

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor de los datos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico
de la trombosis venosa profunda**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Dolores Ortega Fernández

DIRECTOR:

Domingo Espinós Pérez

Madrid, 2015

María Dolores Ortega Fernández



* 5 3 0 9 8 5 8 3 8 2 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-020815-C

VALOR DE LOS DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO
EN EL DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

© M^a Dolores Ortega Fernández
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-6241-1982

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

VALOR DE LOS DATOS CLINICOS Y DE
LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE
LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

M^a Dolores ORTEGA FERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID
HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
Cátedra de Patología y Clínica Médica II
(Prof. D. Espinós Pérez)

Valor de los datos clínicos y de Laboratorio en
el diagnóstico de la Trombosis venosa profunda

Tesis presentada para la obtención del
Grado de Doctor en Medicina y Cirugía
por M^a Dolores Ortega Fernández.

Dirigida por el Profesor Dr.D.Domingo
Espinós Pérez, Catedrático de Patología
y Clínica Médica.

Madrid, Marzo de 1981.

D. DOMINGO ESPINOS PEREZ, Catedrático de Patología y Clínica Médica II de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICO: Que Doña M^a Dolores Ortega Fernández, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral, titulado VALOR DE - LOS DATOS CLINICOS Y ANALITICOS EN EL DIAGNOSTICO DE LA - TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las condiciones necesarias para obtener el grado de Doctor, por lo que una vez revisado damos nuestra conformidad para su presentación a tal fin.

Para que conste y a instancia del interesado firmo el presente certificado en Madrid a siete de Marzo de mil novecientos ochenta y uno.



A David.

**A mis amigos Amalia
Escribá Polo y Joaquín
Díaz Mediavilla.**

AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor D. Espinós Pérez, director de la presente tesis, por su constante orientación y ejemplo y por haberme brindado la oportunidad de integrarme en su equipo de Hematología.

- A los Dres. Rosario Butrón Vila, Carlos Alarcón Zurita y José Manuel Sánchez Varela, con quienes compartí los momentos de mi aprendizaje de la Hematología, y durante los cuales me ayudaron en el montaje de algunas técnicas del presente trabajo.

- A mis compañeras, Dras. Ana Alvarez Carmona y M^a Antonia Peñalvez Díaz que me ayudaron a realizar los contajes del fibrinógeno radiactivo.

- Al Dr. Del Olmo, jefe del Departamento de Isótopos del Hospital Clínico, por haberme facilitado los materiales de su Departamento imprescindibles para la realización de este trabajo.

- A los Dres. Martín Santos y Gallego, del Servicio de Radiología Vascular del Hospital Clínico, que colaboraron en la realización de las Flebografías.



INDICE

INTRODUCCION

I. MOTIVACION Y PROPOSITO DEL TRABAJO	1
II. RESEÑA HISTORIA	5
III. INCIDENCIA	10
IV. FACTORES ETIOPATOGENICOS	13
A- ESTASIS	13
B- ALTERACION DEL ENDOTELIO	16
C- PAPEL DEL MECANISMO HEMOSTATICO (HIPERCOAGULABILIDAD)	22
- HEMOSTASIA PRIMARIA:	
1.- Fisiología de la hemostasia primaria	23
2.- Hemostasia primaria y tromboformación ...	28
3.- Plaquetas y trombosis	32
- COAGULACION :	
1.- Fisiología	35
2.- Coagulación y trombosis venosa profunda ...	49
a) Factores de coagulación y trombosis	49
b) Productos de conversión de fibrinógeno en fibrina, complejos monómeros de <u>fi</u> brina y PDF	53
c) Inhibidores de la coagulación y trombo sis venosa	55
d) Inactivación hepática y "aclaramiento" de factores de coagulación activados	58

- FIBRINOLISIS:	
1.- Fisiología	60
2.- Alteraciones de la fibrinólisis y trombo- sis venosa profunda	65
V. FACTORES DE ALTO RIESGO PREDISPO- NENTES PARA EL DESARROLLO DE TVP.....	68
Cirugía	68
Enfermedades médicas	69
Lesión venosa local	75
Embarazo y puerperio	75
Anticonceptivos orales	76
Factores constituciones, familiares y sociales..	78
VI. LOCALIZACIONES DE LA TROMBOSIS VE- NOSA PROFUNDA. PATOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	80
VII. DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	89
Diagnóstico clínico	89
Flebografía	91
Fibrinógeno radiactivo	93
Otras técnicas isotópicas	97
Ultrasonidos	98
Impedancia eléctrica pletismográfica	99
Termografía	101
Datos analíticos	102

MATERIAL Y METODOS

I. SELECCION DE ENFERMOS	104
II. OTROS REQUISITOS PARA LA INCLUSION EN EL ESTUDIO. METODOLOGIA GENERAL A LO LARGO DEL MISMO	105
III. DATOS CLINICOS	106
IV. DETECCION DE TROMBOS VENOSOS CON FIBRINOGENO RADIATIVO	107
V. FLEBOGRAFIA	108
VI. DETERMINACIONES ANALITICAS	109

RESULTADOS

I. PRESENTACION DE DATOS	123
II. DIAGNOSTICO DE CERTEZA DE TROMBOSIS VENOSA CON FIBRINOGENO RADIATIVO Y FLEBOGRAFIA. LOCALIZACION DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	170
III. VALOR DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	173
IV. VALOR DE LOS TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO BIOLOGICO DE LA TVP.....	176

