

## LA ACTIVIDAD ACELERADORA DEL SUERO COMO MEDIO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA FLEBOTROMBOSIS POSTOPERATORIA \*

F. GHILARDI

A. TAMBORINI

*Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista e della Città di Torino. Divisione Chirurgica A e Centro di Flebologia (Direttore, Prof. M. Mairano). Torino (Italia)*

El estado postoperatorio representa un aspecto particular del problema patogénético de la enfermedad tromboembólica, la cual constituye en efecto una de las complicaciones más frecuentes de las intervenciones quirúrgicas. En realidad las maniobras operatorias mientras por una parte desencadenan la liberación mecánica de tromboplastina tisular, por otra inducen una reacción de defensa por parte del organismo que tiende, a través de un aumento del tono simpático, a desviar el balance hemostático en el sentido de una hipercoagulabilidad. El encamamiento del paciente en estado de inmovilidad facilita, junto a otros mecanismos, el enlentecimiento de la circulación de retorno en algunos sectores vasculares, favoreciendo mucho más la coagulación intravascular (flebotrombosis).

Estas manifestaciones trombóticas tienen con frecuencia un inicio subdoloroso y una evolución asintomática, dando después signos propios cuando se desencadenan graves complicaciones embólicas. De ahí deriva la importancia de la elección de un «test» de ejecución fácil, capaz de desenmascarar a tiempo un estado trombótico o trombofílico latente. A este propósito se han ensayado numerosos métodos que van desde la simple valoración de la coagulabilidad global de la sangre «in vitro» a la determinación de la actividad de cada uno de los factores.

RAGER, en un reciente estudio crítico, ha puesto en evidencia la insuficiencia práctica de muchos de estos métodos, los cuales si bien pueden revelar modificaciones en el sentido de una hipocoagulabilidad resultan insuficientes en último término para evidenciar las modificaciones en el sentido opuesto.

En efecto, respecto a algunos de los «tests» más usados en la práctica para este fin, podemos decir lo siguiente:

—Tiempo de Quick: La actividad protrombínica plasmática no tiene realmente valor alguno como «test» de hipercoagulabilidad. El plasma del individuo normal contiene, en condiciones fisiológicas, una cantidad de protrombina muy superior a la cantidad mínima necesaria para el normal cumplimiento del proceso hemocoagulante. La validez de este aserto viene por otra parte confirmado y fortalecido por extensos estudios estadísticos de complicaciones tromboembólicas, demostrando notables e imprescindibles modificaciones de la actividad protrombínica, tanto en el sentido de un aumento como de una disminución.

\* Traducido del original en italiano por la Redacción.

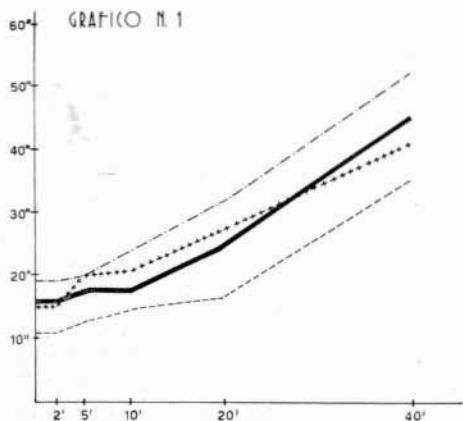


Gráfico 1

- Valores medios preoperatorios
- Valores medios obtenidos en el primer dia
- Valores medios obtenidos en el tercer dia
- Valores medios obtenidos en el sexto dia

Gráfico 2

- Valores preoperatorios
- Valores obtenidos en el primer dia
- Valores obtenidos en el tercer dia
- Valores obtenidos en el sexto dia
- Valores obtenidos en el octavo dia

Gráfico 3

- Valores preoperatorios
- Valores obtenidos en el primer dia
- Valores obtenidos en el tercer dia
- Valores obtenidos en el sexto dia

