropileno.

La proporción en que se lleva a cabo esta mezcla varía acorde con el método utilizado y, dentro del mismo, según los distintos autores consultados.

Cuando el trazado tromboelastográfico se realiza en sangre total decalcificada, RABY (1968) propone utilizar la mínima dilución posible, por lo que la proporción es de 1/20, esto es, 0.5 ml de solución de citrato sódico al 3.8% y 9.5 ml de sangre.

Se asegura la homogeneidad de la mezcla merced a inversiones lentas y reiteradas del tubo, que previamente se habrá ocluido con un tapón de plástico no mojable.

Para obtener el trazado tromboelastográfico con plasma rico en plaquetas (PRP), AUDIER y SERRADIMIGNI (1962) recomiendan una proporción sangre-anticoagulante de 1/5 -1 ml de solución de citrato sódico al 3.8% al que se agregan 4 ml de sangre-.

RABY (1968) admite su utilización con este objetivo, pero insiste en que es preferible la mínima dilución para no disminuir el efecto de los inhibidores plasmáticos sobre el trazado; por ello, recomienda una dilución de 1/10 en este caso.



El tiempo transcurrido entre la extracción de la sangre y la realización de la prueba varía, al igual que el punto anterior, según el método utilizado.

En caso de sangre total decalcificada, la mezcla debe mantenerse a una temperatura de 42°C hasta el momento de realizarse la prueba, que se llevará a cabo durante las 4 horas siguientes a la punción venosa (AUDIER y SERRADINIGNI, 1962).

En caso de PRP, RABY (1968 y 1976) recomienda su obtención mediante sedimentación espontánea, para la cual aconseja mantener el tubo de ensayo inclinado unos 45 grados a temperatura ambiente durante 1 a 4 horas.

Por su parte, DURAFFOURD (1981) considera que es indispensable ejecutar el "test" en un tiempo menor de 2 horas desde la toma pues, en caso contrario, se provoca un lisado prematuro de las plaquetas que repercute en la interpretación de algunas de las constantes tromboelastográficas.

### 2.1.- Técnica tromboelastográfica

La técnica propiamente dicha comienza con la colocación de los pistones y las cubetas con una pinza, con cuidado de no arañar sus superficies.

Tras ello, se enciende el dispositivo de calefacción del aparato hasta alcanzar una temperatura de 37°C -que podremos comprobar en el termómetro- y que se mantendrá constante durante toda la prueba gracias al sistema termostático del que está provis-



ta la máquina. Para lograr la mencionada temperatura son necesarios unos 30 minutos.

Se recomienda precalentar la solución recalcificante durante los 10 últimos minutos (CAEN, LARRIEU y SAMAMA, 1977).

Estando el pistón en posición "alta", se introducen en la cubeta 0.25 ml de sangre total decalcificada, recalcificando por adición de 0.1 ml de la solución de cloruro cálcico al 0.645% (RABY, 1968).

Mediante la rotación del dispositivo especial que se encuentra en los cilindros -ver FIGURA 7 (7)- liberamos el hilo de torsión y bajamos el pistón explorador hasta una distancia de 2 mm entre él y el fondo de la cubeta; esta misma distancia separa la superficie lateral del pistón y las paredes internas de la cubeta. De esta forma, la sangre tiene un espesor uniforme.

En caso de utilizar PRP, se introducen 0.25 ml de plasma en la cubeta, recalcificando con 0.1 ml de cloruro cálcico al 1.29%.

Tras añadir la solución recalcificante, descendemos la palanca correspondiente a la cubeta sobre la que trabajamos, apareciendo la señal luminosa en la escala graduada -hay una señal de cada color para cada una de las cubetas-. Este punto luminoso solo aparece en la escala cuando el pistón está descendido, es decir, dentro de la cubeta y a la distancia anteriormente referida.

Las señales luminosas deben centrarse en cada determinación, para lo que disponemos de un botón regulador situado en la parte



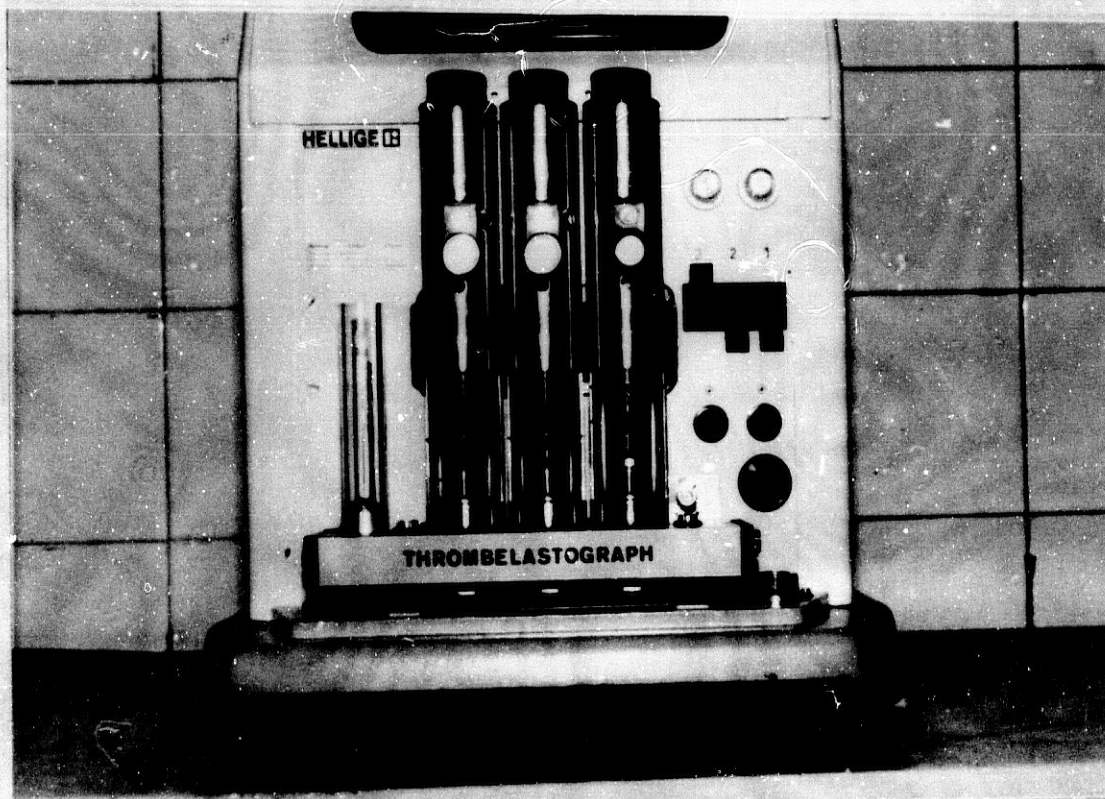


Figura 14.- Realización técnica de un TEG.  
Obsérvense las cubetas 1 y 2 en funcionamiento, en  
tanto que la cubeta 3 permanece en posición "alta"



anterior de los cilindros. El centrado es, igualmente, independiente para cada una de las cubetas.

La FIGURA 14 muestra alguno de estos elementos.

Por último, recubrimos la preparación con aceite de parafina, que la protege de la evaporación y del aire ambiente, evitando su alcalinización (DE NICOLA, 1957; NEEF, RITCHER y FISCHER, 1973).

## 2.2.- Duración del registro

La duración del registro tromboelastográfico no debe ser arbitraria, si no que está condicionada por el tipo de estudio realizado y la coagulabilidad de la muestra objeto de examen.

Para el estudio completo de la coagulación se precisan alrededor de hora y media, que equivale a una longitud de 180 mm sobre el papel fotográfico (AUDIER y SERRADINIGNI, 1962).

Si se desea medir la retracción del coágulo hará falta prolongar el examen dos horas, y aún más si la muestra es hipocoagulable.

Por otra parte, si deseamos explorar la fibrinólisis es a menudo necesario un registro de 3 a 4 horas (RABY, 1968).

Sea como fuere, la observación del punto luminoso sobre la escala graduada posibilita conocer, en todo momento, en que estadio se encuentra la coagulación.



Finalizado el registro, desconectamos el aparato y extraemos el tambor contenedor del papel fotográfico utilizado, procediendo a su revelado en cámara oscura mediante los reactivos habituales disponibles para este fin.

Se han propuesto dos variantes de interés a la técnica expuesta, a saber: el "test" de transferencia y el "test" de dilución salina.

Básicamente, el "test" de transferencia consiste en comparar, mediante tromboelastografía sobre plasma, la coagulación cinética de un plasma normal isoagrupado al de la mezcla, a partes iguales de plasma testigo y de plasma a examinar (RODZYNEK y cols., 1983).

El "test" de dilución salina realiza el estudio tromboelastográfico en sangre total diluida, para que su concentración sea de un 75-85% respecto de su valor normal (HEATHER y cols., 1980).

### 2.3.- Lavado

La manipulación concluye con la limpieza de los pistones y cubetas, fase muy importante y minuciosa si queremos asegurar la exactitud del registro siguiente.

Inmediatamente después de su empleo, sumergimos este material en un recipiente con agua ordinaria, fría ó tibia -pero de temperatura no superior a 45°C-. Ello evita que se deseque el



coágulo y se pegue al acero, además de eliminar parcialmente el aceite de parafina.

Transcurrido un tiempo variable, las cubetas y pistones se lavan bajo chorro de agua a presión.

Para completar el lavado, los autores difieren en la metódica a seguir.

Así, AUDIER y SERRADIMIGNI (1962) aconsejan su limpieza con un algodón impregnado con una mezcla de teepol y sulfato de bario pulverizado, montado sobre un vástago. Enjuagar de nuevo y secar con algodón seco.

Por su parte, RABY (1968) recomienda pasar cuidadosamente un trozo de algodón hidrófilo húmedo bien apretado, girando en ambos sentidos, sin ayudarse de instrumento alguno que podría rayar las superficies pulidas.

Una vez comprobado que han desaparecido todos los indicios de fibrina, hervir durante 5 minutos en agua destilada a la que se añade una pequeña cantidad de teepol. Lavar, nuevamente, de forma abundante con agua. Hervir de nuevo en agua destilada, repitiendo esta maniobra tres veces consecutivas durante 5 minutos y renovando el agua.

Para concluir, se seca en la estufa durante 12 horas a una temperatura inferior a los 60°C.

Es importante colocar los juegos homólogos de cubetas y pistones en una caja, al abrigo del polvo.



En todo caso, sigamos las indicaciones de uno u otro autor, debemos tener presente que la limpieza rigurosa es una de las condiciones metodológicas indispensables si queremos dar validez a los resultados.

Mediante la técnica obtenemos una curva en forma de diapasón -cuyo aspecto se observa en la FIGURA 15- que recibe el nombre de *tromboelastograma*.

