

VIII

PROBLEMAS HEMATOLOGICOS DEL TROMBOEMBOLISMO

Por el Dr. J. M. GÓMEZ MANTILLA

La *hipercoagulabilidad* hemática es un complejo fenómeno, difícil de precisar y cuya patogenia no conocemos bien aún, ni podemos tampoco demostrar analíticamente de una manera satisfactoria. De todas formas, su influencia en la patogenia de trombosis y embolias y la frecuencia y gravedad de éstas hacen que el problema adquiera una gran importancia médica y quirúrgica.

Comencemos por dejar bien sentado que hipercoagulabilidad y trombosis son, en principio, dos hechos independientes, frecuentemente coincidentes, pero no sinónimos ni equivalentes. La hipercoagulabilidad marcha junto con la lentificación o estasis (trombosis venosas) y las lesiones de la pared vascular (trombosis arteriales), al menos en un elevado número de casos, sin olvidar la posible asociación conjunta de las tres etiologías. De todas maneras, no es imposible tampoco que la hiperfunción del sistema coagulativo sea, considerado aisladamente, un factor sin importancia en la etiología de estos procesos trombóticos. Ahora bien, lo que sí podemos afirmar es que es el que más fácil nos resulta de combatir y, por lo tanto, al que van dirigidos todos nuestros esfuerzos, con la lógica ilusión de poder hacer una terapéutica útil en los cuadros clínicos tromboembólicos.

Las causas y circunstancias por las que podemos llegar a este estado patológico predisponente, pasajero o definitivo, son, como es fácil suponer, variadísimas. Desde un punto de vista hematológico, nos circunscribiremos al estudio del equilibrio de los factores hemáticos responsables de esta hiperfunción coagulativa, sin hacer referencia a la bioquímica de los lípidos sanguíneos, del estado en que se encuentra el endotelio vascular, ni a las restantes etiologías posibles.

En la práctica, dos *tipos* fundamentales de hipercoagulabilidad podemos admitir, basándonos en nuestros conocimientos fisiológicos del fenómeno coagulativo-descoagulativo (fig. 57):

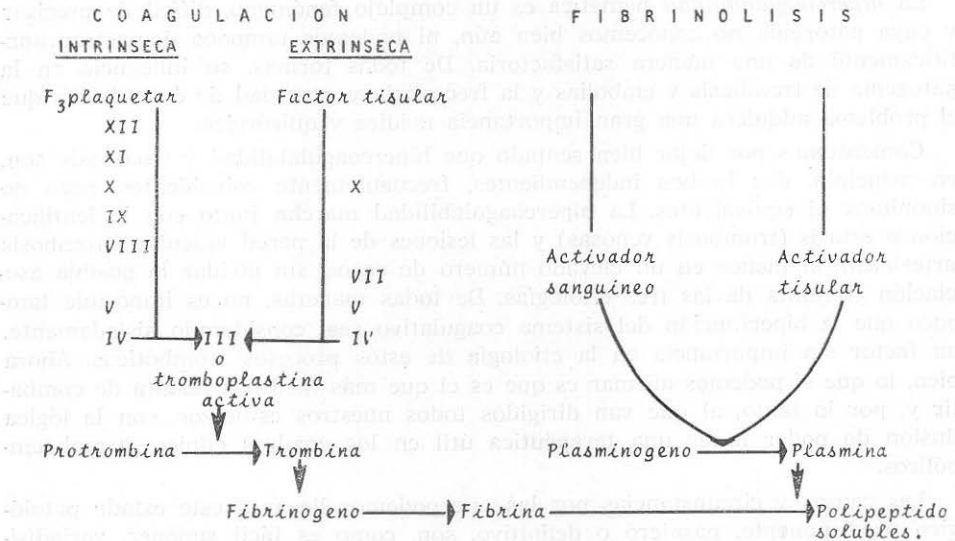
- 1.º El debido a un aumento exagerado de los factores plasmáticos, pro-enzimas o sustratos, incluyendo en este apartado también a las plaquetas.
- 2.º La consecuente a una disminución o inhibición del sistema antagonico o fibrinolítico.