DISCUSION

I. DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA CON FIBRINOGENO RADIATIVO	181
---	-----

II. VALOR DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS EN EL DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	187
III. FACTORES DE RIESGO	196
IV. VALOR DE LOS TEST ANALITICOS EN EL DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	199
CONCLUSIONES	210
BIBLIOGRAFIA	216
ABREVIATURAS UTILIZADAS	260

FE DE ERRATAS

=====

- Página 16, línea 14: Donde dice "gama~~g~~globulina",
debe ser "gamma~~g~~globulina".
- Página 38, línea 17: Donde dice "intrínseca",
debe ser "extrínseca".
- Página 40, línea 4 : Donde dice "sínge~~s~~is",
debe ser "síntesis".
- Página 50, línea 17: Donde dice "tromboplatínico",
debe ser "tromboplastínico".
- Página 59, línea 7: Donde dice "enotóxico",
debe ser "endotóxico".
- Página 104, línea 25: Donde dice "4 b",
debe ser "4 a".
- Página 109, línea 16: Entre los puntos 4 y 6 falta
el punto 5, que es: "5.-Tiempo
de Cefalina-Kaolín (Biggs, 1972)".
- Página 182, línea 2 : Donde dice "(Kolisch, 1978)"
debe ser "(Der Kolisch, 1978)".
- Página 244 : Esta página debe ser la 245 y
viceversa.

INTRODUCCION



I. MOTIVACIÓN Y PROPOSITO DEL TRABAJO

=====

La trombosis venosa profunda (TVP) es un tema de gran actualidad tanto en la clínica médica como en la quirúrgica.

Su interés viene dado por su alta incidencia, complicaciones (embolia pulmonar, síndrome post-trombótico, trombosis venosa recurrente, trombosis de órganos abdominales, etc.), ausencia de manifestaciones clínicas suficientemente constantes y/o específicas o de pruebas complementarias no cruentas o de aplicación fácil - que permitan un diagnóstico correcto de la enfermedad, peligrosidad de los tratamientos actuales considerados como eficaces y creciente preocupación por lograr métodos eficaces e inocuos para prevenir la enfermedad en los grupos de población que tienen mayor riesgo de padecerla.

Recordemos que la enfermedad tromboembólica se presenta como embolia pulmonar en uno de cada 116 enfermos sometidos a intervención quirúrgica (Murley, 1950) y que la TVP ocurre en un -- 30-40% de los post-operatorios (Flanc y Cols., 1968), pudiendo propagarse al interior de las venas poplíteas y femorales, desde donde puede ocurrir la embolización (Kakkar y Cols., 1969).

En los últimos años se ha estudiado exhaustivamente el problema de la TVP en pacientes quirúrgicos (Flanc y Cols., 1968; Kakkar y Cols., 1969; Hall y Clark, 1971; Kakkar y Cols., 1970; Milne

y Cols., 1971) y es de dominio común que un 50% de las TVP en dichos enfermos cursan sin síntomas mientras que un 25% de diagnósticos clínicos en estos enfermos son incorrectos (Lamblie y Cols., 1970), pudiendo aceptarse que el diagnóstico basado en esta exploración es, en la misma cuantía correcto y equivocado (Hume, 1973).

Todo ello condiciona que muchos enfermos con TVP no reciban el tratamiento adecuado por no haber sido diagnosticados, que muchos diagnósticos sean incorrectos y se corran riesgos terapéuticos innecesarios, y que no sepamos todavía con cierto grado de verosimilitud, sobre todo en clínica médica, en qué casos está o no indicado hacer profilaxis anticoagulante.

El procedimiento que ofrece un mayor grado de certeza en el diagnóstico de la TVP es la flebografía, la cuál, si se realiza correctamente, ofrece un diagnóstico de certeza en el 90-100% de los casos (Browse, 1969; Nicolaidis y Cols., 1971). Sin embargo, esta técnica no es aplicable al estudio del gran número de enfermos en los que se sospecha este diagnóstico. Por ello se han desarrollado otras técnicas incruentas relativamente fáciles de aplicar, como la Impedancia Eléctrica Plestimografía (Wu y Cols., 1974; Johnston y Cols., - 1974), los Ultrasonidos (Sigel y Cols., 1968), la Termografía (Gordon y Cols., 1977); Flute, 1977), la utilización de Fibrinógeno radioactivo (Atkins y Hawkins, 1965; Atkins y Hawkins, 1968; Browse, 1969; Browse y Cols., 1971; Kakkar y Cols., 1970, Warlow y Ogston, 1973) y la flebografía isotópica (Duffy y Cols., 1973; Flute, 1977).

Así mismo, en los últimos años se han desarrollado y

aplicado al estudio de la enfermedad tromboembólica una serie de técnicas bioquímicas de coagulación (Hirsh y Mc Bride, 1965; Ruckler y Cols., 1970; Nilsson e Isacson, 1973; Hirsh y Cols., 1974; Ludlam y Cols., 1975; Caen y Cols., 1975; Macintyre y Cols., 1976), con la esperanza de conseguir un método sencillo e inocuo para el diagnóstico de la TVP.

Por todo lo expuesto anteriormente, nos propusimos al realizar el presente trabajo el estudio de la TVP en pacientes de clínica médica que tuvieran "factores de riesgos" para padecer la enfermedad, y con el propósito siguiente:

- 1- El montaje de la técnica del Fibrinógeno radiactivo para el diagnóstico de la TVP, técnica que, de las incruentas, es la que más directamente se relaciona con la formación del trombo venoso.
- 2- Establecer la correlación de la técnica del Fibrinógeno radiactivo con la flebografía en nuestro medio.
- 3- Establecer la incidencia de la TVP en estos enfermos de clínica médica portadores de "factores de riesgo" para desarrollar la enfermedad.
- 4- Estudiar la fiabilidad de los signos y síntomas clínicos en el diagnóstico de la TVP. En este sentido queremos constatar que, si bien estos datos han sido establecidos en pacientes quirúrgicos, son pocos los estudios realizados en enfermos de clínica médica.