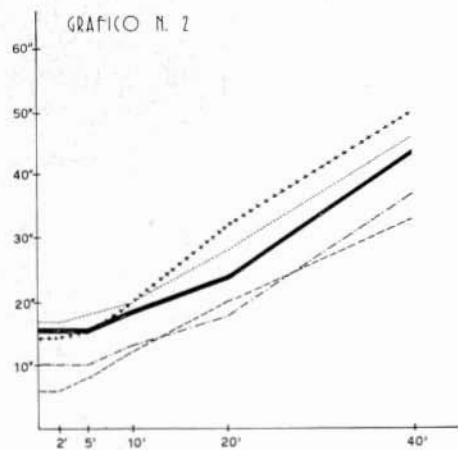
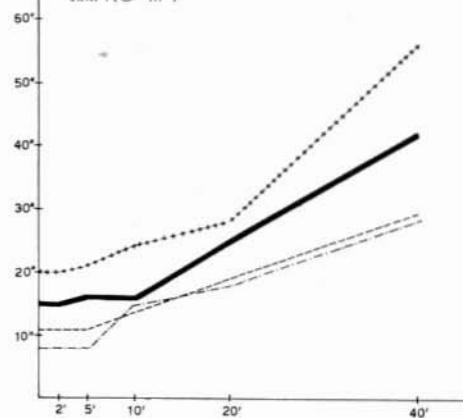


GRÁFICO N. 3



De igual modo la relación entre tiempo de coagulación y tiempo de Quick es variable, comprobándose a veces tras un accidente trombótico un tiempo de coagulación mucho más corto a pesar de una tasa de protrombina por debajo del 20%. Este comportamiento puede interpretarse considerando que el propio proceso trombótico comporta un fuerte consumo de protrombina, mientras puede ir seguido de una liberación de factores séricos que condicionan la contracción del tiempo de coagulación. La validez de este «test» resulta, pues, limitado a la terapéutica con antivitamina K, dado que éstas interfieren realmente el proceso de síntesis de la protrombina y de los factores V, VII y X de Stuard.

—«Test» de coagulación global: Presenta muchísimas causas de error, puesto que puede hallarse acortado en casos de franca hipercoagulabilidad.

—Tiempo de Howell: Es poco preciso como el tiempo de coagulación y, además, resulta técnicamente menos práctico.

—«Test» de tolerancia a la heparina: Se trata de un tiempo de Howell que se halla sensibilizado por adición de heparina. A este propósito, LEROUX hace observar

que el significado teórico de esta sensibilización, a causa del incompleto conocimiento de la acción biológica de la heparina, se nos escapa. Por otra parte, a pesar de un máximo rigor técnico en la ejecución de este método la posibilidad de error no es omisible.

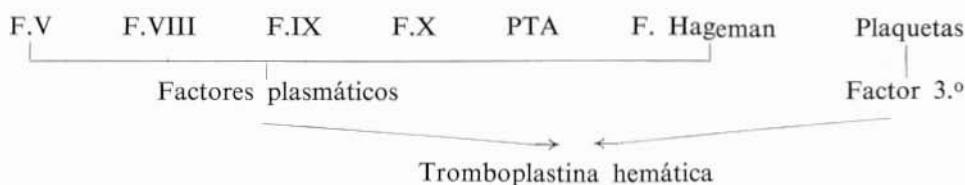
—Tromboelastografía: Este método permite en realidad un estudio completo de la coagulación, poniendo en evidencia no sólo la velocidad con que se produce sino, además, estudiar cómo se comportan mecánicamente las estructuras fibrinosas del coágulo que se forma, demostrando su disposición para la hemostasia. No obstante, este método además de requerir un costoso aparato se presta a fáciles y frecuentes errores de técnica. Su uso queda limitado a técnicos particularmente especializados.

#### ESQUEMA DE LA COAGULACIÓN

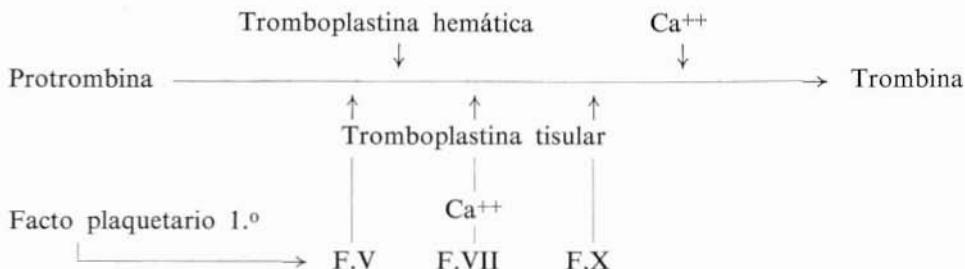
La constitución del trombo es la resultante de la concurrencia de un conjunto de reacciones enzimáticas, autocatalíticas, en las que intervienen substrato, factores activadores y factores inhibidores de origen plasmático, tisulares y celulares.