El aumento factorial es una actitud normal del organismo, como respuesta más o menos acusada, según los casos, ante un estímulo, pero constituye un peligro potencial, supeditado a la forma e intensidad de reacción del sistema lítico. De este juego depende nuestra fisiología hemocoagulativa.

Que esto es cierto nos lo demuestra, por ejemplo, que al final del embarazo, en el puerperio y, más clásicamente, entre los tres y ocho días del post-operato-

rio, los factores de la coagulación, junto con las plaquetas, se elevan siempre y, a veces, muy considerablemente, liberándose tromboplastinas tisulares, fibras colágenas, etc., lo que, asociado a lesiones del endotelio vascular, dan lugar a verdaderos estados hipercoagulativos, predisponentes, por supuesto, para la trombosis. De ahí la mayor frecuencia de las mismas en estas condiciones. Mucho nos convendría conocer el motivo, el o los elementos extraños a la sangre, factoriales o no, que transforman una fisiología reaccional en una patología tan grave como la tromboformación intravascular.

Hoy por hoy, este punto sigue estando muy oscuro. Se invocan como causas posibles activaciones enzimáticas sobreañadidas o anormales por lo exageradas, consecuentes a impulsos exteriores, ajenas al medio sanguíneo, dado que en sangres con depresiones cuantitativas y pobres en factores coagulativos el proceso trombótico se produce exactamente igual.



Mecanismos de la coagulación y de la fibrinólisis .

FIG. NÚM. 57

Si quisiéramos responsabilizar a un único factor como causante directo de la hipercoagulabilidad, tendríamos indefectiblemente que señalar el factor III o tromboplastina como el causante directo del trastorno. La hipertromboplastinemia circulante, exógena o hística, endógena y plaquetar, sería, en definitiva, el punto de arranque de esta hiperfunción coagulativa. Su puesta en evidencia constituiría, así, la prueba más clara para llegar al diagnóstico.

Las plaquetas, verdaderas «vedettes» de este proceso, van, día a día, adquiriendo una mayor importancia, al menos en las fases iniciales del proceso de trombosis. Su elevación por encima de los límites normales y, sobre todo, la exaltación de sus funciones, son datos de inapreciable valor. No olvidemos que el ADP es el elemento terminal común en la acción de todos los factores que influyen en la adhesividad plaquetar, produciendo la agregación y aglutinación de estas células hemáticas en presencia del ión calcio, influyendo en este fenómeno los ácidos grasos saturados de cadena larga, el colágeno, la serotonina y la nora-

drenalina. Si nosotros logramos terapéuticamente frenar la acción de este difosfato de adenosina (ADP), la agregación plaquetar, la formación del trombo blanco inicial, sería impedida o, al menos, seriamente dificultada.

Por otra parte, en ocasiones podemos demostrar una inhibición, un retraso en la fibrinólisis normal, como la observada tras la administración del esteroide, o la producida después de comidas ricas en grasas. Se resume así, desde el punto de vista práctico, los dos puntos neurálgicos que, hematológicamente, pueden justificar la existencia de una hipercoagulabilidad.

El diagnóstico hematológico de los diferentes estados hiperfuncionantes no es precisamente muy lucido. Los tests de que disponemos son escasos y no muy perfectos. Nosotros lo tenemos sistematizado de la siguiente forma:

Extracción de sangre con todas las precauciones técnicas y de material imprescindibles y precisas para esta práctica, siempre delicada.

Realizamos junto a un tromboelastograma con plasma rico y pobre en plaquetas; un recuento de las mismas en fase; un estudio morfológico posterior; y una determinación del fibrinógeno. Aprovechando la punción y, quizá, más por rutina que por otra cosa, asociamos un tiempo de coagulación doble en tubo a 37°, al que damos, a este respecto, muy escaso valor; un tiempo de Quick, como punto de referencia para un posible tratamiento posterior; y una fragilidad con angiostrómetro, sobre todo en personas de edad, y con esta misma finalidad.