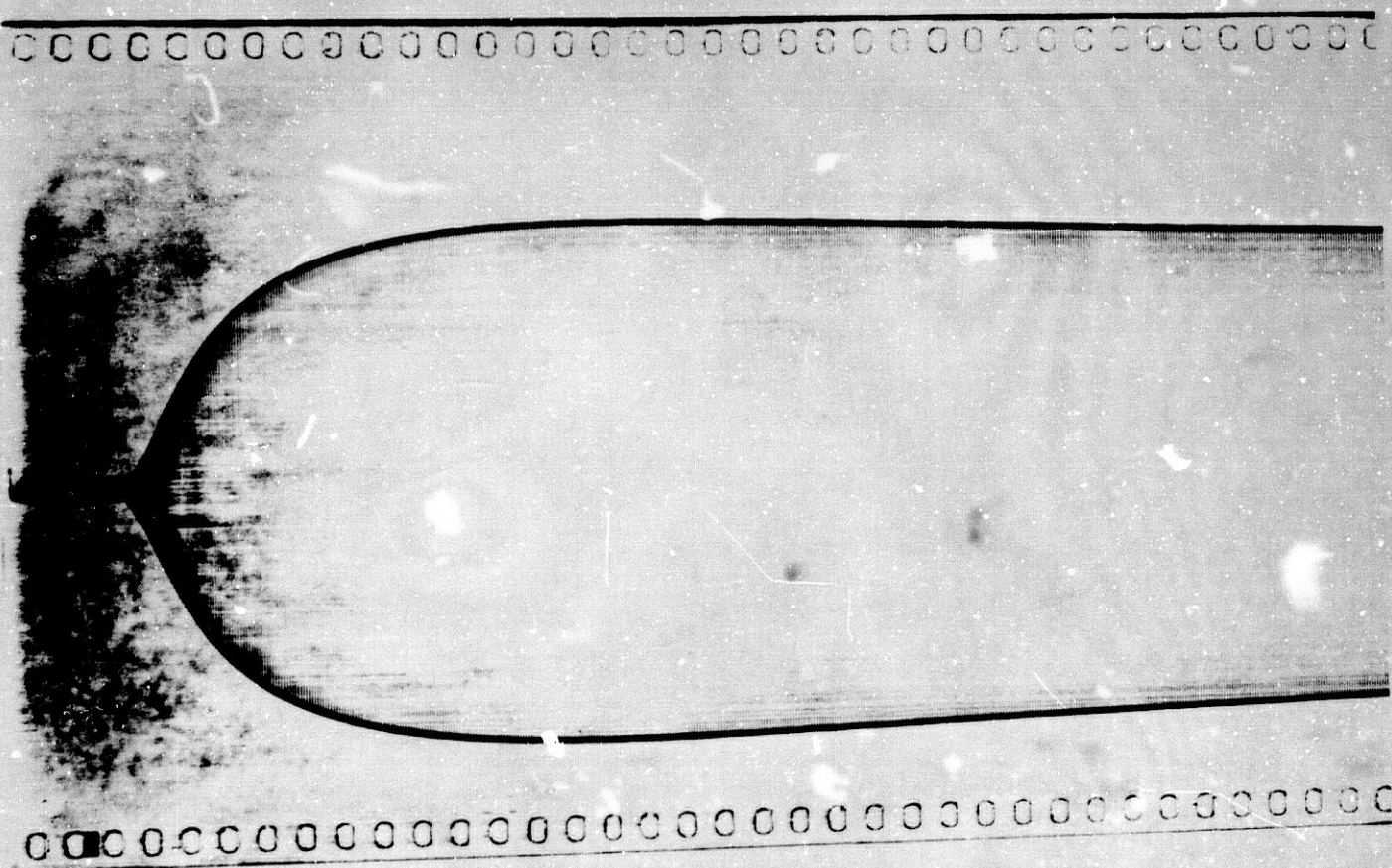


Figura 15.- Tromboelastograma normal  
(registro perteneciente a este estudio)



## CARACTERISTICAS DE LA TROMBOELASTOGRAFIA

Las características de la tromboelastografía definen la importancia de su introducción como "test" de coagulación.

Los autores coinciden en que las más relevantes son:

- \* es un "test" preciso para el estudio global de la coagulación (HATHAWAY y HAYS, 1975; BALCELLS, 1984; COPPOLA y cols., 1985). Por ello, es el mejor método para la detección de hipercoagulabilidades (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; AZNAR y cols., 1979; TORRAS y cols., 1980; BLANCHEMAISON y cols., 1987)

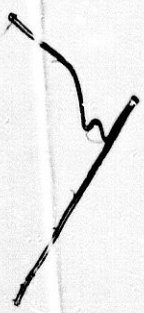
- \* evalúa de forma cuantitativa la coagulabilidad de la sangre, teniendo en cuenta todos los factores (ZUCKERMAN y cols., 1981; DURAFFOURD, 1981; SPIESS y cols., 1987)

- \* es una prueba dinámica, que penetra más profundamente en la cinética de la coagulación, contemplando todas las fases de la misma, incluyendo la retracción del coágulo y la fibrinólisis (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; ELIOT y cols., 1961; JAULMES, 1972)

- \* considera tanto el tiempo de aparición del coágulo como sus cualidades mecánicas (RABY, 1968; SCOTT y MATCHETT, 1972; NEEF, RICHTER y FISHER, 1973)

- \* es objetiva (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; ELIOT y cols., 1961)





\* proporciona un registro gráfico (CISCAR y FARRERAS, 1972; SULTAN y cols., 1979; BERNARD y cols., 1981)

\* el estudio es continuo (RABY, 1968; OWEN y cols., 1987)

\* es muy sensible, reflejando exactamente lo que sucede en la coagulación sanguínea del enfermo (LEE y cols., 1979). Excelente técnica, por tanto, para la monitorización de heparinizados (CAPRINI y cols., 1977; LEE y cols., 1980)

\* alta fiabilidad (RABY, 1968; OWEN y cols., 1987)

\* sus condiciones experimentales son constantes y reproducibles. Asimismo, la técnica es de fácil realización (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; RABY, 1968; SULTAN y cols., 1979)

\* requiere un laboratorio de mediana organización, no especializado (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; CISCAR y FARRERAS, 1972)

\* es una prueba rápida (HOWLAND y cols., 1974; CISCAR y FARRERAS, 1972; KANG y cols., 1985)



TROMBOELASTOGRAMA NORMAL.  
CONSTANTES TROMBOELASTOGRAFICAS.

El trazado tromboelastográfico normal es una curva en forma de diapasón, que objetiva las sucesivas fases de la coagulación y en la que pueden ser reconocidas tres partes:

- \* un segmento rectilíneo inicial ó *zona de precoagulación*: correspondiente al tiempo necesario para la aparición de la fibrina
- \* una zona de separación de las dos ramas curvas -que se extiende desde el final de la zona precedente hasta la separación máxima de ambas ramas- ó *zona de coagulación*: comprende la elaboración del coágulo y el aumento de las propiedades mecánicas hasta un máximo; es, pues, significativa de la coagulación propiamente dicha
- \* *zona de retracción* -que sigue a la zona precedente, y en la que las dos ramas del trazado se aproximan de forma lenta y progresiva, tendiendo al paralelismo-: es indicativa de la retracción y estabilización del coágulo.



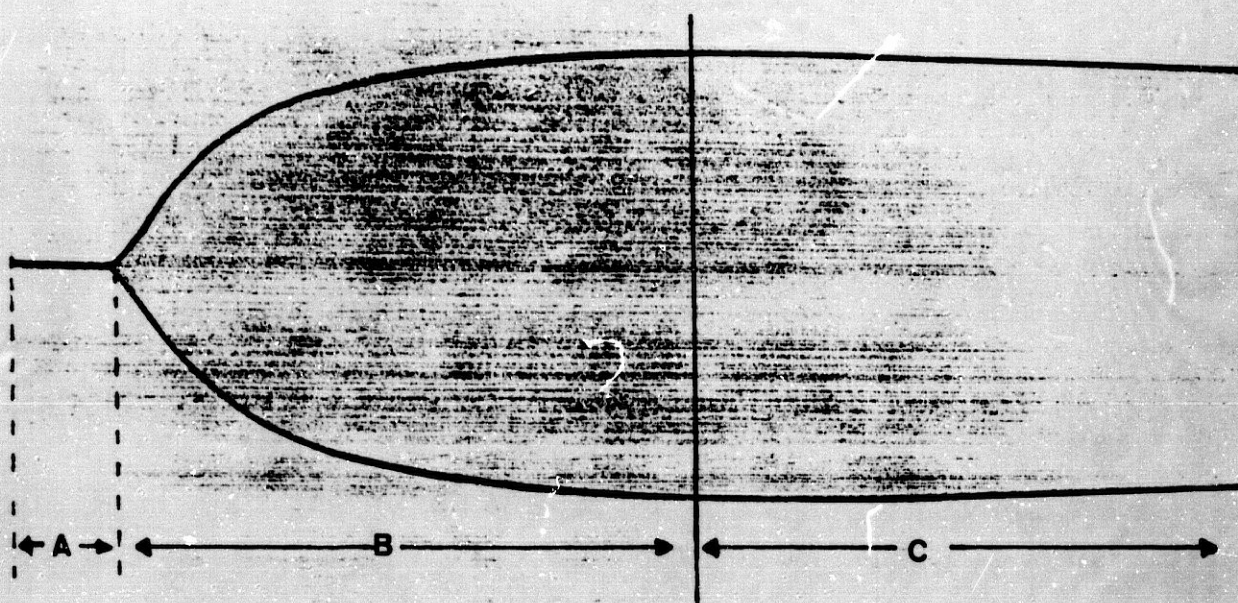


Figura 16.- Esquema del trazado standard de un tromboelastograma:

A=zona de precoagulación; B=zona de coagulación;

C=zona de retracción

### 1.- CONSTANTES TROMBOELASTOGRÁFICAS

Desde que la tromboelastografía fuese ideada por HARTERT en 1948 las posibilidades de interpretación de la curva han sido cada vez mayores, consecuencia de la definición posterior de constantes a añadir a las inicialmente descritas por este autor.

Una primera clasificación nos permite distinguir dos clases de constantes tromboelastográficas:

- \* constantes longitudinales ó cronométricas:  $r$ ,  $k$  y  $r+k$
- \* constantes transversales ó dinámicas:  $am$ ,  $Emx$  y  $am+x$



### 1.1.- Constantes longitudinales

• r.- tiempo de reacción, según HARTERT ó constante elasto-gráfica de tromboplastina, según LEROUX.

Es la medida de la longitud del trazado rectilíneo inicial, que se extiende desde el punto de partida del registro -tiempo 0 de realización- hasta una línea trazada perpendicularmente a las ramas de la curva cuando éstas se separan 1 mm -ver FIGURA 17-.

Comprende la trombinoformación y la transformación de protrombina en trombina (JAULMES, 1972); para LEROUX (1957) correspondería a la velocidad de generación de tromboplastina.

Al representar la duración del estadio invisible de la coagulación, esto es, los fenómenos que se producen antes de la aparición del coágulo, obviamente se caracteriza por la ausencia de estructura fibrinosa en el mismo.

Es, por tanto, constante longitudinal de tiempo y se mide en mm.

Esta constante, que nos informa de la formación de trombina, está influida por:

- x todos los factores de la fase tromboplastínica: factores XII, XI, IX, VIII, X y V (CISCAR y FARRERAS, 1972)
- x factores antihemofílicos, tromboplastinas hícticas y plasmáticas, proconvertina y protrombina (AUDIER y



SERRADINIGNI, 1962)

\* varía de forma lineal con la concentración de trombina, aumentando con ella (CAPRINI y cols., 1974).

• k.- tiempo de formación del coágulo, según HARTERT ó constante tromboelastográfica de trombina, según LEROUX.

Al igual que r, es constante longitudinal de tiempo y se mide en mm.

Corresponde a la distancia que separa el final de r y un eje vertical al trazado que pasa por el nivel donde las dos ramas curvas se separan 20 mm -ver FIGURA 17-.

Esta constante fué elegida arbitrariamente por HARTERT como correspondiente a la máxima separación obtenida en un plasma normal desprovisto de plaquetas.