En esquema podemos representar la coagulación en tres fases:

La primera fase lleva a la síntesis de la tromboplastina activa, pudiéndose representar de la siguiente manera:



La segunda fase comprende la transformación de la protrombina en trombina por medio de la tromboplastina:



La tercera fase consiste en la formación de la fibrina por acción de la trombina sobre el fibrinógeno:



Una vez formado el coágulo sobreviene la retracción del mismo con la consiguiente separación del suero, que es obvio contiene aquellos factores de la coagulación que no se han consumido durante la reacción.

Inmediatamente después de la coagulación el suero es rico en trombina, la cual sigue todavía formándose durante un cierto tiempo de la protrombina al ir siendo neutralizada progresivamente por la antitrombina; por otra parte, el suero contiene los dos aceleradores tromboplastínicos PTC y PTA, el factor hábil activado por la trombina (factor VI) y el activador sérico de la conversión protrombinica (factor VII).

No nos puede escapar la importancia de estos factores en la evolución sucesiva del trombo, que puede mantenerse parietal y luego disolverse por fibrinolisis o bien extenderse obstruyendo para siempre la luz del vaso.

El fenómeno de la progresión espacial del trombo puede estar condicionado, naturalmente, por la actividad y por la concentración de estos factores séricos (MENEGHINI). De ahí la importancia que puede tener el estudio de la actividad aceleradora del suero en la valoración de algunos errores de la hemocoagulación.

Numerosos autores han intentado poner en evidencia a su debido tiempo un estado flebotrombótico latente en el enfermo operado, no obstante por el momento el problema sigue sin solución, siendo absolutamente insatisfactorios los métodos propuestos.

Refiriéndonos en particular a los trabajos de NICOLA y colaboradores y de EGBERG, quienes han estudiado de modo sistemático sobre el mismo sujeto operado la mayor parte de los factores conocidos de la coagulación, resulta que mientras la determinación de algunos factores no tiene nada de característico, para otros se requiere un estudio más profundo. En relación a esto, EGBERG subraya el interés de una investigación sistemática en la valoración de los factores aceleradores.

A la luz de lo antes expuesto, era necesaria una investigación con objeto de valorar las modificaciones de la actividad aceleradora del suero en los sujetos operados.

#### MÉTODO

Se ha dado notable importancia a la elección del tipo de intervención. En efecto, mientras en la mayor parte de las intervenciones el proceso de coagulación se produce por la formación de microtrombos a nivel de los vasos ligados, para consolidar el lugar de la lesión, en una intervención en particular se asiste a un proceso de trombosis más o menos extensa pero siempre de importancia relativa. Ésta es la condición que se produce en la intervención de safenectomía por varices. Las ramas colaterales de la safena interna que no son extirpados por la intervención se hallan en condiciones hemodinámicas del todo particulares.

En estos vasos es donde mayormente tienen lugar las condiciones favorecedoras de la trombosis estigmatizadas por VIRCHOFF. El impedimento al vaciado crea un notable enlentecimiento de la corriente sanguínea con los consiguientes notables fenómenos de estasis. La lesión endotelial siempre es extensa, ya que numerosas colaterales son arrancadas del tronco principal en las maniobras de fleboextracción.

Resulta claro, pues, incluso desde un punto de vista teórico, el mecanismo de la trombosis postoperatoria, que tan frecuente es en la observación clínica.

Basándonos en estas consideraciones es por lo que hemos escogido para la valoración pacientes sometidos a safenectomía por varices.

Estos pacientes, en número de 20, fueron sometidos antes de la intervención, además de los habituales exámenes de rutina, al contejo de plaquetas, determinación del tiempo de Quick y determinación del tiempo de coagulación global. Exámenes que fueron practicados al objeto de eliminar la posibilidad de tomar en consideración sujetos con defecto de importantes factores de la coagulación, cosa que habría convertido en infiel apriorísticamente la validez de la investigación.

A consecuencia de cuanto se ha expuesto, se pensó en valorar la actividad aceleradora del suero como supuesto medio capaz de poner en evidencia un eventual estado flebotrombótico latente en un paciente operado.

Con este fin se eligió el método descrito por MENEGHINI, que en la práctica consiste en acelerar la coagulación del plasma oxalado del paciente añadiéndole una cantidad igual de suero fresco obtenido del propio paciente y verificando determinaciones sucesivas del tiempo de coagulación del plasma en períodos de 2, 5, 10, 20 y 40 minutos antes de la formación del suero\*. Los sujetos bajo examen han sido sometidos a este «test» antes de la intervención, en el primer día, en el tercero y en el sexto.

En dos casos en los que durante el postoperatorio se observó flebedema discreto del miembro operado, la determinación se hizo diaria a partir del tercer día.