En nuestras manos, el trazado tromboelastográfico es el más representativo. Lo consideramos, por ahora, el método ideal, por su sencillez, para detectar un aumento de la tromboplastina circulante. En todos los casos, digamos «positivos», repetimos extracción y trazado, antes de resumir nuestra impresión.

Si con un trombo de características típicas, con un área de hipercoagulabilidad clara y amplia, encontramos un recuento de plaquetas superior al límite normal y (o) un tromboelastograma con plasma desplaquetizado superior a los «standards» normales, no hay duda de que la hipercoagulabilidad es un hecho cierto. Ahora bien, si el número y función de estas plaquetas está dentro de los límites normales, pero la tasa de fibrinógeno está muy elevada, probablemente estemos también ante una hipercoagulabilidad evidente. Finalmente, si ambos parámetros, plaquetar y fibrinógeno, no los encontramos alterados, el cuadro, hematológicamente, es de muy difícil interpretación y es al especialista correspondiente al que incumbe, con arreglo a los restantes datos clínicos, bioquímicos y evolutivos de la enfermedad, hacer una valoración conjunta y contrapesar la conveniencia o no de un posible tratamiento anticoagulante.

No somos partidarios de datos numéricos en este esbozo diagnóstico, por lo particulares que son éstos en cada medio, hasta el punto de que cada laboratorio habrá de establecer siempre los suyos propios previamente. Es más, creemos que el médico debe pedir la opinión del hematólogo sobre la exploración llevada a cabo, en evitación de falsas interpretaciones, sobre todo cuando la labor conjunta es discontinua o extemporánea.

* * *

La inhibición del proceso coagulativo, es decir, el *tratamiento anticoagulante*, lo podemos conseguir de dos formas diferentes:

1. Neutralizando directamente los factores responsables.
2. Impidiendo la síntesis de alguno de ellos.

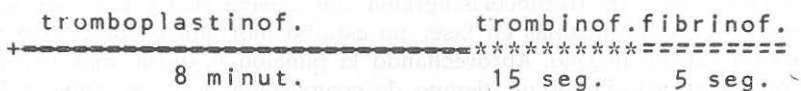
La heparina y, últimamente, el veneno de la víbora *Agkistrodon rhodostoma*, de los pozos malayos, entrarían a formar parte de este primer grupo. Las antivitaminas

nas K, cumarinas e indandionas encajarían perfectamente en el segundo apartado (figs. 58 y 59).

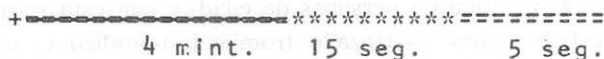
No debemos incluir en ninguno de estos grupos a los heparinoides, por considerar que su acción fundamental es más bien lipolítica y no anticoagulante. Su administración aislada en busca de un efecto depresor coagulativo o activador de la fibrinólisis es ridículo y no se puede valorar ni controlar en el laboratorio. Como medicación coadyuvante, asociada a anticoagulantes del tipo de las cumarinas, principalmente, pueden tener algún interés práctico, y sus efectos son más cuantificables.

Nada vamos a decir de la *terapéutica trombolítica*, que sería el verdadero tratamiento curativo de la trombosis, porque todavía sigue sin estar a punto, única

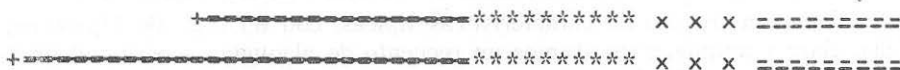
NORMOCOAGULABILIDAD



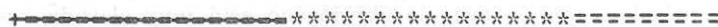
HIPERCOAGULABILIDAD



HIPERCOAGULABILIDAD mas heparina



HIPERCOAGULABILIDAD mas cumarinas



HIPERCOAGULABILIDAD mas veneno

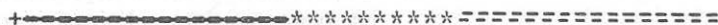


FIG. NÚM. 58

razón para que este método no se haya generalizado, pero, sobre todo, porque carecemos de experiencia. Las dificultades derivadas de la purificación de estos productos siguen sin resolverse y los resultados hasta ahora obtenidos, junto a sus potenciales riesgos, lo convierten en tema aún de controversia. Quizá la variable respuesta personal, las diferentes dosis o el momento elegido para su aplicación influyan también en ello.

