

LOS EXAMENES DE LA COAGULACION EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DE LAS ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS *

JORGE GUASCH

*Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Policlínico
Barcelona (España)*

En estos procesos, las pruebas biológicas destinadas a poner de manifiesto el estado de coagulabilidad de la sangre del paciente tienen por objeto orientar el tratamiento anticoagulante, y a veces son su única guía.

Siempre dentro del terreno del tratamiento anticoagulante llevado a cabo por el médico práctico, creemos útil enunciar desde el primer momento que: las pruebas biológicas de la coagulación deben ser tan pocas y simples como sea posible, lo que facilitará su repetición frecuente en un mismo enfermo y una mayor experiencia para llevarlas a cabo correctamente.

Es cierto que un enfermo sometido a tratamiento anticoagulante puede sangrar por defectos hemáticos muy variados, sobre todo por trastornos de la pared vascular. Evidentemente, en estos casos el balance de la hemostasia requiere multitud de pruebas y una experiencia hematológica. Pero en la mayoría de los casos basta la investigación de la coagulabilidad global cuando se utiliza la heparina, y este método en combinación con la determinación de la «actividad protrombínica» cuando se emplean los cumarínicos y las indanedionas.

Por motivos de índole variada es más fácil dirigir un tratamiento con heparina que con cumarínicos y con indanedionas, a los que se suma la necesidad de investigar solamente la coagulabilidad global.

Sin embargo, determinar correctamente esta última constante no es fácil.

Es un hecho el que muy a menudo la coagulación viene expresada de acuerdo con el tiempo que ha tardado en coagular la sangre total.

En el tipo de pacientes que consideramos los resultados se suelen obtener en pocos minutos, rapidez que tiene su precio en una amplitud de variación extraordinaria, sobre todo si la sangre se ha obtenido mediante punción digital y a temperatura no regulada. La variación citada es tan

* Conferencia pronunciada en el Curso de Angiología 1961, del Departamento de Angiología del Instituto Policlínico de Barcelona.

amplia que pueden obtenerse resultados «normales» o «cortos» habiendo hipocoagulabilidad indiscutible y «normales» o «largos» en el caso opuesto.

Como sea que la investigación de la coagulación de la sangre total es una prueba que no puede ser diferida, a menudo no se dispone de termorregulador; en este caso se observa simplemente el tiempo que tarda en coagular una gota de sangre colocada sobre un portaobjetos, o unos centímetros de sangre introducidos en un tubo de ensayo.

A pesar de utilizar algunos detalles técnicos adicionales, tales como evitar en lo posible la desecación y la mezcla con jugo tisular, tomar en cuenta la temperatura ambiental, mantener el tubo de ensayo que contiene la sangre en el interior del puño cerrado con el fin de evitar el enfriamiento de aquella, estas pruebas sencillas, demasiado usadas por lo cómodas, no tiene valor para nuestro fin.

La coagulación de la sangre global debe estudiarse en termostato a 37 grados, precisamente sobre 1 c.c. de sangre colocado en tubo de hemólisis. Como mínimo se utilizan dos tubos, uno para tantear la coagulación y el segundo para fijarla con más precisión. En fin, la sangre debe pasar directamente de la aguja de punción a los tubos de hemólisis o por medio de aguja o jeringa tratadas con silicona o sustancias parecidas. En las condiciones citadas el tiempo de coagulación de la sangre normal varía entre 8 y 13 minutos. Esta técnica, que es casi universalmente seguida, puede ser variada en detalle, pero en todo caso fijando el proceder de manera por lo menos «provisionalmente definitiva».

La técnica que acabamos de citar tiene el grave inconveniente de que ha de ser practicada inmediatamente después de la obtención de la sangre. Para obviar este inconveniente se suele investigar el tiempo de coagulación del plasma recalcificado en el momento oportuno. Los resultados dependen en gran manera de pequeños detalles técnicos, sobre todo de los que afectan a la conservación numérica y cualitativa de las plaquetas.