5- Determinar posibles alteraciones analíticas de los pa
rámetros de la coagulación en estos enfermos, y valo
rar si son útiles en el diagnóstico de la TVP.

II. RESEÑA HISTORICA

=====

El interés creciente por la enfermedad tromboembólica comienza en 1846 cuando Virchow lanza inicialmente la idea de que los émbolos pulmonares se originan a partir de trombos formados en el remanso producido en las grandes válvulas de las venas femorales y pélvicas (Mc Lachin y Paterson, 1951).

La formación de este trombo tendría su posible origen en un trastorno de la pared venosa, del flujo o de los componentes de la sangre.

Si bien la triada patogenética de Virchow continúa siendo actual, la idea del origen del trombo en las grandes venas mantenida por Aschoff (1924) y su posible propagación retrógrada a las venas más periféricas, fué cuestionada por Neuman en 1938 (Frykholm, 1940) con sus estudios anatomopatológicos, mostrando el papel dominante de las venas de la pantorrilla en el origen de la TVP.

Estos hallazgos de origen del trombo venoso en las venas de la pantorrilla fueron confirmados con los estudios flebográficos realizados por Bauer en 1942, en los cuales mostró que en el 98% de los casos de TVP estudiados, el trombo aparecía inicialmente en la pantorrilla progresando en dirección ascendente.

Por otra parte, la observación de que el embolismo pulmonar (E.P.) podría ocurrir en ausencia de manifestaciones clínicas de

TVP (Billing, 1921) llevó a la especulación sobre la posibilidad de que las masas pulmonares oclusivas fueran trombos primarios (Fowler, - 1934).

Posteriormente estudios anatomopatológicos, quirúrgicos y flebográficos han considerado como lugar más frecuente de origen del trombo las grandes venas del muslo (Mc Lachin y Paterson, 1951; Mavor y Galloway, 1969), las venas de la pantorrilla (Frykholm, 1940; Gibbs, 1957) o bien lugares múltiples de origen del trombo (Sevitt y Gallagher, 1961).

A partir de las observaciones de la falta de sensibilidad del diagnóstico clínico de la TVP (Gibbs, 1957), de la presencia de E.P. en pacientes en los que no se sospechaba trombosis venosa periférica (Wlech y Faxon, 1941; Sevitt y Gallagher, 1961) fué aumentando la necesidad de disponer de técnicas diagnósticas más precisas que la exploración física y menos cruentas que la flebografía.

En este sentido, el descubrimiento de que el Fibrinógeno marcado con I^{131} era capaz de incorporarse a trombos inducidos experimentalmente (Hobbs y Davies, 1960) constituyó un gran avance para el estudio de la enfermedad tromboembólica. Esta técnica aplicada a humanos ha permitido reconocer cómo el trombo que se inicia en las venas de la pantorrilla puede propagarse y embolizar (Kakkar y Cols., 1969) así como detectar un 30-40% de incidencia de TVP en el territorio soleo en enfermos intervenidos quirúrgicamente.

Warlow y Cols., (1976) usando la técnica de Fibrinógeno

7

radiactivo, encuentran en dos casos de TVP más de un área de positividad en la misma pierna, separadas por una o más zonas de contajes similares a la pierna opuesta que no tenía TVP.

Podemos resumir, pues, que el trombo venoso se origina con más frecuencia en la pantorrilla, desde donde puede propagarse. Sin embargo, no se puede descartar que, en ocasiones, puedan existir más de un punto donde simultáneamente aparezca el trombo.

A partir del año 1960 se desarrollan nuevas técnicas diagnósticas, además del Fibrinógeno radiactivo, tales como la Impedancia Eléctrica Plestimografía (Wu y Cols., 1974; Johnston y Cols., 1974), los ultrasonidos (Sigel y Cols., 1968; Strandness y Cols., 1967; Evans y Cockett 1969) la termografía (Cooke y Pilcher, 1973; Gordon y Cols., 1977) y la flebografía isotópica (Duffy y Cols., 1973).

El hecho de disponer de mejores técnicas diagnósticas de la TVP, así como un mejor conocimiento de la coagulación y sistema fibrinolítico, dió lugar al desarrollo del tratamiento anticoagulante y fibrinolítico de la enfermedad tromboembólica (Wintrobe y Cols., - 1974; Pitney, 1975; Douglas y Mc Nicols, 1976; Kakkar y Scully, 1978), y ultimamente a innovaciones como la infusión de Plasminógeno asociado a Estreptoquinasa (Scully y Cols., 1977), de manera que en la actualidad el tratamiento quirúrgico de la TVP ha quedado muy restringido.

Por otra parte, el conocimiento de que el déficit de inhi-

bidores de la coagulación y alteraciones del sistema fibrinolítico se asocia con TVP (Egeberg, 1965; Marciniak y Cols., 1974; Sas y Cols., 1974), ha abierto una nueva vía de investigación en la etiología de la TVP.