Los datos obtenidos se exponen gráficamente en un sistema de ejes cartesianos donde sobre las abcisas se exponen los tiempos en los primeros minutos de las sucesivas determinaciones y sobre las ordenadas los segundos minutos empleados por el plasma en coagular.

Los promedios de los valores obtenidos vienen indicados en el gráfico n.º 1. En los gráficos n.º 2 y n.º 3 se exponen los valores hallados en los dos sujetos que, a los tres días de la intervención, presentaron flebedema consecuente a una trombosis más extensa de lo normal y con probable, aunque limitada, afectación del sistema profundo.

Del examen de los resultados obtenidos, expuestos en el gráfico n.º 1, respecto a los valores medios de la actividad aceleradora del suero valorada en 18 pacientes

\* Descripción del método de Meneghini: Con una jeringa conteniendo 0,5 c.c. de oxalato de sodio al 1,34% se obtienen de una vena 4,5 c.c. de sangre. Tras mezclar ambas sustancias en la propia jeringa, se vierte la sangre oxalatada en una probeta y se centrifuga a baja velocidad (1000 revoluciones por minuto) durante diez minutos.

Se colocan con una pipeta 0,1 c.c. de plasma en cinco probetas de coagulación, que se ponen a baño maría (37°); en otra probeta 0,5 c.c. de plasma se recalcifica con 0,5 c.c. de cloruro de cal M/20. Se agita y apenas sucedida la coagulación se dispara un cronómetro. Exactamente a 90°, con una varilla de vidrio, oportunamente engrasada en un extremo, se extruja contra el fondo de la probeta el coágulo fibrinoso y se extrae con rapidez.

Transcurridos 2, 5, 10, 20 y 40 minutos de la coagulación del plasma se añade a una de las cinco probetas que contienen el plasma oxalatado 0,1 c.c. de suero y se anota el tiempo de coagulación.

varicosos sometidos a intervención quirúrgica de safenectomía, se puede deducir lo siguiente:

- La actividad aceleradora del suero resulta sensiblemente aumentada entre las primeras veinticuatro horas de la intervención. Esto se ha comprobado en todos los casos.
- Las determinaciones en el tercer día han demostrado que la actividad aceleradora del suero ha disminuido mucho respecto a los valores obtenidos en el primer día, siendo algo inferior a los valores preoperatorios.
- La curva de los valores obtenidos al sexto día es casi superponible a la correspondiente a los valores preoperatorios.

En los gráficos n.º 2 y n.º 3 se expresan los valores obtenidos en dos casos que han presentado un curso clínico particular. En estos pacientes ha aparecido edema del miembro operado, afectando la pierna; el edema se ha manifestado en el tercer día, aumentando en el cuarto y quinto. Se instauró tratamiento con diuréticos, antiinflamatorios y vasoprotectores, que llevó a la resolución de la sintomatología en el octavo día.

- En estos dos casos la actividad aceleradora sérica ha resultado particularmente marcada y así se ha mantenido hasta el tercer día para descender después a los valores preoperatorios.

#### DISCUSIÓN

Como se ha expuesto, han sido objeto de este estudio enfermos quirúrgicos un poco particulares. Vale la pena insistir en que en los enfermos varicosos safenectomizados está siempre presente y discretamente extendido un proceso de trombosis venosa regional. Este fenómeno tiene lugar por regla general en las horas sucesivas a la intervención y es tanto más extenso cuanto menos radical ha sido la propia intervención. Precisamente en esta fase es donde ha sido puesta en evidencia el aumento de la actividad aceleradora del suero, fenómeno fugaz que tendría su extrinsecación sólo durante la fase de formación de los trombos. En la fase sucesiva se asiste a una caída de esta actividad sérica, que al tercer día alcanza valores francamente inferiores a los preoperatorios. Este hecho se comprueba evidentemente en relación con el consumo de algunos factores de la coagulación.

El estudio de los dos casos de evolución clínica particular, citados aparte (ver gráficos 2 y 3), en los cuales la sintomatología aparecida al tercer día fue verosímilmente la expresión de un proceso trombótico más extenso y prolongado y en los cuales se halló una actividad aceleradora sérica particularmente elevada y prolongada hasta el tercer día, valoraría ulteriormente la hipótesis de la existencia de una relación de concordancia entre trombogénesis y aumento de la actividad aceleradora del suero.