Mide la rapidez de constitución de un coágulo a partir de la formación de los primeros elementos de fibrina, por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. Por tanto, marca el comienzo de la fase visible de la coagulación, midiendo el tiempo desde la iniciación de la formación del coágulo hasta que se define el nivel de su fuerza (LEE y cols., 1980).

Para LEROUX, traduce la actividad biológica de la trombo-plastina.



Esta constante, que nos informa de la actividad de la trombina y de la formación de fibrina, se influye por:

- \* factor II, formación de trombina y precipitación de fibrina (CISCAR y FARRERAS, 1972)
- \* concentración de fibrinógeno (BUTLER, 1978)
- \* hematocrito (TORRAS y cols., 1980)

•  $r+k$ . -

Esta constante se obtiene por la suma aritmética de las dos anteriores y representa la duración total de la coagulación, siendo índice del tiempo transcurrido hasta la aparición del coágulo visible.

Corresponde al tiempo de coagulación de la sangre total.

Expresa, además, la tromboplastinoformación en su conjunto (RABY, 1968).

1.2.- *Constantes transversales*

•  $a_m$  - elasticidad máxima, según HARTER ó constante dinámica máxima del tromboelastograma, según LEROUX.

Es la constante tromboelastográfica por excelencia (GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986).

Se mide, al igual que las longitudinales, en mm.



Se obtiene trazando un eje perpendicular a las tangentes horizontales de ambas ramas de la curva -ver FIGURA 17-. Representa, pues, la máxima separación de la curva.

Refleja la elasticidad, solidez y tamaño del coágulo de fibrina, representando su mayor fortaleza (JAULMES, 1972; CAPRINI y cols., 1974).

Su lineal relación con el grado de retracción del coágulo demuestra que es también medida de ésta (GAETANO, BOTTECHIA y VERMYLEN, 1973).

Esta constante, que representa el punto de máxima intensidad de las propiedades mecánicas del coágulo, se ve influida por:

- x número y calidad de las plaquetas (JAULMES, 1972; GAETANO, BOTTECHIA y VERMYLEN, 1973; SULTAN, 1979)
- x concentración de fibrinógeno (BUTLER, 1978; SULTAN, 1979) a la que es proporcional (CAPRINI y cols., 1974)
- x concentración de trombina, aumentando con el incremento de ésta hasta alcanzar una meseta (CAPRINI y cols., 1974)
- x calidad del retículo de fibrina (JAULMES, 1972; HOWLAND y cols., 1974)
- x factor XIII (CISCAR y FARRERAS, 1972; SULTAN, 1979; GARCIA MONTEAVARO y cols., 1986)
- x hematocrito (TORRAS y cols., 1980).



•  $E_{mx}$  ó coeficiente máximo de elasticidad. -

Es un múltiplo de la constante  $a_m$ , que se utiliza para resaltar las diferencias (RABY, 1968; CAEN, LARRIEU y SANANA, 1977).

Se calcula a partir de la fórmula:

$$100 \times a_m$$

---


$$100 - a_m$$

Existen tablas que dan los valores de este múltiplo para todo valor de  $a_m$  (RABY, 1968).

•  $a_{m+x}$  ó constante de retracción. -

Estudiada fundamentalmente por LEROUX, mide la amplitud del trazado  $x$  minutos tras la determinación de  $a_m$ , generalmente 30, 60 y 120 minutos.

Comprende una zona caracterizada por la aproximación de las dos ramas de la curva en los citados intervalos de tiempo.

Esta constante es propuesta para significar, cuando se las compara con  $a_m$ , la retracción del coágulo tras un tiempo determinado (RABY, 1968; ZUCKERMAN y cols., 1981; OWEN y cols., 1987).



La introducción de la tromboelastografía al estudio de distintas patologías ha llevado a diversos autores a definir de forma más precisa algunas partes de la curva y a buscar la expresión de dicha curva por un índice único, con lo que han surgido nuevas constantes, posteriores a las iniciales de HARTERT, entre las que destacamos:

• **Constante S ó de sinéresis-**

Estudiada por LEROUX (1957), comprende desde el final de r hasta am.

Estudia, por tanto, la duración de la fase de coagulación del fibrinógeno, siendo proporcional a su concentración -ver FIGURA 17-.

• **Constante total de coagulación ó constante I.-**

Estudiada por BOSSON y DECHAMBOUX (1958), se mide desde el comienzo de la curva hasta la constante transversal am (FIGURA 17).

Informa del tiempo que tarda en formarse un coágulo sólido (NEEF, RITCHER y FISCHER, 1973).

• **Constante específica de la coagulación ó constante t**

Descrita por AUDIER y SERRADIMIGNI (1962), se mide desde la constante k hasta am -FIGURA 17-.



### 1.3.- *Indices de fibrinólisis*

Definidos, fundamentalmente, por la escuela italiana. Se han propuesto, entre otros:

- **I.-**

Informa del tiempo necesario para alcanzar la máxima amplitud.

Corresponde a la constante *S* del tromboelastograma habitual; por tanto, se mide desde el final de *r* hasta *am* -FIGURA 18-.

- **E.-**

Corresponde a la duración de la fibrinólisis desde la amplitud máxima -FIGURA 18-.

Se mide desde *am* hasta el momento en que las dos ramas de la curva se unen, dando lugar a una línea recta. En este momento, desde el punto de vista tromboelastográfico, se ha completado la fibrinólisis.

- **Tiempo de lisis.**-

Es la suma aritmética de los índices anteriores, por lo que se denomina *T+F*.

Estos valores resultan muy interesantes para el estudio de la fibrinólisis tras activación con una sustancia que la desencadena (DE NICOLA, 1957).



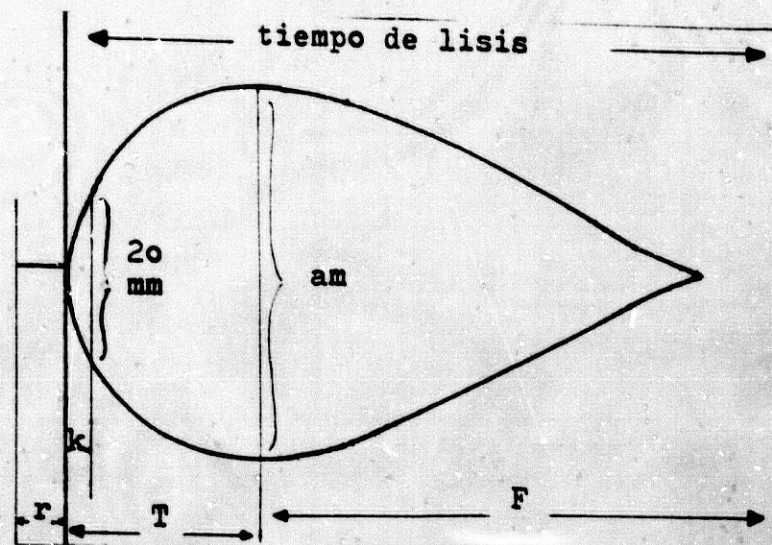


Figura 18.- Esquema de la evaluación tromboelastográfica de la fibrinólisis

#### 1.4.- Expresión de la curva por un índice único

##### • índice de coagulabilidad.- Ic ó ID.

Propuesto por DELLA SANTA y DURAFFOURD (1953), viene definido por el ángulo formado por el eje central de la curva y la tangente geométrica llevada a éste desde el punto de origen del tromboelastograma.

Se determina multiplicando la tangente trigonométrica de este ángulo  $\alpha$  por una constante (160):

$$ID = \text{tag } \alpha \times 160$$

Posterior a su introducción, su determinación ha sido incluida en otros estudios (HEATHER y cols., 1980; DURAFFOURD, 1981).



Algunos autores consideran suficiente la medida del ángulo en grados, que refleja la velocidad de formación del coágulo (OWEN y cols., 1987).

•  $am/r+k$  -

Esta relación fué obtenida empíricamente por AUDIER y SERRADINIGNI (1962), realizando el estudio tromboelastográfico en plasma rico en plaquetas.

Según refieren estos autores, la dificultad de comparación de las curvas entre sí, dada la variación no proporcional de los diferentes valores hallados, motivó la búsqueda de una fórmula única.

Llevando sobre una misma gráfica los valores de  $r+k$  y  $am$ , cuyas variaciones son habitualmente opuestas, obtuvieron este cociente.

Expresan los autores que si bien esta relación comprende fenómenos diferentes, es falsa desde el punto de vista matemático y puede serlo desde el fisiológico, su utilización en la práctica diaria ha demostrado valor y fiabilidad (AUDIER y SERRADINIGNI, 1962; CISCAR y FARRERAS, 1972; FANO y GONZALEZ, 1983).



•  $am/k$ . -

Cociente introducido por VARA-THÖRBECK y colaboradores (1986), que surge de la importante correlación entre ambos parámetros (BUTLER, 1978).

• Índice del potencial tromboelastográfico ó I.P.T. -

Esta constante fué introducida por RABY en 1968, realizando el estudio en sangre total decalcificada.

Para este autor la principal información proporcionada por este tipo de valoración tromboelastográfica es la expresión del potencial dinámico de la coagulación. Por tanto, solo las constantes que permiten definirlo tienen, en este caso, interés real.

En esta línea, las constantes a considerar son  $am$  (máxima elasticidad) y  $S$  (constante de sínéresis). La primera informa del valor mecánico máximo de las estructuras definitivas del coágulo -como ya ha sido expuesto anteriormente-; por su parte, la constante  $S$  indica, tal y como expresamos anteriormente, el tiempo necesario para la edificación del coágulo.

Siguiendo con el argumento de este autor, dado que estos dos valores varían habitualmente en sentido opuesto, el aspecto dinámico de la coagulación podría ser expresado mediante la relación  $am/S$ .