La *heparina* sigue siendo, hoy por hoy, la mejor arma de que disponemos para hacer frente a la hipercoagulabilidad. Como muy bien señala RABY, es el único anticoagulante paliativo, preventivo y curativo al mismo tiempo.

La respuesta a la inyección endovenosa es inmediata, pero su acción tiene el inconveniente de ser fugaz, se gasta, se consume, razón por la cual su dosificación, para lograr niveles hemáticos efectivos y mantenidos, ha de ser muy cuidada y conocerse perfectamente para evitar su ineficacia y, lo que es peor, el fenómeno de «rebote». Estos, quizá, y no otros son, casi siempre, los motivos que explican

Factores deprimidos por la terapeutica anticoagulante

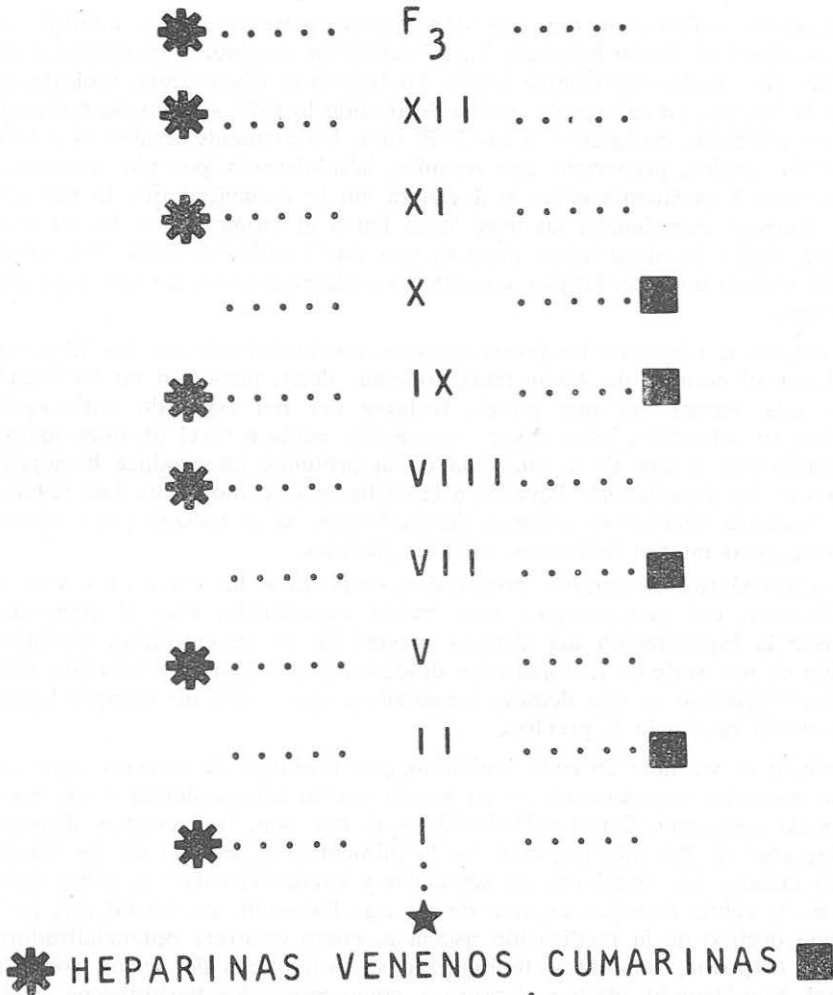


FIG. NÚM. 59

los fracasos del tratamiento anticoagulante del tromboembolismo, con recidivas inesperadas, progresión del coágulo, etc. Nos referimos, concretamente, a dosis insuficientes, controles imperfectos y pautas de empleo muy personales y particulares.

La hipocoagulabilidad se mantiene a base de una heparinemia suficiente y mantenida. La dosis de heparina es tan variable, como variables y dispares son las etiologías, o como activos los factores causantes del proceso. Así, entre 100 y 1.000 mgr. diarios suele encontrarse la dosis óptima personal requerida. Cuando más fácilmente el paciente neutralice la heparina, más necesidad es que tiene de ella (RABY).