Sin embargo, el aspecto de la enfermedad más preocupante en la actualidad es el aumento de su incidencia registrado en los diez últimos años. Quizás éste no es atribuible únicamente a la mejoría que han experimentado las técnicas diagnósticas de la TVP, sino que puede atribuirse, por una parte, al aumento de supervivencia en enfermos con neoplasias, en los cuales la TVP se presentaría como parte del síndrome paraneoplásico, y por otra a un aumento de TVP en personas jóvenes sin causa aparente. De particular interés en este último grupo es la evidencia de aumento de la TVP en mujeres sanas que toman anticonceptivos orales (Vessey y Manu, 1978), habiéndose realizado numerosos estudios buscando qué parámetros de la coagulación se alteran con estos fármacos (Poller, 1978). De otro lado, continúan buscándose factores de riesgo en la población sana y enferma, tratando de explicar dicho aumento de incidencia de la enfermedad.

Este interés por establecer la incidencia de la enfermedad tromboembólica y detectar los grupos de población más susceptibles de padecerla, ha llevado últimamente a uno de los aspectos, posiblemente más rentables en la práctica: Su profilaxis, para lo que se han utilizado medios físicos (Nicolaidis, 1972; Roberts y Cotton, 1974; Clark y Cols., 1974; Ah-See y Cols., 1976; Miller y Cols., 1976), anticoagulantes (Sevitt y Callagher, 1959; Kakkar y Cols., 1975; Hirsh, 1978; Kakkar y Cols., 1978; Taberner y Poller 1978; Schöndorf y Hey, 1978),

fármacos antiagregantes plaquetarios (Didisheim y Cols., 1974, Wood y Cols., 1974; Renney, 1976; Hume y Cols., 1977; Morris y Mitchell 1977; Hume, 1978; Hirsh, 1978; Ansell, 1978), y otros.

En resumen, la enfermedad tromboembólica continua siendo un tema de gran actualidad. Ninguna aproximación al mismo debe ser dogmática, ya que está condicionada a las modificaciones que implique un mejor conocimiento de su etiología e historia natural.

III. INCIDENCIA

La incidencia real de la TVP y E.P. no está establecida en la población general ni en los enfermos hospitalizados. Ello es debido a la dificultad que ha representado el estudio de la enfermedad hasta disponer de técnicas diagnósticas adecuadas y, por otra parte a que los estudios necrópsicos efectuados no son representativos de la población, ya que incluyen pacientes terminales, en los cuales la posibilidad de supervivencia, incluso en ausencia de TVP o E.P., sería prácticamente nula; por otra parte, en dichos estudios necrópsicos no pueden obviarse las modificaciones post-mortem de los componentes sanguíneos.

Si podemos, sin embargo, aproximarnos a la magnitud del problema de la enfermedad tromboembólica si consideramos los siguientes datos:

En estudios de 150 autopsias rutinarias en pacientes no seleccionados, Mc Lachin y Paterson (1951) encuentran 76 trombos en las venas de los miembros inferiores, así como un 30% de émbolos pulmonares en pacientes comprendidos entre 60 y 69 años, y un 50% en enfermos mayores de 80 años.

Sevitt y Gallagher (1961) encuentran TVP en 81 de 125 enfermos que murieron habiendo padecido fractura de cadera.

Embolismo pulmonar fué encontrado en un 20% de las necropsias realizadas en el Birmingham Accident Hospital, siendo responsable de la muerte de estos enfermos en un 14% de los casos. El porcentaje de E.P. se elevó a 40-50% en los enfermos que tuvieron fractura de fémur, tibia o rodilla (Sevitt y Gallagher, 1959).

La incidencia de TVP en la clínica Mayo en 1941 fué de 0,95%; de ellos, 0,57% desarrollaron E.P., y ésta fué mortal en un 0,22% de los enfermos (Barker y Cols., 1941; Pitney, 1972 b).

En enfermos sometidos a cirugía general, la TVP ocurre en un 30 a 40% de los casos (Flanc y Cols., 1968), y el E.P. en 1 de cada 116, siendo mortal en 1 de cada 880 enfermos (Murley, 1950).

Warlow y Cols. (1976) encuentran TVP en el 53% de los 76 pacientes que tuvieron accidente cerebrovascular agudo, en la pierna paralizada. Un 50% de incidencia de TVP en 32 pacientes con parálisis de extremidades inferiores por lesión espinal fué hallado por -- Wheeler y Cols., (1971).

También ha sido encontrada una incidencia de TVP de un 12,2% en enfermos con lupus eritematoso sistémico (Peck y Cols., 1978).

En mujeres que toman anticonceptivos orales, el riesgo de padecer TVP o E.P. es de 4 a 11 veces superior que en mujeres -- que no lo toman; asimismo aumenta el riesgo de tromboembolismo respecto a la población general cuando se utilizan estrógenos para evitar la lactación y como tratamiento del carcinoma de próstata (Verssey y Manu, 1978). La TVP tiende a ser más frecuente en personas del grupo A que en las del 0, sobre todo durante la toma de anticonceptivos orales y la gestación (Jick y Cols., 1969).

Según las estadísticas del Registrar General (1975), -- 2.500 personas mueren anualmente por E.P. en Inglaterra y Gales, si

bien esta cifra parece infravalorar el problema por defecto de recogida de datos, ya que por análisis de los certificados de defunción y tasa de muerte en los hospitales de esta zona, la mortalidad por E.P. resultó de 21.000 casos por año. Esta última serie incluye pacientes no recuperables; sin embargo haciendo correcciones para excluir aquellos enfermos que hubieran muerto aun sin E.P. Morris y Mitchell (1978) calculan que ocurren de 5.000 a 10.000 muertes anuales por E.P. en Inglaterra y Gales, que hubieran sido evitadas de no haber sobrevenido el E.P., es decir, un porcentaje de muerte por E.P. similar al producido por accidentes de tráfico en dichas regiones.