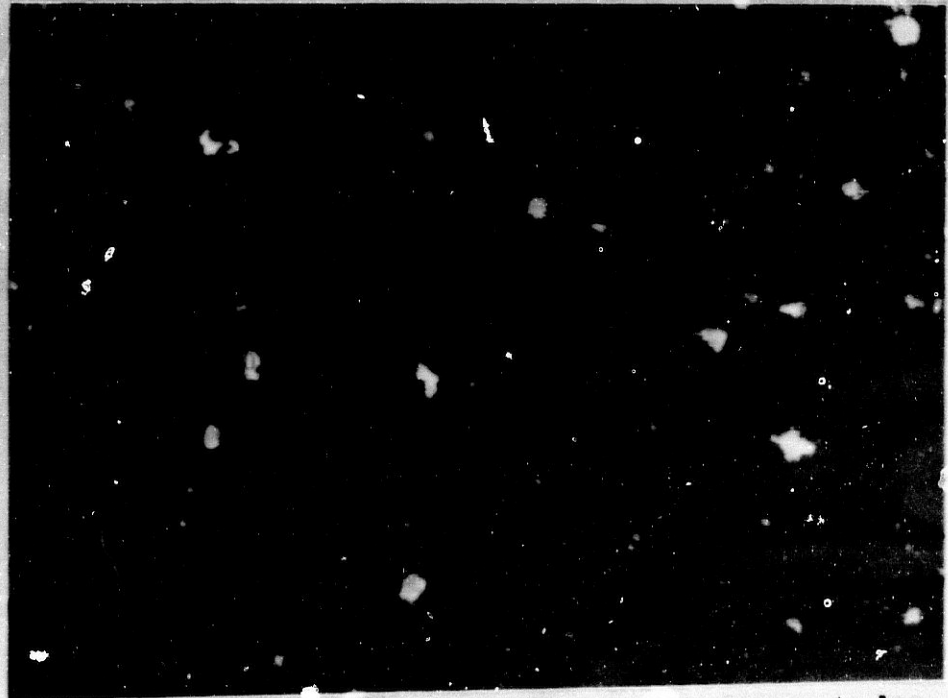
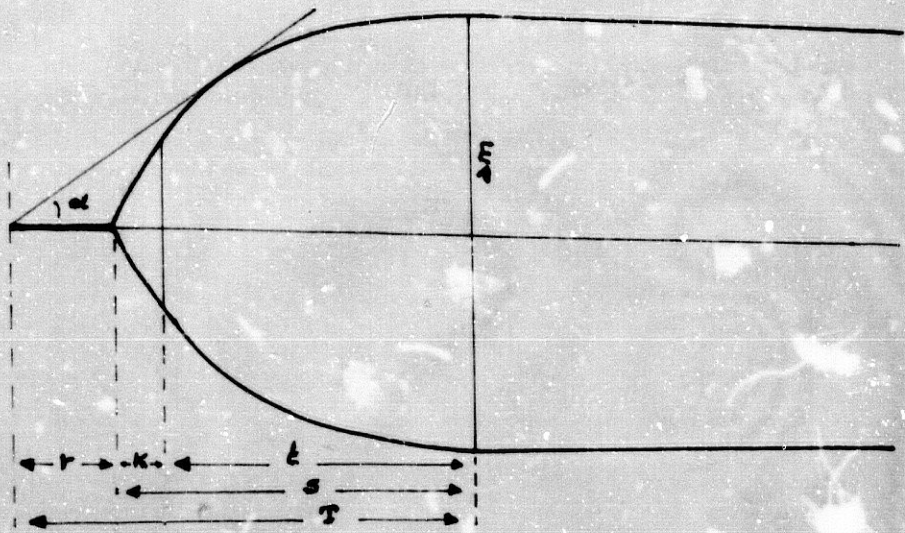


Figura 17.- Esquema de la determinación de algunas de las constantes tromboelastográficas.



Sin embargo dicho autor comenta que en la práctica es a veces difícil apreciar donde se sitúa, exactamente, en el trazado la máxima amplitud; de hecho, la separación máxima de las ramas es la misma sobre una longitud de varios centímetros. Por ello, el cálculo exacto de  $S$  se ve dificultado.

Con objeto de obviar este inconveniente, el autor propone sustituir la constante  $S$  por la constante  $k$ , tras comprobar que ambos valores varían en el mismo sentido.

Según lo expuesto, y sustituyendo  $am$  por el múltiplo  $E_{mx}$ , establece la relación buscada como  $E_{mx}/k$ , que es índice del potencial trombodinámico de la coagulación (I.P.T.).

Se ha hallado una fuerte correlación entre los parámetros tromboelastográficos  $r$ ,  $k$ ,  $am$  e IPT (STOLTZ y cols., 1980).

Este índice ha sido incorporado por diversos autores, con buenos resultados (RABY y COUINAUD, 1976; GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986; BLANCHEMAISON y cols., 1987).

## 2.- VALORES NORMALES DE LAS CONSTANTES TROMBOELASTOGRAFICAS

Referíamos en anteriores epígrafes que la técnica tromboelastográfica tiene que ser realizada con absoluto rigor para permitir una correcta interpretación de sus resultados. Por esta razón, una vez adoptado un método es imprescindible respetarlo en sus mínimos detalles cada vez que se realice una determinación.



Algunos autores han atribuido a esta técnica la ventaja de obtener resultados standards que permitirían, en un mismo individuo, comparar los valores determinados por laboratorios distintos.

Esto no es cierto pues, si bien los aparatos tienen, aproximadamente, las mismas características, las variaciones en las técnicas de extracción de la sangre, en su proporción con respecto a la cantidad de solución decalcificante y, sobre todo, el modo de preparación y conservación de las soluciones recalcificantes, pueden variar de unos laboratorios a otros.

Estas modificaciones, aun cuando sean pequeñas, repercuten notablemente en las constantes longitudinales, en particular sobre  $r$ .

Se hace necesario, por tanto, no solo adoptar y mantener una metodología de trabajo constante, también determinar los valores para cada laboratorio, estudiando varias muestras de individuos adultos sanos (RABY, 1976; PROCIDANO y cols., 1983; VAN VLIET y cols., 1985).

De las propuestas, las técnicas más utilizadas han sido la de AUDIER y SERRADIMIGNI (1962) para el plasma rico en plaquetas y la de RABY (1968 y 1976) para el estudio en sangre total decalcificada.



Algunos de los autores consultados aceptan lo anteriormente expuesto, por lo que han obtenido los valores normales de las constantes e índices utilizados en sus estudios, que exponemos a continuación:

SANGRE TOTAL DECALCIFICADA  
(Técnica de RABY; dilución 1/20)

	r	k	am	IPT
RABY (1976)	13.5±0.7	11.4±0.5	46.0±1.1	8.0±0.7
TORRAS (1980)	10.8±0.3	10.1±0.2	51.5±0.8	10.6±0.4
GARCIA-MONTEAVARO (1986)	12.7±0.5	10.6±0.5	43.2±0.8	7.6±0.6

El índice del potencial trombotinámico (I.P.T.), determinación más hallada en este tipo de estudios, se considera que define una situación de isocoagulabilidad cuando su valor está comprendido entre 6 y 10.



## PLASMA RICO EN PLAQUETAS

(Técnica de AUDIER y SERRADIMIGNI; dilución 1/5)

	r	k	am	am/rtk
AUDIER (1964)	[14,20]	[5-9]	[55-62]	[2-3]
TORRAS (1980)	14.9±0.5	-----	56.5±0.8	2.5
GARCIA-MONTEAVARO (1986)	18.3±0.7	4.7±0.2	57.3±0.6	3.1±0.1

Respecto al índice de DURAFFOURD, determinado asimismo en plasma, un valor 100 es expresión de normocoagulabilidad de la curva.

En esta década, ha resurgido la utilización de sangre entera, esto es, sin soluciones decalcificantes, fundamentalmente en la monitorización de heparinizados y en cirugía hepática, campos ambos donde la técnica ha obtenido excelentes resultados.

Los valores normales en sangre nativa para las constantes más utilizadas están comprendidos en los siguientes intervalos, según autores: valor mínimo de 16 mm y máximo de 30 mm para la constante r; intervalo inferior de 8 mm y superior de 16 para la



constante  $k$ ; valores entre 50 y 63 mm, mínimo y máximo respectivamente, para la elasticidad máxima (HOWLAND y cols., 1974; LEE y cols., 1980; OWEN y cols., 1987).

Hemos visto como, bajo unas condiciones de realización técnicamente perfectas, obtenemos una curva que presenta unas determinadas características.

Sobre esta curva, el tromboelastograma, calculamos unas constantes e índices que la definen y que, por comparación con unos valores hallados en y para cada laboratorio -que se considerarán valores normales para ese medio concreto-, nos permitirá su interpretación.



## INTERPRETACION

### INTRODUCCION

Para la interpretación de un registro tromboelastográfico, la información proporcionada sobre el estado de la coagulación sanguínea puede contemplarse en una triple vertiente:

\* por una parte, una rápida visualización del registro nos proporciona información global de la actividad hemocoagulativa (AZNAR y cols., 1979; TORRAS y cols., 1980).

La observación de este aspecto general es especialmente importante en aquellas situaciones en que se obtienen curvas denominadas típicas, significativas de alteraciones concretas de la coagulación.

Es éste el caso de la imagen en "copa de coñac" -en la que la separación de ambas ramas es muy precoz y notable-, que traduce estados de hipercoagulabilidad muy marcada. También en esta línea se encuentran las curvas en forma de husos más ó menos estrechos -que, eventualmente, pueden ser auténticas rectas-, significativas de estados de fibrinólisis

\* entre estas curvas extremas encontramos un amplísimo abanico de registros tromboelastográficos, donde se hace necesaria una mayor exactitud diagnóstica.



Para ello, la medida de las distintas constantes es especialmente valiosa. Nos permite tanto el estudio de las diferentes fases de la coagulación (DE NICOLA, 1956; AUDIER y SERRADINIGNI, 1962; CAEN, LARRIEU y SAMAMA, 1977) como las interacciones de los componentes del proceso cuando se utiliza sangre total (JAULMES, 1972; BUTLER, 1978; ZUCKERMAN, 1981)

\* el cálculo de los índices tromboelastográficos, resultantes de la relación entre las constantes, es de enorme interés en la práctica clínica habitual, especialmente en estados patológicos como el que nos ocupa, cual es la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria (AUDIER y SERRADINIGNI, 1962; RABY, 1968 y 1976; DURRAFOURD, 1981).

Salvo contadas excepciones, los procesos patológicos que cursan con alteraciones del estado de la coagulación sanguínea suelen modificar a más de una constante tromboelastográfica.

Esto encuentra su explicación en algunos factores comunes que las influyen, en el modo de instauración del proceso en sí mismo y en la importante correlación existente entre las constantes (BUTLER, 1978; STOLTZ y cols., 1980; DURRAFOURD, 1981).

En la línea de la presente investigación, hemos centrado nuestro interés en las modificaciones tromboelastográficas en relación con la hipercoagulabilidad y sus posibles aplicaciones en el estudio de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria, así como en las modificaciones de las constantes e índices co-



rrespondientes tras la administración de heparina de forma intravenosa para la realización del "test" de tolerancia a este fármaco con la técnica que nos ocupa.

Por todo ello, desarrollaremos fundamentalmente estos dos puntos, si bien antes exponemos algunos aspectos fundamentales sobre las modificaciones de los parámetros en el sentido de disminución de la coagulabilidad.

### 1.- INTERPRETACION CONJUNTA DE LAS MODIFICACIONES TROMBOELASTOGRAFICAS INDUCIDAS POR ESTADOS PATOLOGICOS QUE CURSAN CON HIPOCOAGULABILIDAD

#### 1.1.- Hemofilia

La curva tromboelastográfica de esta coagulopatía es característica, manifestándose por un alargamiento de las constantes longitudinales  $r$ ,  $k$  y  $r+k$  en tanto que  $am$  permanece normal ó aumenta, pero de forma tardía.

DE NICOLA (1956) ha demostrado que, en este proceso,  $r$  y  $k$  varían de forma proporcional, siendo igual a la unidad su cociente.

Estas modificaciones traducen la lenta formación de trombina y fibrina debido al déficit de tromboplastina.

Por tanto, en esta enfermedad se forma el coágulo, pero con un tiempo de latencia mucho más prolongado que normalmente.



La tromboelastografía aporta enseñanzas útiles tanto en el diagnóstico como en la clasificación y tratamiento de la hemofilia.

Respecto al diagnóstico, permite ponerlas de manifiesto, en particular las formas latentes ó frustradas. Asimismo, sirve para descartar los llamados "síndromes parahemofílicos", por existencia de anticoagulantes circulantes ó por déficits de factores protrombínicos.

El estudio realizado en plasma nos conduce a la clasificación de las hemofilias, al determinar el tipo de alteración.

Por último, es orientativa en la terapéutica de urgencia y en el seguimiento de la corrección del trastorno tras el tratamiento sustitutivo pertinente (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962).

#### 1.2.- Hipoprotrombinemia

Esta diátesis plasmopática da lugar a alteraciones en la formación de trombina por trastornos del complejo protrombínico.