Ésta, tal como ha sido determinada («test» de Meneghini), nos permite valorar la velocidad de la trombogénesis y de la actividad del factor VII. En particular, la actividad aceleradora sérica sobre la coagulación del propio plasma, en la titulación obtenida en los diez primeros minutos, se debe a la presencia de trombina, la cual

queda en seguida inactiva por la antitrombina. La actividad aceleradora residual del suero es, por contra, función del factor VII.

### CONCLUSIÓN

De cuanto hemos dicho, cabe formular la siguiente conclusión práctica:

La posibilidad comprobada, mediante un práctico «test» de simple ejecución, de demostrar modificaciones de la actividad aceleradora del suero permite aconsejar este método con el fin de intentar descubrir un estado flebotrombótico extenso, incluso durante la fase de latencia clínica.

### RESUMEN

Tras una rápida crítica de los «tests» de hemocoagulación actualmente en uso para demostrar un estado de hipercoagulabilidad y basándose en la experiencia obtenida en un grupo de 20 varicosos sometidos a safenectomía, los autores proponen la adopción del «test» de Meneghini para desenmascarar un estado trombofilico.

Tal «test» consiste en la aceleración de la coagulación del plasma del paciente añadiéndole una cantidad igual de suero fresco obtenido del propio paciente, valorando así el aumento de los factores aceleradores del suero, aumento que se produce en el curso de fenómenos trombóticos.

### SUMMARY

The authors recommend Meneghini's test to demonstrate a thrombophilic state. This test consists in the acceleration of the plasma coagulation rate, when an equal quantity of fresh serum is added.

### BIBLIOGRAFÍA

- ALEXANDER, B.: *Blood coagulation and thrombotic diseases*. «Circulation», 25:872;1962.
- BERGLUND, G.: *Studies of the inhibitory activity of specific antisera to some clotting factors in human plasma*. «Brit. J. Haemat.», 8:204;1962.
- BERGLUND, G.: *Blood clotting factors*. «Lancet», 2:437;1962.
- BANCROFT, F. W.; STANLEY, BROWN, M.: *Pulmonary embolism*. «Surg. Gyn. & Obst.», 54:898;1932.
- CREVELD.: *Activators of blood coagulation*. «Minerva Medica», 53:264;1962.
- DEJARDIN, L.; MASCARD, PH.; DELWASSE, J. P.: *La résistance à l'héparine: Test d'étude de la coagulabilité sanguine chez les opérés*. «Acta Chir. Belg.», 2:229;1950.
- DE NICOLA, P.; ROSTI, P.; GRUNI, C.: *Variazioni post-operatorie del fattore VII e del fattore labile. Rapporti con la diagnosi e la terapia delle malattie tromboemboliche*. «Gazz. Sanit. Med. Chir.», 58:439;1954.
- DEVRIES, A.; ALEXANDER, P.; GOLDSTEIN, R.: *A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin*. «Blood», 5:248;1949.
- EGBERG, O.: *Changes in the coagulation system following major surgical operation*. «Acta Med. Scand.», 171:679;1962.

- GAUTIER.: *Blood hypercoagulability*. «An. Med. Canada», 90:1066;1961.
- GIOVANNINI, S.: *Tromboflebiti ed embolie polmonari post-operatorie*. «Atti Soc. Ital. Chir.», 55.<sup>o</sup> Congreso Roma, 1953.
- HOLGER, MADSEN, T.; SCHIOLER, M.: *Increased heparin resistance after operation measured by the plasma heparin, trombin time*. «Acta Chir. Scand.», 118:257;1960.
- HENDERSON.: *The thrombotic activity of activation product*. «J. Clin. Invest.», 41:235;1962.
- KOLLER, F.: *Physiology and pathology of blood coagulation: a review of literature of 1961*. «Thromb. Diath. Haem.», 6:615;1961.
- MENEGRINI, P.: *Attività accelerante del siero sulla coagulazione del plasma ossalato*. «Il Laboratorio nella Diagnosi Medica», 1:IV;1955.
- MENEGRINI, P.: *L'attività accelerante del siero nella trombofilia vasculopatica*. «Giorn. Geront.», 5:67;1957.
- MITCHELL.: *The nomenclature of blood clotting factors*. «J.A.M.A.», 180:733;1962.
- POLLER, L.: *Coagulability and thrombosis*. «Clin. Scien.», 16:55;1956.
- RAGER: *Critical studies of coagulation test*. «Clinique Par.», 57:185;1962.
- WRIGHT: *The nomenclature of blood clotting factors*. «Thromb. Diath. Haem.», 7:381;1962.