La *heparina sódica* es la que con más frecuencia hemos venido administrando normalmente en el medio hospitalario, en perfusión continua glucosalina, a razón de 300-400 mgr. cada veinticuatro horas. La inyección discontinua, molesta y engorrosa, la llevamos a cabo cada cuatro-cinco, todo lo más, seis horas, a una dosis media, en principio, no inferior a los 50-70 mgr. Ultimamente tendemos a utilizar la *heparina cálcica*, preparado que permite, administrada por vía transcutánea, mantener una heparinemia eficaz y duradera sin la esclavitud que la vía venosa supone. Nuestra experiencia, no muy larga hasta el momento, es buena y esperanzadora. Quizá las doce horas preconizadas entre cada inyección, sea, en principio, un período un poco largo y convenga, en algunos casos, acortar ligeramente este tiempo.

Del veneno de víbora de los pozos malayos, comercializada por los laboratorios Twyfort con el nombre de *Arvin*, nada podemos decir, pues aún no ha llegado a nuestro país. Parece ser que podría tratarse del tan esperado anticoagulante ideal, pues su actuación, junto a ser muy rápida, actúa a nivel fibrinógeno-fibrina, produciendo una rotura de la molécula de la proteína, no produce hemorragias, al menos en las experiencias llevadas a cabo hasta este momento. Los resultados en las trombosis venosas se califican de excelentes, sobre todo si son recientes, y de buenos, pero no tan brillantes, en las arteriales.

Como terapéutica preventiva, profiláctica, empleamos las *cumarinas*, y de ellas es el Sintrom del que tenemos una mayor experiencia. Con él pretendemos compensar la hiperfunción del sistema plasmático en su conjunto, mediante la depresión de una serie de factores cuyo descenso aislado, ha de repercutir, o debe, al menos, traducirse en una demora coagulativa, objeto que no siempre logramos en la medida necesaria y prevista.

Su efecto es variable en cada individuo, por multitud de razones cuyo origen hay que buscarlo, seguramente, en su propia acción farmacológica y en sus condiciones de actuación. Como anti-vitaminas K que son, las reservas disponibles o los ingresos de las mismas, esto es, la alimentación, es una de las facetas a tener en cuenta. Las funciones de secreción y excreción biliar y, sobre todo, el estado de la célula hepática es otra de las que habremos de considerar. Lo mismo puede decirse de la medicación asociada, como eventual potencializadora de su acción (aspirina, salicilatos, fenibutazonas, antibióticos de acción sobre flora intestinal, Neo-Atromid, etc.); o depresora, como tienen los barbitúricos, en general. Hemos de tener siempre presente todos estos factores a la hora de valorar los resultados analíticos.

Para iniciar un tratamiento con estos fármacos, o para pasar de una modalidad terapéutica a otra, por ejemplo, de heparina a cumarina, no somos partidarios de administrar al principio *dosis* elevadas, pues creemos son, así, más los inconvenientes y riesgos que las ventajas. Por cierto que calificamos de dosis elevadas, e incluso peligrosas, justamente aquellas que algunas casas comercia-

les recomiendan en sus prospectos como dosis iniciales a administrar, sin más explicaciones.

Un comprimido diario de Sintrom para pesos iguales o superiores a los 65 Kg. es una excelente dosis de prueba, dosis que tendremos tiempo más que suficiente de modificar después en más o menos, generalmente en bastante menos, y que nos protege de los sobresaltos a que una sobredosisificación nos puede llevar, como son las intolerancias o las respuestas exageradas, seguidas de hemorragias. Al segundo o tercer día de iniciado el tratamiento, realizamos el primer control analítico mediante una prueba paraespecífica o específica, seguida de una global, imprescindible, días después, pues no hemos de olvidar nunca que nuestro objetivo no es deprimir este o aquel factor, sino servirnos de estas depresiones factoriales, para lograr una hipocoagulabilidad óptima.

| | COMPLEJO PROTROMBINICO | | | | G. A. B. |
|--|------------------------|---|-----|---|----------|
| | II | V | VII | X | IX |
| F.deprimidos por las antivitaminas-K | ● | ○ | ● | ● | ● |
| F.explorados por el tiempo de Quick | ● | ● | ● | ● | ○ |
| F.explorados por el trombotest de Owren | ● | ○ | ● | ● | ⊛ |
| F.explorados por el k-test | ● | ○ | ● | ● | ● |

FIG. NÚM. 60

Los *controles* de los tratamientos anticoagulantes se deben siempre estandarizar y, quiriérase o no, son de incumbencia del hematólogo.