El tiempo de recalcificación, llamado también tiempo de Howell, del plasma normal citratado al 10 %, determinado en tubo de hemólisis a 37 grados, es de 1 m. 45 s. a 3 m., siempre que haya conservado sus plaquetas por encima del dintel de 60.000.

Nosotros, como otros muchos, determinamos el tiempo de Howell formando parte de la prueba de la tolerancia a la heparina *in vitro*.

En efecto, esta prueba de la tolerancia a la heparina consiste en una batería de cuatro tubos de hemólisis, en el primero de los cuales se mezclan a partes iguales plasma y solución cálcica, y en los tres siguientes plasma y un volumen igual de solución cálcica, que contiene 0,3, 0,7 y 1,0 unidades de heparina, entendiéndose por solución cálcica con una unidad de heparina la que dé un tiempo de recalcificación del plasma normal que oscile entre 10 y 12 minutos. Se trata, pues, de un tiempo de recalcificación alargado progresivamente en los tres últimos tubos, gracias a la adición de cantidades escalonadamente mayores de heparina.

Creemos que esta prueba es muy útil y fundamental. No obstante, debe ser hecha cumpliendo dos premisas: 1) una standarización técnica,

sobre todo en cuanto concierne a la conservación de las plaquetas y a la activación del factor contacto, y 2) la práctica simultánea de la reacción sobre una mezcla de plasmas normales tratados de igual manera.

Probablemente la manera más útil para el práctico de expresar los resultados de dicha prueba es resumirlos en forma del llamado «índice de coagulabilidad». Este índice no es más que el cociente de dividir el tiempo de coagulación del cuarto tubo de la mezcla normal por el hallado, también en el cuarto tubo, para el plasma del paciente.

El índice normal es por definición la unidad, pero aquí, como ocurre en tantas otras constante biológicas, hay una amplia variabilidad de hallazgos en individuos normales, a saber, entre 0,7 y 1,5. La primera consecuencia a deducir es que el patrón normal debe consistir, como hemos dicho, en una mezcla de plasmas normales.

La zona de la hipocoagulación se halla por debajo del índice de 0,7.

Caen dentro de esta zona los casos espontáneamente deficitarios en uno o más de los factores sanguíneos que intervienen en la coagulación. por ejemplo, los factores del complejo protrombínico, los factores plasmáticos de la tromboplastinogénesis, las plaquetas y el fibrinógeno, y también los casos con anticoagulantes circulantes.

A nuestro fin interesan especialmente las hipocoagulabilidades debidas a la administración de anticoagulantes. En este caso un índice comprendido entre 0,5 y el límite inferior de la normalidad e incluso algo superior, hasta 0,8, traduce una hipocoagulabilidad más o menos intensa y eficaz. Un índice inferior a 0,5 constituye un signo de alarma y es prudente salir lo antes posible de estos niveles excesivamente bajos.

La zona de la hipercoagulabilidad está situada por encima del índice 1,5. Dejando de lado las hemopatías con hipercoagulabilidad, el dintel citado puede encontrarse sobrepasado en una serie de estados que poseen, actual o potencialmente, una tendencia a la trombosis y a las embolias, con la excepción de los casos en que la expresada tendencia no tiene un mecanismo sanguíneo sino exclusivamente vascular.

Un índice de coagulabilidad cercano a la unidad no sólo se encuentra en los sujetos normales sino también en las diátesis hemorrágicas debidas a un trastorno del tiempo parietal de la coagulación.

En esta ocasión nos interesa destacar especialmente que el índice de coagulabilidad también puede ser normal en los estados de hipercoagulabilidad compensados, es decir disimulados en la prueba de resistencia a la heparina por la coexistencia de un defecto de algún factor de coagulación, déficit que lo mismo puede ser espontáneo que provocado. En cualquier caso suele tratarse de la disminución de uno o, más a menudo, de varios factores del complejo protrombínico, como lo pone en evidencia el alargamiento habitual del tiempo de Quick.