IV. FACTORES ETIOPATOGENOS

Los factores que participan en la formación del trombo venoso fueron descritos por Virchow. Estos son: Estasis, alteración del endotelio e hipercoagulabilidad. Welch en 1.909 hace responsable de la tromboformación a:

- 1) Una lesión primaria de la pared venosa, particularmente del endotelio que conduciría a cambios inflamatorios y trombosis intravascular.
- 2) Enlentecimiento en el flujo que provocarían adherencia de plaquetas a la íntima del vaso, formación de un trombo y, subsiguientemente, reacción inflamatoria de la pared venosa debida a la presencia del trombo, y
- 3) Alteraciones en las propiedades físicas o constituyentes químicos de la sangre que resultarían en un "aumento de la coagulabilidad" de la misma (Gibbs, 1957).

Esta tríada clásica de estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad, continua siendo vigente en la actualidad, (Pitney, 1975), si bien se han hecho múltiples aportaciones tratando de clarificar la contribución de cada uno de estos factores a la formación del trombo venoso y se ha restado importancia al fenómeno inflamatorio.

A. - ESTASIS:

Aunque el trombo venoso suele originarse en lugares - con flujo sanguíneo lento y existe evidencia de que la asociación de inmovilización o gestación a situaciones de salud, o de otros estados patológicos que dan lugar a enlentecimiento venoso (inmo

.../...

vilización, shock, fallo cardíaco congestivo, policitemia vera, etc.) pueden resultar en un aumento de incidencia de TVP, parece poco probable que el estasis por sí mismo, pueda iniciar la formación de un trombo venoso.

En estudios realizados en perros, aislando y ligando un segmento de la vena yugular, Hewson en 1771 no encuentra formación de trombo durante más de tres horas de estasis (Pitney, 1972, a). Sin embargo, se produce trombosis en el segmento aislado si además se inyecta intravenosamente suero homólogo, y en conejos si se asocian estasis e inyección de pequeñas cantidades de factor X activado, (Wessler y Yin, 1968) y también con ácido elágico (Botti y Ratnoff, 1964), y tromboplastina.

Estudios flebográficos en hombres han mostrado que el retardo en el flujo venoso, producido por la inyección de contraste radiopaco, no está asociado con TVP. Si se inyecta contraste en las venas del pie a sujetos en supino, el contraste puede retenerse hasta una hora, pero desaparece cuando se elevan las piernas por encima de la horizontal (Wessler, 1975) o se movilizan éstas activamente (Browse, 1978).

Así pues, resulta improbable que un elentecimiento del flujo aislado pueda dar lugar a un trombo venoso. Sin embargo, y aún con una íntima venosa normal, la presencia de alteraciones de los constituyentes de la sangre que resultan en un estado de hipercoagulabilidad, en una situación de estasis venoso, si puede conducir a la formación de un trombo en las venas (Pitney, 1972a).

Es de interés hacer una consideración fundamental en -

.../...

la etiopatogenia de la TVP: El trombo venoso se forma en un sistema de flujo sanguíneo lento, y este trombo recuerda a un coágulo formado "in vitro", con elementos celulares uniformemente distribuidos y fibrina como mayor componente de este trombo rojo (Didisheim y Fuster, 1978), a diferencia del trombo arterial, que por originarse en un sistema de flujo rápido, no está relacionado primariamente con el estasis, sino con la interacción de una superficie vascular anormal con los componentes celulares de la sangre, y fundamentalmente con las plaquetas (Baumgartner, 1977). Así, el trombo plaquetario suele formarse en las bifurcaciones, constricciones y estenosis del árbol arterial, donde la separación de la sangre que fluye a alta velocidad, origina remolinos; en ellos entran las células en suspensión, favoreciéndose la formación de agregados (Goldmith, 1974).

La sangre está formada por elementos formes (hematíes, leucocitos y plaquetas) y plasma, siendo éste último un líquido complejo de composición determinada por el equilibrio entre el líquido extracelular y él mismo. Constituye, pues un líquido en movimiento que circula a través del árbol vascular, impulsado por la bomba cardíaca.

El estudio de las propiedades físicas de la sangre cuando circula constituye la "Hemorheología".

La sangre no posee un coeficiente Newtoniano de viscosidad único (Miale, 1977), y de ello son responsables las células en suspensión, fundamentalmente los hematíes.

Además, el gradiente de presión del flujo no es uniforme a lo largo del territorio vascular (5mm. de Hg en venas y 130mm. de Hg. en arterias), los vasos son de diámetro variable, elásticos, y el

flujo inducido por la sístole cardíaca no es continuo, sino pulsátil.

Todo ello hace que la sangre se comporte como un fluido no Newtoniano, sobre todo en el territorio venoso, en el que la velocidad de flujo es lenta (Wessler, 1975).

La viscosidad de la sangre representa la "fricción" entre sus componentes. Esta se afecta en relación con la masa de hematíes, siendo directamente proporcional a ella. La relación entre viscosidad y hematocrito es prácticamente lineal para valores hematocritos inferiores a 40%; por encima del 40%, la viscosidad es progresivamente mayor. Esta también se afecta por el tamaño de los hematíes, siendo mayor, para un recuento eritrocítico dado, si los hematíes son macrocíticos, y menor si existe microcitosis (Miale, 1977).

La viscosidad de la sangre se modifica también por la composición proteica del plasma, sobre todo por el aumento de gamaglobulinas patológicas como en el caso de Mieloma Múltiple con síndrome de hiperviscosidad.