Cuando su causa es el déficit aislado del factor VII ó proconvertina dá lugar a un tromboelastograma caracterizado por el alargamiento aislado de la constante  $r$  sin modificar las restantes (DECHAMBOUX y BOSSON, 1958).

Esta es una rara alteración y, generalmente, la hipoprotrombinemia se debe a deficiencias mixtas de éste factor y los factores V y X, en cuyo caso  $r+k$  se prolonga, sin variaciones en  $am$ .



La hipoprotrombinemia propiamente dicha se debe a la disminución ó carencia del factor II ó protrombina. Conlleva cantidades de trombina inferiores a los límites normales. Si la deficiencia es marcada, la formación de fibrina es demorada, por lo que el coágulo se forma, al igual que apreciamos en la hemofilia, pero con un tiempo de latencia muy superior al normal.

Tromboelastográficamente se caracteriza por aumento de  $r$  y, en caso de deficiencia acusada, también se prolongan  $k$  y  $r+k$ ;  $am$  permanece dentro de los valores normales.

### 1.3.- Afibrinogenemia

Cursa con un tromboelastograma rectilíneo ya que, al ser nula la concentración de fibrinógeno, la coagulación se detiene en la formación de trombina, prolongando  $r$  de forma indefinida sin aparición de las restantes constantes.

### 1.4.- Hipofibrinogenemia

La disminución de la concentración del fibrinógeno se expresa en el tromboelastograma por alargamiento de  $k$  y disminución de  $am$ .

### 1.5.- Fibrinolisis

Esta coagulopatía da a la curva un aspecto muy particular que, según la intensidad de la actividad fibrinolítica, puede ir desde la línea recta hasta tener forma de huso más ó menos estrecho.



Sea como fuere, siempre se manifiesta tromboelastográficamente por prolongación notable de las constantes longitudinales y disminución marcada de las transversales.

#### 1.6.- Trombocitopenia

El alargamiento de la constante  $k$  es la primera manifestación.

En contraposición, el descenso en el número de plaquetas tiene que ser muy marcado para que se afecten tanto  $r$  como la máxima elasticidad (DE NICOLA, 1957).

La constante  $r+k$  se prolonga débilmente consecuencia del déficit del factor plaquetario 3 (DURAFFOURD, 1981).

#### 1.7.- Trombocitopatías

Respecto a la función plaquetaria, la prolongación de  $k$  es constante y la primera manifestación tromboelastográfica de su disminución.

Asimismo constante es la reducción de los parámetros transversales acompañada de una falta de retracción del coágulo, por lo que las ramas de la curva no se aproximan.

La constante longitudinal  $r$  puede permanecer normal ó, si se altera, lo hace de forma menos marcada.

La constante  $am$  es muy importante en el estudio cualitativo de las plaquetas. De tal suerte que, si la concentración de fibrinógeno es normal, la máxima elasticidad es "test" de función plaquetaria (JAULMES, 1972).



### 1.8.- Anticoagulantes circulantes

La presencia de anticoagulantes circulantes, congénitos ó adquiridos, frente al producto de activación sanguínea ó a los factores que la constituyen se manifiesta en el tromboelastograma por alargamiento de las constantes longitudinales  $r$ ,  $k$  y  $r+k$ , en tanto que  $am$  permanece dentro de los valores normales.

En contraposición, si el anticoagulante inhibe al fibrinógeno ó a las plaquetas -como en el caso de la heparina-, a las alteraciones de las constantes longitudinales se asocia la disminución de las transversales.

### 1.9.- Síndromes de desfibrinación

Aunque su mecanismo de producción no está del todo esclarecido, se sabe que la activación de la coagulación conlleva depósito de fibrina en los vasos, descenso del fibrinógeno y otros factores y disminución del número de plaquetas.

Por todo ello, desde el punto de vista tromboelastográfico las coagulopatías por consumo de factores se caracterizan por alargamiento de las constantes longitudinales y disminución de la elasticidad máxima.



### 1.10.- Cardiopatías congénitas

Aunque se ha estudiado poco en este campo, los tromboelastogramas realizados se caracterizan por alargamiento de  $k$  y  $am$ .

Reflejan deficiencias funcionales de las plaquetas, que conservan normales sus valores (DE NICOLA, 1957; AUDIER y SERRADIGNI, 1962).

### 1.11.- Deficiencias del factor XIII

La tromboelastografía es el único método de laboratorio que detecta la deficiencia aislada del factor estabilizador de la fibrina (DURAFFOURD, 1981).

Al ser un factor que influye únicamente en la constante transversal  $am$ , el tromboelastograma manifiesta su disminución en tanto que las constantes longitudinales permanecen inalteradas.

### 1.12.- Hipertensión portal por cirrosis hepática

El último estadio biológico de estos enfermos viene definido por la afectación del fibrinógeno, las plaquetas y el factor XIII.

A la precoz disminución de  $am$  se añadirá el alargamiento de  $k$ , sin modificaciones en la constante  $r$  (RABY y COUINAUD, 1976).



## 2.- TROMBOELASTOGRAFIA E HIPERCOAGULABILIDAD

La mayoría de los autores que han valorado la tromboelastografía desde su introducción por HARTERT, hace más de cuatro décadas, coincide en que una de las aportaciones de mayor importancia e interés es la aplicación de esta técnica al estudio del estado hipercoagulable.

La valiosa información proporcionada por el método en la detección de hipercoagulabilidad ha sido utilizada en el estudio de diversos estados y procesos patológicos.

En esta línea se encuentran investigaciones realizadas en pacientes oncológicos (HATHAWAY y HAYS, 1975; ZUCKERMAN y cols., 1981); en estados pretrombóticos y enfermedad tromboembólica venosa (HEATHER y cols., 1980; DURAFFOURD, 1981; RODZYNEK y cols., 1983; FANO y GONZALEZ, 1983); en úlceras varicosas recidivantes (BLANCHEMAISON y cols., 1987); en pacientes obesos (GARCIA-MONTEVARO y cols., 1986) y tras cirugía (HOWLAND y cols., 1974; BUTLER, 1975; TORRAS y cols., 1980).

Asimismo, se han llevado a cabo estudios encaminados a conocer el significado real de las modificaciones de las constantes e índices tromboelastográficos en situaciones de riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa -como las anteriormente re-



fericas-, esto es, posibles aportaciones de esta técnica en el conocimiento de su etiopatogenia, y en la potencial correlación de la detección del estado hipercoagulable con la expresión clínica de dicha complicación (BUTLER, 1978; KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; CHAYEN y cols., 1987).

En casos de hipercoagulabilidad muy marcada la curva es tan demostrativa que la simple visualización de su aspecto general nos permite diagnosticarla.

El acentuado acortamiento de las constantes longitudinales y el notable incremento de la elasticidad máxima confieren al tromboelastograma una imagen típica en "copa de coñac" (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962).

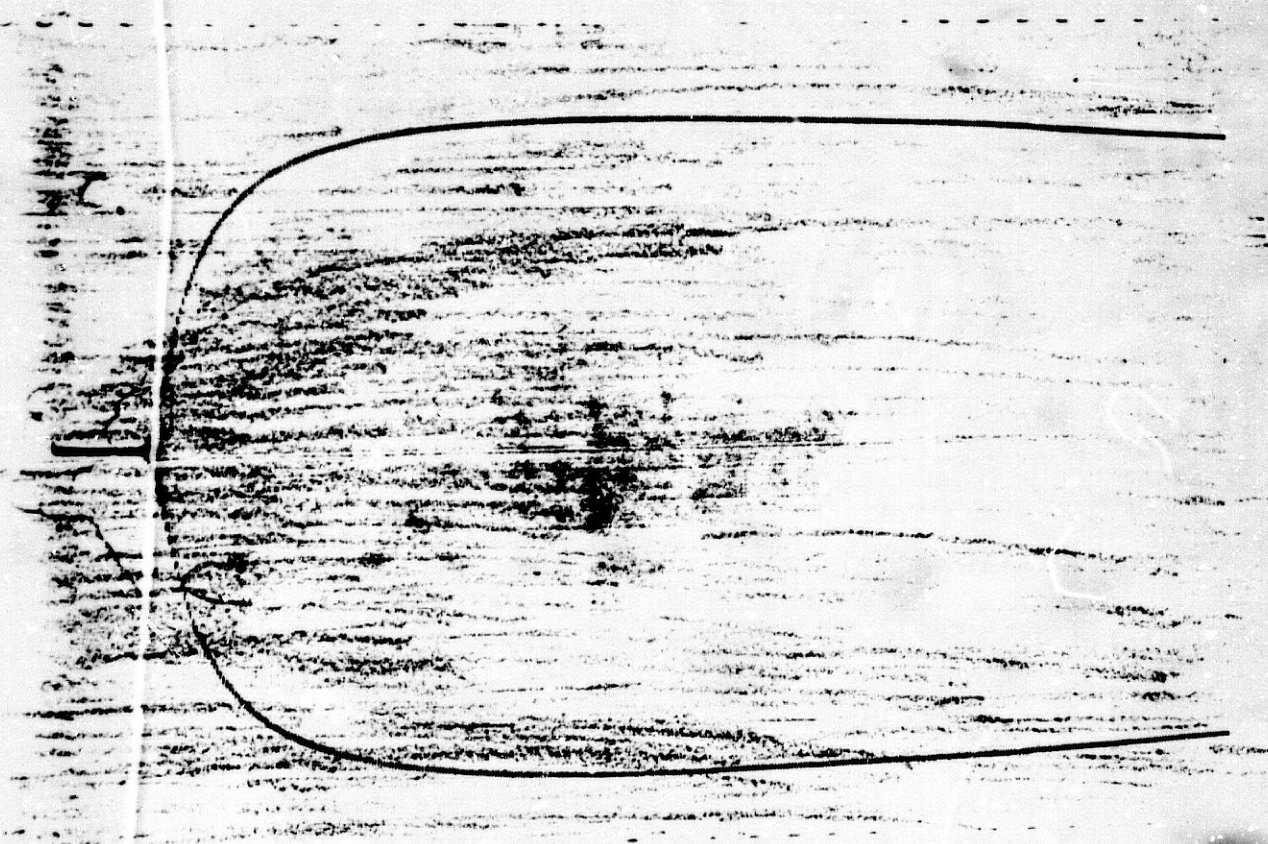


Figura 19.- Hipercoagulabilidad muy marcada.

Obsérvese el acentuado acortamiento de  $k$  y notable aumento de  $am$  (registro realizado en nuestro Servicio)



Junto a este tipo extremo, nos encontramos numerosos registros patológicos que requieren, para su correcta interpretación, criterios bien definidos de hipercoagulabilidad, que pasamos a exponer.

#### **Criterios tromboelastográficos de hipercoagulabilidad**

Los autores difieren en cuanto a las constantes a considerar para establecer estos criterios:

\* Variaciones de  $r+k$ ; en esta línea se definen:

x HARTERT, quien establece que en "estados pretrombóticos" esta constante varía entre el 90 y el 100% del valor normal, en tanto que en trombosis no alcanza el 90%

x HATHAWAY y HAYS (1975), para quienes la hipercoagulabilidad debe definirse para valores de esta constante inferiores a 19 mm.

\* Alteraciones de  $r$ ,  $k$  y  $am$  con valores normales de las dos primeras y aumento importante de  $am$ , en "estados pretrombóticos", y acortamiento de  $r$  y  $k$  junto a incremento notable de la elasticidad máxima en trombosis.