Si por un momento consideramos que puede existir un índice de coagulabilidad normal a pesar de existir una hipercoagulabilidad, como consecuencia de un déficit del complejo protrombínico, nos sentiremos llevados de la mano hacia el estudio del efecto anticoagulante de las llamadas antivitaminas K.

Por su administración por vía bucal y por su acción prolongada estas sustancias están especialmente indicadas en los tratamientos de larga duración o en el domicilio del enfermo. Pero, es necesario decir, desde el primer momento, que dirigir un tratamiento con antivitaminas es indiscutiblemente más difícil que utilizar la heparina.

No podemos detenernos en este lugar sobre la conveniencia de administrar dosis eficaces de antivitaminas K, ni tampoco sobre los inconvenientes de las dosis insuficientes y los riesgos de las dosis excesivas. No obstante, deseamos destacar que el cuadro hemorrágico, que suele presentarse tan sólo cuando se ha sobrepasado el dintel de alarma, puede iniciarse por hemorragias de una lesión preexistente, por ejemplo un ulcus, o provocada, sobre todo las heridas operatorias y las inyecciones; pero, aún más frecuente como síntoma inicial hemorrágico, recordemos la hematuria macro o microscópica, de manera que ninguno de estos datos debe pasar inadvertido y su vigilancia viene a equivaler a un control del tratamiento.

Sin despreciar estos trastornos, es sin embargo totalmente necesario vigilar la acción anticoagulante de estas drogas con dos tipos de pruebas: las que investigan la llamada actividad protrombínica y las que estudian la coagulabilidad global que hemos mencionado.

La técnica fundamental para medir la actividad del complejo protrombínico consiste en la determinación del llamado tiempo de Quick. Este método, indiscutiblemente útil y suficiente para la práctica, requiere para tener valor real que se lleve a cabo correctamente.

La manera práctica de expresar los hallazgos es enunciarlos en forma de porcentajes de «actividad protrombínica», para lo que es necesario determinar simultáneamente el tiempo de Quick de una mezcla de plasmas normales, sin diluir y diluida al 25 %. Con estos dos datos es fácil fijar a qué porcentajes de «actividad de protrombina» corresponde el tiempo de Quick hallado en el probando.

Con la reserva de los tiempos de Quick alargados cuando el plasma contiene un anticoagulante de tipo antitrombínico o existe una disminución de la tasa de fibrinógeno, las disminuciones de la actividad protrombínica son la expresión *in vitro* del defecto simple o asociado de la protrombina y de los factores V, VII y Stuart-Prower.

Limitándonos a los factores estables del «complejo protrombínico», que son los influenciados por las antivitaminas, se encuentran disminuidos en las insuficiencias de la célula hepática — hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática — y, por otra parte, en las carencias de vitamina K, sea por falta de aporte o de síntesis intestinal, sea por defecto de absorción — de origen biliar o intestinal —, sea por obstáculo en la vía portal. En fin, se encuentran disminuidos como efecto terapéutico de la administración de antivitaminas K.

El control biológico mixto, es decir la investigación simultánea de la coagulabilidad global, preferentemente mediante la prueba de la resistencia a la heparina *in vitro*, y del complejo protrombínico, preferentemente expresada en forma de «actividad protrombínica», permite enunciar unas normas generales de gran valor práctico.

1.^a Un índice de coagulabilidad inicialmente muy elevado, es decir, superior a dos, con una actividad de protrombina normal, autoriza a comenzar el tratamiento con dosis plenas del antivitaminico que acostumbra recetar el médico; evidentemente se trata de una posibilidad que puede sustituirse por una medicación heparínica de ataque. Pero, si la «actividad de protrombina» estuviera espontáneamente disminuida, la prudencia aconseja disminuir considerablemente la dosis antivitaminica de ataque e incluso emplear sólo heparina si el porcentaje de actividad fuera de 60 % ó menos.

2.^a Los índices de coagulabilidad comprendidos entre 1,5 y 2 y más los comprendidos entre 1 y 1,5, que vayan acompañados de «actividad de protrombina» normal, sólo nos autorizan a usar dosis moderadas de antivitaminas para iniciar el tratamiento.