Una de las características no Newtonianas de la sangre es la producida por la interacción de células rojas y fibrinógeno (Wessler, 1975). Posiblemente, el fibrinógeno es adsorbido por la membrana de los hematíes actuando como elemento "adhesivo" entre ellos, y siendo responsable de las propiedades reológicas de estas células - en zonas de flujo lento. Este efecto adhesivo en un área de escasa velocidad de flujo, condiciona una viscosidad irregular y una circulación "atascada". La disminución del flujo da lugar a un aumento en la viscosidad y ésto conlleva un incremento en la resistencia periférica - (Dormandy, 1975), con disminución en la perfusión del territorio afectado y estasis venoso añadido (Nicolaidis, 1975).

Así, si bajo circunstancias fisiológicas de flujo venoso lento, se forma un trombo que sea capaz de detener la circulación de la sangre en las venas, el éstasis producido puede autoalimentar el proceso de trombogénesis ya que la "adhesión" de hematíes entre sí lleva a la formación de estructuras tridimensionales y redes estáticas con atrapamiento de plasma, y por otra parte, la trombina estaría protegida de su dilución, y la fibrina formada de su dispersión; es decir, existiría una disminución o ausencia del "lavado mecánico" realizado por el fluido sanguíneo.

Podemos decir, entonces, que el éstasis constituye un factor importante en la trombogénesis, no como factor inicial en la formación del trombo venoso, sino como facilitador de un proceso trombótico establecido.

El éstasis venoso puede ser producido por disminución de perfusión en los miembros (por fallo en el gasto cardíaco, enfermedad arterial oclusiva, aumento de las resistencias periféricas, situaciones con aumento de viscosidad, etc.), por fallo de la bomba periférica (anestesia, piernas paralizadas, lesión de las válvulas venosas) por efecto de la gravedad y por obstrucción venosa.

B. -ALTERACION DEL ENDOTELIO:

La lesión endotelial representa la vía más efectiva para producir un trombo experimentalmente (Pitney, 1972a).

Ello es debido, posiblemente, a que la capa de células endoteliales representa una protección fisiológica contra el desarrollo de la trombosis.

Las propiedades antitrombogénicas de endotelio son debidas a:

.../...

- 1) El endotelio representa una delicada barrera que imposibilita que los elementos de la sangre (fundamentalmente plaquetas) interaccionen con las sustancias subendoteliales, impidiendo, cuando la capa endotelial está íntegra, que un mecanismo defensivo como es la adhesión, agregación plaquetaria y coagulación, se convierta en un proceso nocivo para el organismo.

- 2) Su falta de reactividad, en condiciones normales, con las plaquetas. La acción protectora del endotelio en cuanto al depósito de plaquetas, se cree que es debida a la síntesis, de un potente antiagregante plaquetario, la Prostaciclina (PGI_2 ó PGX) (Moncada y Cols., 1977; Harker y Cols., 1977; Hornstra y Cols. 1978; Nordøy y Cols., 1978). La acción antiplaquetaria de esta PGI_2 ha sido estudiada experimentalmente y en humanos sanos (Gryglewski y Cols., 1978), teniendo, además, una fuerte acción vasoactiva. Las plaquetas poseen lugares de unión selectivos para la misma, habiéndose calculado en 93 de alta afinidad y 2.700 de baja afinidad, por plaqueta (Siegl y Cols., 1979). También ha sido mostrado cómo la PGI_2 puede inhibir la adhesión plaquetaria y tromboformación en estructuras subendoteliales de aorta de conejo desendotelizada (Weiss y Turitto, 1979).

La acción inhibitoria de la PGI_2 sobre la agregación de las plaquetas es debida al aumento de AMP_c en las mismas de manera similar al aumento de AMP_c que produce la PGE_1 por estimulación del enzima adenilciclasa, otra prostaglandina conocida también como inhibidora de la agregación plaquetaria e inhibidora de la tromboformación "in vivo" (Westwick y Lewis, 1977).

- 3) Se conoce también la escasa adherencia de los leucocitos al endotelio vascular intacto, aunque no el por qué de esta propiedad y como colaboran éstos en la trombogénesis, ya que el papel del éstasis sobre los leucocitos es complejo y no concluyente (Mayrovitz, 1977), y por otra parte estímulos tales como traumatismos quirúrgicos sobre tejidos adyacentes, respetando los vasos sanguíneos, producen una gran migración de leucocitos adheridos a la pared vascular a través de las uniones intercelulares endoteliales, con acúmulo de masas de células blancas entre el endotelio y membrana basal, que conduce a la separación y descamación de células endoteliales (Stewart y Cols. 1974).

Por otra parte, la liberación de mieloperoxidasa y H_2O_2 por neutrófilos activados puede tener implicaciones en la interacción plaqueta-neutrófilo en los lugares de trombóformación, ya que existe evidencia de liberación de los constituyentes plaquetarios por el sistema mieloperoxidasa (Clark y Klebanoff, 1979), hipotéticamente por un mecanismo no lítico, similar a la reacción de liberación plaquetaria.

- 4) Por último, el endotelio vascular sintetiza y libera activador vascular del plasminógeno, habiéndose encontrado éste presente tanto en arterias (Donner y Cols., 1977) como en venas (Noordhoek, 1977). La liberación de este activador está aumentada en las arterias con lesiones arterioescleróticas y es mayor en las arterias renales y coronarias (Donner y Cols., 1977).

También las células endoteliales sintetizan un inhibidor de la fibrinólisis (Loskutoff y Edginton, 1977). Ello aumenta la complejidad del papel vascular en la fibrinólisis, si bien, existe una diferencia que

posiblemente no sea casual, en cuanto que las venas poseen más cantidad de activador que de actividad inhibidora, cuando se las compara con las arterias (Noordhoek, 1977), y en las venas, la actividad fibrinolítica es mayor en los territorios hemodinámicamente más comprometidos, como las venas de las piernas. (Pandolfi y Cols. 1967).