En esta línea, AUDIER y SERRADIMIGNI (1962) establecen criterios numéricos, a saber:

x hipercoagulabilidad muy marcada:

-  $r < 10$  mm

-  $k < 5$  mm



$$- r+k \leq 17 \text{ mm}$$

x "tendencia trombógena" -hipercoagulabilidad menos marcada-:

$$- r \leq 15 \text{ mm}$$

$$- r+k \leq 20 \text{ mm}$$

Vemos que la constante  $k$  pierde valor en la "tendencia trombótica" que, para estos autores, es un paso intermedio entre el estado normal y el de trombosis, informándonos de la inminencia de su presentación ó bien de la activación de los sistemas antagonistas que tienden a restablecer el equilibrio tras su producción.

AUDIER y SERRADIMIGNI (1962) afirman que es necesario tener en cuenta las constantes longitudinales y la constante transversal  $am$  pues, argumentan, obviar esta última -informativa del valor mecánico del coágulo- es quitar a la tromboelastografía su originalidad y valor.

Por lo tanto, relacionando las constantes mediante el cociente  $am/r+k$ , comentado en anteriores epígrafes, definen los siguientes criterios tromboelastográficos:

x  $am/r+k > 4$  es indicativo de hipercoagulabilidad muy marcada y testigo, generalmente, de una trombosis en evolución ó inminente

x  $am/r+k$  entre 3 y 4 traduce hipercoagulabilidad que debe valorarse junto a la clínica.

Mediante este cociente la interpretación de la curva se vé, pues, notablemente simplificada.



\* Valores del *índice del potencial tromboelastográfico* superiores a 15 (RABY, 1976).

Según este autor, la importancia de la tromboelastografía viene definida por la completa información que proporciona acerca de la coagulación.

Por una parte, las constantes longitudinales ó cronométricas son índices del tiempo transcurrido hasta la aparición del coágulo visible -comprendiendo, además, la fase invisible, manifestada por  $r$ .

Por otra, la constante  $am$  informa de la máxima intensidad de las propiedades mecánicas del coágulo.

Y, aún más importante para este autor, el *índice del potencial tromboelastográfico* -I.P.T.- evalúa, como su propio nombre indica, el aspecto dinámico del coágulo, esto es, cómo se ha desarrollado estructuralmente (RABY, 1968 y 1976).

Resalta este autor el interés y la necesidad de distinguir entre *hipercoagulabilidad cronométrica* e *hipercoagulabilidad estructural*.

La *hipercoagulabilidad cronométrica* informaría del acortamiento en el tiempo de aparición del coágulo. Por su parte, la *hipercoagulabilidad dinámica* sería indicativa de una alta calidad estructural de dicho coágulo, que lo hacen más resistente a los enzimas proteolíticos y, por ende, es más difícil su lisis.

Por tanto, parece evidente la importancia de la calidad estructural del coágulo en la patogenia de la trombosis venosa profunda, así como en su evolución y respuesta al tratamiento.



En este sentido, probablemente este factor tiene más importancia que la velocidad de formación del coágulo -único aspecto valorado por las restantes pruebas de laboratorio-, lo cual pone de relieve la importancia de la tromboelastografía para su detección.

Este aspecto dinámico de la coagulación solo puede ser revelado por la tromboelastografía realizada en sangre total con mínima dilución; el mejor parámetro para ello es el I.P.T. (RABY, 1976; BLANCHEMAISON y cols., 1987).

\* Valores del *índice de coagulabilidad* de DELLA SANTA y DURAFFOURD entre 120 y 140 reflejarían hipercoagulabilidad latente ó "hiperfibrinemia", esto es, fase de instauración de una trombosis intravascular. Constituido el trombo, este índice es superior a 150, indicando hipercoagulabilidad franca (DURAFFOURD, 1981).

DURAFFOURD (1981) discrepa con RABY, afirmando que para la detección de hipercoagulabilidad es necesario practicar el examen en plasma y que el parámetro más indicado es el índice de coagulabilidad que ellos proponen.

Dado que la presente investigación se ha llevado a cabo en pacientes quirúrgicos, creemos de interés hacer algunas consideraciones sobre la detección del estado hipercoagulable con tromboelastografía en cirugía y su significado.



### *Detección del estado hipercoagulable en cirugía*

El valor de esta técnica en la detección de la hipercoagulabilidad postoperatoria ha sido puesto de manifiesto por diversos autores, tanto en cirugía hepática (HOWLAND y cols., 1974), como en cirugía general (BUTLER, 1975 y 78) y traumatológica (TORRAS y cols., 1980). Hemos tenido ocasión de evaluar este punto en cirugía general electiva, con motivo de una investigación anterior, obteniendo excelentes resultados (TRAVERSO, 1986).

La hipercoagulabilidad postoperatoria vendría definida, fundamentalmente, por las modificaciones de las constantes  $k$  y  $am$ , con acortamiento e incremento respectivamente, consecuencia del aumento de la concentración de fibrinógeno (DE NICOLA, 1957; BUTLER, 1978) y de la hipertrombocitosis (GAETANO, BOTTECCHIA y VERMYLEN, 1973).

Según lo expuesto, la cuestión a plantear es la relación entre la detección del estado hipercoagulable con esta técnica y el posterior desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa en el periodo postoperatorio.

Realmente, esta cuestión puede analizarse en tres apartados, a saber: 1/ valor predictivo de esta detección; 2/ valor diagnóstico y 3/ hipercoagulabilidad tromboelastográfica como factor de riesgo.

La literatura al respecto es ciertamente discrepante.



### 1.- Valor predictivo

Para determinar el valor predictivo se han propuesto una serie de "tests", entre los que destacamos el "test" de dilución salina (HEATHER y cols., 1980)

Este "test" consiste en diluir "in vitro" una muestra de sangre total con suero salino isotónico de forma que su concentración se reduce a un 75%-85% respecto de su valor normal, tras lo que se realiza un tromboelastograma a dicha muestra.

Estudiado en cirugía general, se demostró que el índice de DURAFFOURD (Ic) presentaba valores preoperatorios más elevados, de forma significativa, en los enfermos que desarrollaron tromboembolismo tras la intervención. Esto es, los enfermos que presentaron esta complicación respondieron de forma más acusada a este "test" y, aunque no encontraron explicación a ello, los buenos resultados obtenidos motivaron a HEATHER y colaboradores a proponer este "test" como predictivo del riesgo de un determinado paciente.

CHAINOFF y colaboradores (1985) aplicaron este "test" en pacientes que reciben infusión salina antes de la intervención quirúrgica. Concluyeron la necesidad de complementarlo con otros para considerar su valor predictivo.

### 2.- Valor diagnóstico

Respecto al valor diagnóstico de esta prueba, no hay consenso.



Algunos autores no han encontrado correlación alguna con una posterior expresión clínica de tromboembolismo (HATHAWAY y HAYS, 1975; BUTLER, 1975).

BUTLER y colaboradores (1978) van más lejos en sus afirmaciones, señalando que las modificaciones tromboelastográficas deben interpretarse como respuesta a la agresión quirúrgica, no como indicativas de enfermedad tromboembólica venosa.

Para KIMCHE y EISENKRAFT (1970) el valor real de esta determinación se centraría en las comparaciones con los valores preoperatorios. En este caso, cualquier modificación observada, en sentido de hipercoagulabilidad ó de fibrinólisis, debe ser evaluada, ya que presagia la aparición de la complicación que nos ocupa.

RODZYNEK y colaboradores (1983) comunican los excelentes resultados obtenidos con el "test" de transferencia.

Este consiste, básicamente, en agregar el plasma a estudiar a un plasma normal, testigo, y realizar un tromboelastograma a dicha muestra, valorando las modificaciones que el plasma investigado induce sobre el tiempo de coagulación del control.

Relacionado con el desarrollo de trombosis venosa profunda, de forma significativa, es propuesto como "test" de "screening".



### 3.- Hipercoagulabilidad detectada con tromboelastografía como factor de riesgo

Por último, la detección de una hipercoagulabilidad marcada mediante tromboelastografía ha sido contemplada por algunos autores como factor de riesgo de desarrollar tromboembolismo tras la intervención, especialmente cuando se asocia a marcada disproteinemia (ARCELUS, 1983).



### 3.- TROMBOELASTOGRAFIA Y HEPARINA

Las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina han sido estudiadas "in vitro" e "in vivo" y, en este último caso, tanto tras su administración de forma intravenosa como subcutánea.

DE NICOLA (1956) -realizando la investigación "in vitro"- observó que, bajo la influencia de la heparina, tiene lugar la prolongación de las constantes longitudinales  $r$  y  $k$  junto a una disminución de la elasticidad máxima, alteraciones que son fiel reflejo de su efecto anticoagulante.

Por tanto, el tromboelastograma tendría una forma característica de huso fino y delgado (FIGURA 20), si bien esta imagen típica se vería condicionada por el grado de anticoagulación.

Aplicado a la clínica, se han llevado a cabo varios estudios encaminados a observar tales repercusiones cuando la heparina se administra de forma intravenosa, con objeto de valorar la utilidad de la técnica en el control de la terapia con este fármaco.

En este sentido, algunos autores concluyen que la tromboelastografía es el único "test" capaz de detectar la respuesta a pequeñas dosis terapéuticas de heparina -entre 1000 y 3000 UI-.



Además, las modificaciones se observan prontamente -a los 15 minutos de su administración-, lo cual le confiere un interés especial en determinados tipos de cirugía de riesgo, como la hepática (HOWLAND y cols., 1974).

Cuando la heparinoterapia es plena, la técnica se ha mostrado excelente para su monitorización (CAPRINI y cols., 1977; SULTAN, 1979).

Para LEE y colaboradores (1980) la determinación de la constante  $r$ , mediante la realización del método en sangre entera -sin decalcificantes-, permite ajustar las dosis sin que se presenten problemas de sangrado, por lo que es propuesta como técnica de rutina para la práctica habitual.

Según RABY (1976) y BLANCHEMAISON (1987), es el índice del potencial trombodínámico -determinado en sangre total decalcificada- el mejor parámetro con este fin. De tal suerte que la dosificación y la eficacia de la heparinoterapia deben ser monitorizadas con dicho índice, lo cual permite, asimismo, individualizar el tratamiento en enfermos que presentan resistencia a dosis standard de heparina (MARKARIAN, 1983).

Respecto a la administración subcutánea, la técnica ha sido seleccionada por algunos autores para el ajuste de dosis, tanto en cirugía general (ELIOT y cols., 1961) como en enfermedades hepáticas (RABY y COUINAUD, 1976) y en trombosis venosas profundas clínicamente evidentes (DURAFFOURD, 1981), con muy buenos resultados.



En cirugía traumatológica, se ha estudiado la eficacia de la administración de heparina a dosis profilácticas valorando las repercusiones tromboelastográficas en el período postoperatorio (TORRAS y cols., 1980).

En esta línea, nuestra experiencia en cirugía general es excelente (TRAVERSO, 1986).

Experimentalmente, en perros, VERNESE y colaboradores (1986) concluyen que no ejerce efecto alguno en los parámetros tromboelastográficos.