3.^a El tratamiento con antivitaminas K ideal sería el que mantuviese, durante el tiempo necesario, el índice de coagulabilidad entre 0,8 y 0,5 y la «actividad de protrombina» por encima de 20 %, límites de seguridad completa respecto al peligro hemorrágico directamente ligado a la medicación.

4.^a Para obtener un índice de coagulabilidad eficaz de 0,5 a 0,8, resulta con alguna frecuencia necesario aumentar las dosis de vitamina K, con lo que la «actividad de protrombina» varía entre 15 % y 20 %, valores que hemos comprobado inocuos; en otros casos para obtener «índices de coagulabilidad» eficaces es preciso llegar a porcentajes aún inferiores, próximos al dintel hemorrágico, lo que evidentemente exige una técnica muy correcta.

5.^a Además de los casos citados, en todos los cuales cabe alcanzar una hipocoagulabilidad útil empleando dosis normales, modestas o intensas de antivitaminas K, hay otras en que el fin perseguido sólo se consigue en parte o no puede alcanzarse:

A. Los porcentajes de «actividad de protrombina» comprendidos entre 10 % y 20 % sólo logran normalizar el «índice de coagulabilidad». Este índice es, no obstante, sólo aparentemente normal, puesto que se trata de una hipercoagulabilidad disimulada y latente, siempre dispuesta a manifestarse. Precisamente estos casos aconsejan los tratamientos de larga duración y exigen una vigilancia extrema.

B. Los porcentajes de «actividad de protrombina» comprendidos entre 20 % y 10 % e incluso menos no hacen desaparecer la hipercoagulabilidad. Como es lógico, es preciso abandonar las antivitaminas para pasar al uso de la heparina.

Los controles biológicos han de reiterarse mucho en los tratamientos con heparina y sobre todo durante el empleo de las antivitaminas K y ello no solamente al instituir la medicación o luego para vigilarla, sino también cuando se acerca el momento de terminarla. Y tengamos siempre presente que una regresión de la hipercoagulabilidad por mejoría de la causa fundamental, en principio consecuencia e índice favorable, puede trocarse en accidente de hipocoagulabilidad al mantener una dosis de anticoagulantes en aquel momento excesiva.

Hasta aquí hemos visto como dos pruebas de coagulación nos capacitan para guiar un tratamiento anticoagulante. ¡Cuántas investigaciones hemos dejado de lado! La medida de la coagulación en recipientes siliconados, el método de coagulación-dilución, la tromboelastografía, la dosificación del fibrinógeno, el estudio de la fibrinólisis, la investigación de eventuales anticoagulantes, la medida de los diferentes elementos del complejo protrombínico, etc.

Es cierto que la mayoría de estas investigaciones tienen interés práctico en algunos casos, pero como no pueden ser considerados métodos de rutina han de conservarse para estos casos, que en el tema que nos ocupa suelen consistir en hemorragias no explicables por el «índice de coagulabilidad» y la «actividad de protrombina» hallados en el enfermo en el momento de sangrar.

RESUMEN

El Autor resalta que, si bien las pruebas biológicas de la coagulación sanguínea son múltiples, en el terreno del tratamiento anticoagulante efectuado por el médico práctico deben reducirse a las más simples y mínimas necesarias que facilitan su repetición en el mismo enfermo. En la mayoría de los casos basta la investigación de la coagulabilidad global, cuando se utiliza la heparina; y esta prueba en combinación con la determinación de la «actividad protrombínica», cuando se utilizan los cumarínicos y las indanedionas. Resume y valora los métodos y señala los errores en dichas determinaciones.

SUMMARY

Biological anticoagulant tests have become so extensive that the author does not attempt a complete survey of them. In clinical practice a physician should use as few as possible or only one. The global coagulability is sufficient when heparin is used, and this test is associated to «prothrombine activity» determination when cumarinic compounds and indanediones are used. These tests are summarized and evaluated, and their possible errors described.