Los de los tratamientos con *heparina*, en principio, se deben efectuar a las cuatro horas de iniciados, como norma general. En el medio hospitalario y en el departamento de hemostasia, un tiempo de trombina diluida concentrada, nos da la pauta más exacta de la heparinemia efectiva, pero la técnica requiere un perfecto autocontrol. El tiempo de recalcificación, sensible, en principio, para la detección de hipocoagulabilidades, es utilizado con frecuencia, situándose alrededor del doble y sin pasar del triple de lo normal el nivel aconsejable. Fuera del hospital, el tiempo de coagulación (T.C.) en tubo a 37°, por partida doble o triple, con material idóneo y extracción correcta es, generalmente, lo más práctico. Un T.C., al cabo de cuatro horas, de alrededor de los doce minutos es margen suficiente de seguridad y buen momento para repetir la dosis inicial. Si es superior a los quince minutos, esperar a determinarlo nuevamente a las seis horas, para confirmar la efectividad al cabo de este tiempo y espaciar un poco más las inyecciones, mejor que disminuir la dosis inicial y, si por el contrario, al cabo de las cuatro horas es inferior a los diez minutos, forzaremos un poco más la dosis, mejor que reducir el intervalo entre inyección.

Los posibles riesgos de esta terapéutica son dobles. Generalmente, los más aparatosos y temidos son los más leves y menos frecuentes, las hemorragias. En

cambio, los verdaderamente graves, a veces letales, no se ven, y éstos, si son mucho más frecuentes, las nuevas trombosis.

Los peligros de la heparinoterapia son muy escasos. El sulfato de protamina, su antídoto específico, es conveniente utilizarlo con cautela, en pequeñas y repetidas dosis, siendo aconsejable, si es posible, esperar la metabolización del mucopolisacarido sin aplicarlo.

El control de las *cumarinas* es conveniente llevarlo a cabo a las cincuenta-sesenta horas de iniciada la administración de un comprimido diario como máximo, esto es, a los dos o tres días, aproximadamente.

Este primer análisis de orientación solemos llevarlo a cabo con un tiempo de Quick, prueba paraespecífica (fig. 60), o con el trombotest de OWREN o K-Test, métodos específicos. Sus resultados son los que nos llevan a mantener o modificar la dosis, según los casos. A la semana, como máximo, repetimos la prueba y, si es satisfactoria, añadimos el test global, entre nosotros el tromboelastograma, para comprobar la buscada hipocoagulabilidad. Cada quince días, primero, y mensualmente, después, realizamos los controles con el tiempo de protrombina y/o K-Test. añadiendo extemporáneamente el trazado tromboelastográfico.

No aconsejamos nunca ni los incrementos ni las suspensiones bruscas en la dosificación, por peligrosas, tanto en uno como otro sentido. Igualmente, repetimos, hemos de cuidar la alimentación y la medicación asociada por sus posibles efectos potencializadores o depresores. Por supuesto, habremos excluido con un interrogatorio detenido, la existencia de una patología incompatible con la medicación o la dosis habituales, sin olvidar el deber de informar al paciente de los posibles riesgos a que va a ser sometido, insistiendo en las precauciones que ha de tener mientras dura el tratamiento.

Como antídoto de efecto inmediato, y uso excepcional en la práctica, tenemos la sangre fresca y el plasma. La vt. K¹ natural es el preparado más indicado para combatir los excesos de respuesta, a dosis no inferiores a los 20 mgr., por ineficaces, esperando su efecto al cabo de las seis horas.