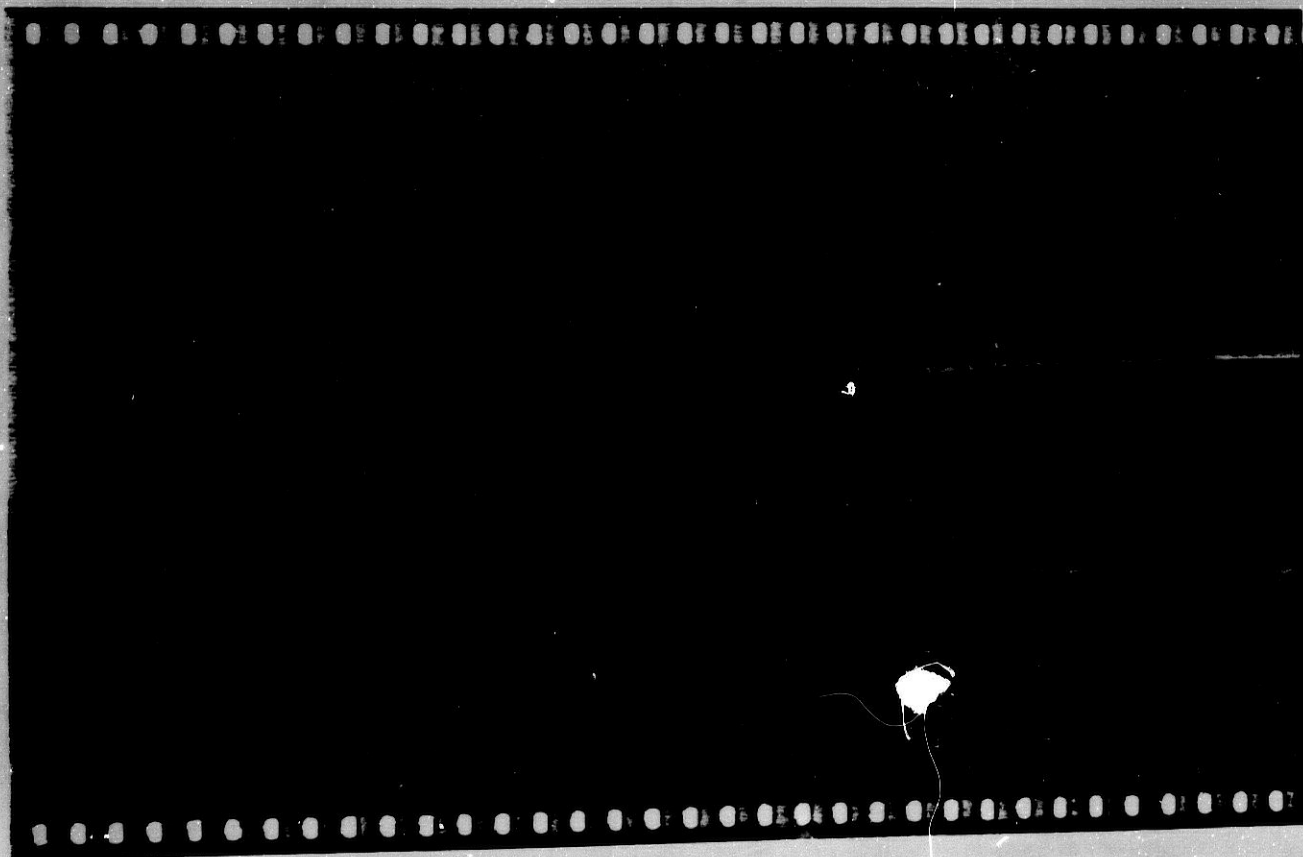


Figura 20.- Tromboelastograma tras la administración intravenosa de heparina -"in vivo"-  
(registro realizado en nuestro Servicio)



#### 4.- CAUSAS DE ERROR

Para concluir este capítulo de interpretación del tromboelastograma, creemos oportuno exponer las principales causas que pueden conducirnos a la obtención de registros equívocos y que, subsiguientemente, sesgan la información que de ellos interpretamos.

Los errores en la realización, al no contemplar la necesidad de una metodología constante y rigurosa, conllevan la obtención de curvas artefactadas y de falsas hiper ó hipocoagulabilidades.

##### 4.1.- Errores en el sentido de hipercoagulabilidad:

##### 4.1.1- *Procedentes de la muestra*

La introducción de tromboplastina tisular en la muestra de sangre, por una punción venosa difícil, conlleva el acortamiento de las constantes longitudinales  $r$  y  $k$ , manifestándose como una hipercoagulabilidad que no corresponde a la realidad (CISCAR y FARRERAS, 1972; DURAFFOURD, 1981).

De ahí la importancia, que reiteramos, de llevar a cabo una extracción con el método de dos jeringas, así como de rechazar la toma ante cualquier sospecha de coagulación ó hemólisis.



#### 4.1.2.- *Procedentes de la manipulación*

Rastros de trombina en el tubo de extracción ó en el material del tromboelastógrafo da lugar al mismo género de error (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962).

Se impone, pues, la utilización de tubos siliconados ó de polipropileno desechables, al igual que el perfecto mantenimiento del material, sobre todo en lo referente a limpieza de pistones y cubetas.

#### 4.2.- *Errores en el sentido de hipocoagulabilidad*

##### 4.2.1.- *Procedentes de los reactivos*

El empleo de reactivos mal titulados, por exceso ó por defecto, se traduce siempre en una disminución de la coagulabilidad (DURAFFOURD, 1981).

Además de ello, conducen a este tipo de errores la inadecuada proporción sangre-decalcificante y el olvido de la recalcificación.

Para eludirlos es necesaria una cuidadosa preparación y conservación de las soluciones recalcificantes, la minuciosidad en la realización técnica de la prueba y el mantenimiento de la dilución óptima seleccionada.



#### 4.2.2.- *Procedentes de la manipulación*

En caso de realizar la prueba en plasma, una centrifugación a alta velocidad puede arrastrar parte de las plaquetas, con la consiguiente disminución de la amplitud máxima.

Por ello, algunos autores recomiendan evitarla, separando el plasma por simple inclinación del tubo sobre un soporte (RABY, 1968).

El olvido de recubrir la muestra con unas gotas de parafina conlleva la alcalinización de la sangre al tomar contacto con el aire, alterando los resultados (NEEF, RICHTER y FISCHER, 1973).

#### 4.3.- Errores mixtos

##### 4.3.1.- *Procedentes de la toma*

La formación de microcoágulos en el tubo acorta el tiempo de reacción en tanto que, al encontrarse la coagulación acelerada, el consumo de parte de las plaquetas y del fibrinógeno se traducen en una disminución de la amplitud de la curva.

##### 4.3.2.- *Procedentes de la manipulación*

Realizado en plasma, una demora demasiado importante entre la extracción de sangre y la ejecución del "test" conlleva un lisado prematuro de las plaquetas. La liberación anticipada de los factores plaquetarios acelera la formación de trombina y, consecuentemente, acorta *r* simulando una hipercoagulabilidad.

Al mismo tiempo, las plaquetas lisadas prematuramente no intervendrán en la formación del coágulo, hecho que repercutirá so-



bre la constante  $am$ , interpretado en el sentido de hipocoagulabilidad (DURAFFOURD, 1981).

#### 4.4.- Otros errores

Causan artefactos y graves errores de medida otras circunstancias tales como vibraciones en el local ó en la mesa donde se instala el tromboelastógrafo, variaciones importantes del hematocrito y los fármacos administrados al enfermo horas y días previos a la realización de la prueba.

Durante algunos años, una rápida e irregular deflexión tras la amplitud máxima, apreciada en algunos registros, fué considerada como un artefacto técnico.

Estudiada por COPPOLA y colaboradores (1985), se concluyó que únicamente aparecía en situaciones patológicas con alteraciones del sistema de la coagulación y fibrinólisis, en concreto en obesos, diabéticos e hipertensos.

Al no tratarse de un error de realización, debe estudiarse su causa mediante exámenes complementarios debido a que el tromboelastograma no puede determinar su etiología.

En conclusión, a la correcta interpretación del tromboelastograma precede la adopción de una metodología rigurosa, que debe ser respetada en sus más mínimos detalles, para la obtención de la precisa y completa información proporcionada por este "test" de coagulación.



### VENTAJAS FRENTE A OTROS "TESTS"

Conforme hemos desarrollado el estudio de esta técnica, han sido expuestas algunas de las notables ventajas de la tromboelastografía sobre los "tests" standards de la coagulación.

Pensamos que comparar este método con la vasta batería de "test" bioclínicos disponibles escapa del ámbito de este trabajo. Por consiguiente, resaltaremos, sucintamente, los aspectos más interesantes en esta línea.

La tromboelastografía es el más informativo de los métodos ya que contempla toda la coagulación, incluyendo la retracción del coágulo y fibrinólisis, amén de, por ser dinámica, penetrar más profundamente en su cinética al estudiar las distintas fases. Los "test" standards terminan con la aparición de las primeras trazas de fibrina, en tanto que esta técnica llega hasta las últimas etapas del proceso hemostático (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; ELIOT y cols., 1961; LEE y cols., 1979; ZUCKERMAN y cols., 1981).

Los "test" en tubo solo facilitan información del tiempo que tarda en aparecer el coágulo. En contraposición, la tromboelastografía permite conocer, además, sus cualidades mecánicas -median-



te la constante  $am$  y cualidades estructurales -merced al índice del potencial trombodínámico (IPT)- (RABY, 1968 y 1976; SCOTT y MATCHETT, 1972; SULTAN y cols., 1979).

En lo referente a la realización, las condiciones experimentales son constantes y reproducibles.

La obtención de un registro gráfico, el tromboelastograma, permite la comparación de sucesivas determinaciones y su interpretación es exacta, libre de subjetividad. Es ésta una de las ventajas destacadas por la práctica totalidad de autores que la aplican.

Si bien su técnica debe ser minuciosa, el tiempo empleado en su realización suele ser de noventa minutos. Se considera un "test" rápido cuando es comparado con la impracticable batería analítica propuesta, por ejemplo, en la valoración de los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa, como en el caso de CLAYTON y colaboradores (1976).

Asimismo, los "tests" standards requieren un laboratorio especializado, en tanto que uno de mediana organización permite incorporar la técnica tromboelastográfica.

Un aspecto de interés para nosotros es el referente a la detección del estado hipercoagulable.

Hemos destacado anteriormente -ver capítulo de "interpretación: tromboelastografía e hipercoagulabilidad"- que este método



es el proceder idóneo para ello y los motivos que nos llevan a esta afirmación.

Ni el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), ni el tiempo de coagulación en tubo, ni la determinación aislada de los factores de la coagulación se han mostrado útiles con este fin (ROZMAN y COSTA, 1984).

También expuesto anteriormente, la evaluación preoperatoria de una hipercoagulabilidad detectada con la técnica tromboelastográfica parece tener valor predictivo del posterior desarrollo de tromboembolismo venoso, si se utilizan algunas de las modificaciones al método propuestas (HEATHER y cols., 1980).

Además, considerada conjuntamente con los restantes factores de riesgo nos llevaría a establecer la existencia de un "estado protrombótico" que, si bien no significa que se presente la mencionada complicación, si hace mayor la probabilidad de ésta, por lo que nos orienta en la selección de los enfermos que, por presentar mayor riesgo, deben ser cuidadosamente vigilados y, en su caso, tratados, en el período postoperatorio.

Respecto al valor del seguimiento tromboelastográfico tras la intervención, no existe acuerdo entre autores.

Así, frente a BUTLER (1978) y HATHAWAY y HAYS (1975), que no encontraron relación con el posterior desarrollo de trombosis venosa profunda, KINCHE y EISENKRAFT (1970) constatan su importancia siempre que sean referidos a los valores preoperatorios.



Variantes del método, como el "test" de transferencia, han confirmado su valor diagnóstico, siendo propuestos como "tests" de "screening" postoperatorios (RODZYNEK y cols., 1983)

Aunque la detección de hipercoagulabilidades es la ventaja más importante según los autores, la tromboelastografía también se ha mostrado útil en situaciones de hipocoagulabilidad.