Esta actividad de las células endoteliales puede ser mirada como protectora del desarrollo de un trombo, al favorecer la lisis de la fibrina que pudiera formarse.

Lesión endotelial puede producirse experimentalmente por el paso de una corriente eléctrica, por agentes esclerosantes (fenol etanolamina) (Pitney, 1972a) o por cualquier agresión directa a un vaso sanguíneo. El paso de una corriente eléctrica mínima a través de venas femorales de conejos, provoca la formación de un trombo sobre un endotelio aparentemente inalterado microscópicamente (Day y Cols. 1977); primeramente existe un depósito de fibrina, seguido de acúmulos plaquetarios regularmente ordenados sobre la misma, nuevas capas de fibrina y atrapamiento de células, sobre todo hematíes. Este trombo experimental guarda estrecha relación con el trombo venoso humano, y el mecanismo disparador del mismo, estaría quizás más en relación con cambios iónicos en el endotelio provocados por el paso de la corriente, que por producción de trombo plastina.

Daño endotelial puede producirse, por lesión directa sobre el vaso y, presumiblemente, por agresión sobre tejidos adyacentes, modificaciones iónicas a lo largo de la superficie endotelial, alteraciones en la composición lipídica del plasma, en la capacidad de respuesta fibrinolítica del endotelio, y por inhibición espontánea ó inducida por

drogas de los productos de síntesis endotelial, fundamentalmente PGI_2 .

Respecto a la PGI_2 sintetizada por la pared vascular, se han realizado numerosos estudios que muestran la inhibición de dicha síntesis por Aspirina. La Aspirina, agente antiagregante por su acción inhibitoria sobre el enzima plaquetario ciclo-oxigenasa, es capaz de inhibir también la síntesis de PGI_2 endotelial, resultando en un paradójico efecto proagregante y potencialmente trombogénico.

El efecto de la Aspirina ha sido estudiado sobre la adhesión de agregados plaquetarios, inducidos por trombina, a células endoteliales humanas en cultivo (Czervion Ke, y Cols., 1978), encontrándose que, mientras las plaquetas lavadas y no tratadas con Aspirina no se adhieran a las células endoteliales, dicha adherencia al endotelio aumenta significativamente cuando se tratan las células endoteliales con Aspirina 1-2mM., si bien este efecto fué temporal, y la actividad inhibitoria de la adhesión de plaquetas al endotelio restaurada después de 1 hora de quitar la Aspirina del sistema de incubación.

Igualmente se ha mostrado cómo una dosis de Aspirina de 200 mgr./Kgr. aumenta significativamente el tamaño de los trombos inducidos experimentalmente en conejos (Kelton y Cols., 1978 a) cuando se compara con controles, administración de salicilato sódico en la misma dosis, o Aspirina en dosis de 10mgr/Kgr. de peso. Igualmente la Aspirina en dosis de 200mgr./Kgr. inhibe totalmente la actividad PGI_2 - "like" de la pared vascular, por lo que la acción de la misma sobre la trombo formación parece debida a inhibición de la síntesis de PGI_2 .

De estos trabajos se deduce que la ciclo-oxigenasa de las células endoteliales es tan sensible a la Aspirina como el enzima plaquetario.

tario, si bien existe una diferencia posiblemente importante, ya que la inhibición de la ciclo-oxigenasa plaquetaria persiste mientras viven las plaquetas afectadas, y en contraste, la acción inhibitoria sobre la ciclo-oxigenasa endotelial (por tanto sobre la síntesis de PGI_2) es transitoria y el endotelio recupera su capacidad de síntesis de PGI_2 .

En células endoteliales en cultivo, el efecto inhibitorio de la Aspirina desaparece a las 35.6 ± 1 h. de quitar la aspirina del medio de cultivo (Jaffe y Wessler, 1979), y el efecto trombogénico en trombos inducidos si transcurren 2.5 h. ó más entre la administración de la droga y la producción de lesión vascular (Kelton y Cols. 1978 a).

La capacidad del endotelio de resintetizar rápidamente PGI_2 puede aminorar el probable papel trombogénico de la Aspirina utilizada en dosis clínicas. Sin embargo, nuevos estudios son requeridos para clarificar esta aparente controversia y las observaciones epidemiológicas y experimentales sobre las diferencias sexuales del efecto anti-trombótico de la Aspirina (Kelton y Cols., 1978 b).

C. - PAPEL DEL MECANISMO HEMOSTATICO. "HIPERCOAGULABILIDAD"

El papel de la hemostasia es el restablecimiento de la integridad vascular cuando los vasos están lesionados u obstruidos. Ello se lleva a cabo mediante la interacción entre los elementos sanguíneos y la pared del vaso, e implica la concurrencia de los procesos conocidos como hemostasia primaria (vasoconstricción y formación del "tapón plaquetario"), coagulación (formación de una red de fibrina que establezca el "tapón plaquetario") y fibrinólisis (sistema encargado de quitar el material depositado sobre la pared vascular).

La alteración de estos mecanismos ha sido implicada en el desarrollo de la trombosis. El aumento de actividad factorial u otras alteraciones en los componentes del mecanismo hemostático se ha llamado "Hipercoagulabilidad". Este término se interpreta como una tendencia aumentada a padecer trombosis. En este sentido se ha utilizado también el término "estado pretrombótico", siendo éste criticable, ya que muchas situaciones anatómicas de "Hipercoagulabilidad" o "situación pretrombótica" no desembocan, indefectiblemente, en trombosis. O'Brien (1977) propone el término de "estado protrombótico" para definir la situación anatómica que predispone a la trombosis; ello guarda cierta semejanza con la definición inicial de "Hipercoagulabilidad", implicada en la etiología de la TVP.