En este sentido, ha sido valorada recientemente frente al perfil analítico habitual, resultando superior.

Esto tiene un enorme interés en cirugía de riesgo de sangrado, como la hepática, que requiere una monitorización exacta y continua -ventaja adicional de la tromboelastografía, a considerar- (KANG y cols., 1985; OWEN y cols., 1987; TUMAN y cols. 1987).

En enfermos oncológicos, el tiempo de protrombina y el TPTa han fracasado en la detección de hipercoagulabilidades asociadas.

Estudios realizados en esta línea han demostrado la utilidad de la tromboelastografía, excepción hecha de la constante longitudinal  $r$  (HATHAWAY y HAYS, 1975; ZUCKERMAN y cols., 1981).

DEYKIN (1978) afirma que no existe "test" seguro y eficaz en la monitorización de la terapia heparínica. Junto a otros autores propone que, en caso de elegir un monitor, debe ser el tiempo parcial de tromboplastina activada (HULL y RASKOB, 1987).

Algunos autores han comparado la tromboelastografía con el TPTa en este sentido, demostrando su mayor eficacia.



LEE y colaboradores (1980) registraron una sensibilidad del 26% del TPTa frente al 87% detectada con tromboelastografía.

Por otra parte, el TPTa se realiza en plasma pobre en plaquetas, no en sangre total, por lo que no necesariamente se correlaciona con la anticoagulación "in vivo" (GLAZIER, 1978). La tromboelastografía, realizada en sangre total entera ó decalcificada, refleja de forma exacta la situación del balance hemostático en la sangre del enfermo (LEE y cols., 1979).

Las importantes limitaciones del tiempo de coagulación en este aspecto, tales como su escasa sensibilidad, la enorme influencia por factores técnicos e inexactitud, hablan por sí mismas de la superioridad de la técnica ideada por HARTERT.

En conclusión, las notables características de la tromboelastografía hacen que este método sea superior al resto de los "test" standards, sobre todo en la detección de hipercoagulabilidades y en la monitorización de pacientes heparinizados, situándola a la cabeza de los test de coagulación.



## APLICACIONES CLINICAS DE LA TROMBOELASTOGRAFIA

Las principales aplicaciones clínicas de la tromboelastografía han sido expuestas conforme hemos desarrollado este tema.

Por ello, en este apartado solo intentamos recoger, a modo de resumen, algunas de las de mayor interés con fines prácticos.

- \* Detección de hipercoagulabilidad, tanto cronométrica como dinámica, en diversas situaciones y procesos patológicos, de especial interés en neoplasias y período postoperatorio

- \* Monitorización durante la terapéutica heparínica

- \* Detección precoz de resistencia a la heparina y, consiguientemente, ajuste de dosis, tanto administrada de forma intravenosa (terapéutica) como subcutánea (profiláctica). En relación con los objetivos de investigación del presente trabajo, consideramos que esta técnica es especialmente útil para detectar preoperatoriamente la tolerancia a la heparina de cada paciente con objeto de establecer una pauta de dosificación individualizada en cada caso en lugar de utilizar las dosis profilácticas "standards" en todos los pacientes (habitualmente 5.000 UI cada 8 ó 12 horas)

- \* Seguimiento del tratamiento con cumarínicos

- \* Diagnóstico y evolución de la coagulación intravascular diseminada



- \* Monitorización del estado de la coagulación en cirugía hepática
- \* Diagnóstico y tratamiento de coagulopatías, de especial valor en la hemofilia
- \* Detección de deficiencias de factores VII y XIII



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Facultad de Medicina.  
Departamento de Cirugía.

TESIS DOCTORAL

"VALORACION DEL TEST DE TOLERANCIA A LA HEPARINA INTRAVENOSA  
REALIZADO CON TROMBOELASTOGRAFIA EN LA PREDICION DE LA ENFERMEDAD  
TROMBOEMBOLICA VENOSA TRAS CIRUGIA GENERAL ELECTIVA"

-2ª parte-

Clara-Isabel Traverso Blanco.  
Granada, Junio de 1989.



PROFILAXIS



## 1.- INTRODUCCION

El primer estudio sobre la prevención farmacológica de la enfermedad tromboembólica venosa fué publicado por SEVITT y GALLAGHER en 1959, demostrando la reducción de la incidencia de embolismo pulmonar tras cirugía traumatológica por fractura de cadera con el uso de los anticoagulantes orales de forma profiláctica.

Desde entonces hasta nuestros días numerosos autores han evaluado los beneficios y riesgos de los métodos físicos y farmacológicos propuestos con tal finalidad, hecho que se pone de manifiesto con la revisión de la abundante literatura mundial al respecto.

Junto a la introducción de dichos métodos se han desarrollado ó perfeccionado técnicas diagnósticas que, entre otras, han encontrado su aplicación en este campo, siendo incorporadas en los ensayos clínicos de los agentes profilácticos.

Durante algunos años la inexactitud del diagnóstico clínico y la imposibilidad de llevar a cabo reiteradas flebografías con contraste hicieron difícil tasar el valor de los distintos agentes.



Técnicas como el "test" de captación del fibrinógeno marcado, los ultrasonidos ó la pletismografía por impedancia vinieron a soslayar estas limitaciones.

De ellas, ha sido el "test" de captación del fibrinógeno el adoptado de forma rutinaria para el seguimiento en estos ensayos clínicos, fundamentalmente en los dirigidos a estimar la influencia de la profilaxis en la incidencia de trombosis venosa profunda.

Una valoración de los datos referidos a 45 estudios publicados en lengua inglesa en los que se contrastan los resultados de esta técnica isotópica con la flebografía convencional concluye que en un 99.6% de los casos en que el "test" es patológico la trombosis existe, cifrándose en un 9.7% el número de falsos positivos. Ello sugiere que el "test" es idóneo y aplicable en la detección de la mencionada complicación (COLDITZ y cols., 1986).

Pese a que numerosos trabajos han constatado la superioridad de los beneficios "versus" riesgos en muchas de las medidas profilácticas, su eficacia ha sido aceptada con reservas.

Así, solo la mitad, aproximadamente, de los cirujanos de los Estados Unidos, Reino Unido y Suecia prescriben profilaxis a sus pacientes y, es más, en un porcentaje inferior al 20% de ellos (MORRIS, 1980; BERGQVIST, 1980; CONTI, 1982).

Este escepticismo es explicable, en parte, por las modificaciones actuales sobre la estimación del riesgo de un paciente (BELL y ZUIDEMA, 1979), por el temor a los efectos secundarios



indeseables (PACHTER y RILES, 1977) y por los problemas ligados al coste (SALZMAN y DAVIES, 1980).


Según CLAGETT y RBISCH (1988) muchas de las aversiones de los cirujanos al uso de la profilaxis derivan, sin embargo, de los confusos y contradictorios resultados de los múltiples trabajos realizados. Entre otros, los motivos para ello son el importante número de métodos propuestos -unos veinticinco-, la imprecisa definición de la objetivación del diagnóstico y de las complicaciones hemorrágicas, lo incierto de la relevancia clínica de las trombosis de localización distal a la articulación de la rodilla y la escasez de ensayos que enfrenten a los distintos métodos entre sí.

Tras su introducción por SHARNOFF en 1966, la heparina a bajas dosis administrada de forma subcutánea ha sido, sin duda, el método profiláctico más estudiado. Numerosos trabajos randomizados han evaluado, posteriormente, modificaciones al régimen que propusiese dicho autor.

A comienzo de la década de los setenta también fueron ensayados algunos métodos mecánicos, si bien los trabajos al respecto son mucho menores en número y no se han correlacionado con la reducción del embolismo pulmonar fatal.

Siguiendo a la heparina a bajas dosis, el dextrano ha sido centro de numerosas investigaciones, fundamentalmente en Suecia.





A mediados de los años setenta, la dihidroergotamina asociada a la heparina, administradas subcutáneamente, fué contemplada como una medida profiláctica eficaz que evita las complicaciones hemorrágicas derivadas, según estudios, de la heparinización. No obstante, la mayoría de ensayos se han llevado a cabo en la década actual.

Trabajos similares en esta línea han propuesto a los análogos de la heparina y, sobre todo, a las heparinas de bajo peso molecular como alternativas válidas a los anteriores métodos, muchos de los cuales se encuentran en fase de realización en estos momentos y, por tanto, la experiencia clínica es aún limitada.

Es objeto del presente epígrafe el estudio de los métodos farmacológicos y mecánicos, así como sus asociaciones, propuestos por los distintos autores.

Centraremos nuestro interés en los que, según BERGQVIST (1988) -entre otros-, configuran las opciones farmacológicas profilácticas, a saber: anticoagulantes orales, heparina a bajas dosis, sola ó asociada con dihidroergotamina, y dextrano.

Junto a ello, aunque de forma más breve, trataremos los métodos mecánicos y aquellos fármacos que también han sido valorados en esta línea.

Las asociaciones de los distintos métodos y una valoración en conjunto de todos ellos con fines prácticos completarán nuestra revisión en un intento de acercamiento al que es uno de los aspectos básicos del tromboembolismo venoso.



## 2.- METODOS FISICOS Y MECANICOS

Este tipo de profilaxis va encaminada a reducir el éstasis del sistema venoso profundo de los miembros inferiores, que afecta a un número importante de pacientes sometidos a intervención quirúrgica y a algunos de los enfermos hospitalizados no intervenidos.

En el caso de la cirugía, contribuyen a su producción factores peroperatorios, fundamentalmente la reducción de la actividad de la bomba periférica durante la intervención y en el postoperatorio -por la inmovilización- y la venodilatación inducida por la anestesia, sobre todo si ésta es general.

Según su acción se clasifican en pasivos y activos (BROWSE, 1978). Los primeros sólo aumentan la velocidad del flujo venoso, en tanto que los segundos provocan, además, incremento del volumen sanguíneo.

Se han propuesto otros mecanismos de acción de estos métodos, como la estimulación de la actividad del sistema fibrinolítico, destacada por ALLENBY y colaboradores (1973).

Recientemente, COMEROTA y colaboradores (1985) han puesto de manifiesto el elevado riesgo tromboembólico que conlleva la asociación del éstasis venoso e hipercoagulabilidad durante el pe-



riodo postoperatorio. Mediante estudios en modelos animales han encontrado una relación directa entre la dilatación venosa y la lesión endotelial experimentalmente provocadas, de tal suerte que la primera ejercería tal tensión en la pared de la vena que da lugar a microfisuras en la capa endotelial, siendo éstas las que, activando el sistema de la coagulación, iniciarían la producción de la trombosis a ese nivel.

Asimismo, en ensayos clínicos han correlacionado el grado de dilatación venosa con el desarrollo de trombosis venosas profundas (TVP).

Por lo demás, es sobradamente conocida la importancia del estasis venoso en la patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), puesta de manifiesto por VIRCHOW (1846), siendo uno de los pilares básicos de la triada que lleva su nombre y que permanece vigente en nuestros días.

Según lo expuesto, las medidas encaminadas a evitar la participación de este factor constituyen un importante aspecto en el campo de la profilaxis frente al tromboembolismo venoso.

## 2.1/ *Métodos pasivos*

### 2.1.1.- *Elevación de los miembros inferiores*

WRIGHT y OSBORN (1952) demostraron que la simple elevación de las piernas con almohada unos 10º duplica la tasa de retorno venoso.