En este capítulo abordaremos el concepto de "hipercoagulabilidad" como los cambios en el mecanismo hemostático (hemostasia primaria, coagulación, inhibidores de la coagulación y fibrinólisis) que pueden predisponer a la TVP o que han sido encontrados alterados en situaciones de TVP.

HEMOSTASIA PRIMARIA

1. - Fisiología:

Excelentes revisiones de este tema son las de Sixma y Wester (1977) y Vermylen (1978).

Ante una lesión vascular la respuesta fisiológica consiste en vasoconstricción, seguida del fenómeno de adhesión plaquetaria y agregación con formación de un "tapón plaquetario".

La vasoconstricción tiene por objeto disminuir la pérdida de sangre mecánicamente y favorecer el acúmulo de material -

hemostático. Esta se produce inicialmente por estimulación simpática y en su mecanismo de producción posterior (no bien conocido) se ha implicado a la serotonina liberada de las plaquetas y a la formación de tromboxano A_2 (TXA₂) metabolito inestable del ácido araquidónico, potente agregante plaquetario y vasoconstrictor.

La exposición de las células sanguíneas (fundamentalmente plaquetas) a las estructuras subendoteliales (colágeno) da lugar, en presencia del factor von Willebrand, al fenómeno conocido como adhesión plaquetaria. Las plaquetas normalmente no se adhieren a las células endoteliales; cuando existe lesión endotelial, la síntesis local de prostaciclina está disminuida o ausente, lo cual, puede favorecer el proceso de adhesión.

Al adherirse, las plaquetas pierden su forma discoide por un proceso contráctil no bien conocido, teniendo lugar el fenómeno de agregación plaquetaria que conduce a la formación del tapón hemostático (figura 1).

Son inductores de agregación plaquetaria el ADP, trombina y colágeno, serotonina y noradrenalina (fisiológicos), así como otro gran número de agentes: Ristocetina, enzimas proteolíticos, glicoproteínas, ácidos grasos, bacterias, virus y complejos antígeno-anticuerpo (White y Hepstintall, 1978).

Para que la agregación plaquetaria se produzca es necesaria la presencia de iones calcio, fibrinógeno, unas glicoproteínas específicas de membrana (ausente en pacientes con tromboastenia) y un proceso contractil de la célula dependiente de la liberación de iones

calcio de sus depósitos plaquetarios y de la activación de la ATP-asa calcio dependiente de la actomiosina plaquetaria.

El fenómeno de contracción es reversible, y las plaquetas pueden relajarse (lo que explica la desagregación); esto conlleva un retorno de iones calcio libre en el citoplasma de la plaqueta a sus depósitos. Hipotéticamente (Vermylen, 1978) el calcio podría unirse a una fosfoproteína en estado fosforilado, dependiendo su fosforilación de una kinasa AMP_c dependiente; así, el aumento de AMP_c podría eliminar iones calcio del citoplasma por fosforilación de dicha proteína. Como el nivel de AMP_c depende de los enzimas adenil ciclasa y fosfodiesterasa, aumento del mismo podría producirse por estimulación del primero o inhibición del segundo. Parece probable que la prostaciclina (PGI_2) sea el activador fisiológico del enzima adenil ciclasa, pudiendo prevenir o revertir el proceso de agregación plaquetaria por aumento del AMP_c . (figura 2).

La activación de las plaquetas por colágeno y trombina produce la liberación de ácido araquidónico (ácido graso que induce la agregación plaquetaria). El ácido araquidónico es liberado de las membranas celulares por el enzima fosfolipasa A_2 . La activación de la fosfolipasa A_2 no se conoce totalmente, aunque existe evidencia de que la trombina estimula la actividad fosfolipasa A_2 y de que el siguiente paso en la acción de la trombina es la liberación selectiva de ácido araquidónico desde el fosfolípido plaquetario (Silver y Cols., 1978).

El ácido araquidónico se metaboliza por dos enzimas: - Una lipo-oxigenasa, formando un compuesto inestable, el 12-hidroperoxido-ácido araquidónico (HPETE) y su producto final estable, el 12-hidro

xi-ácido araquidónico (HETE). El segundo enzima, llamado prostaglandinsintetasa ó ciclo-oxigenasa, forma el endoperoxido prostaglandínico PGG_2 que es convertido en PGH_2 y éste en prostaglandinas estables PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$ y malondialdehido (Moncada y Vane, 1978 a y b). Los endoperoxidos prostaglandínicos (PGG_2 y PGH_2) pueden dar lugar (por la acción del enzima tromboxano sintetasa) a tromboxano - A_2 (TXA_2) y prostaciclina (PGI_2) por la acción del enzima prostaciclín sintetasa, productos inestables con potente actividad biológica.

El TXA_2 es más potente inductor de la agregación plaquetaria que el endoperoxido, tiene una vida media de 30 segundos y es metabolizado espontáneamente a tromboxano B_2 , producto estable, inactivo sobre la agregación plaquetaria. (Figura 3).

La formación de TXA_2 y secreción de contenido granular de las plaquetas (fundamentalmente ADP) así como la aportación de ADP por las células rojas hacen posible la atractiva hipótesis del "mensajero químico", o productos que hacen posible la adhesión de las plaquetas - entre sí para formar el tapón hemostático (agregación plaquetaria). No está claro si el TXA_2 ejerce por sí mismo su efecto sobre las plaquetas, o mediado por el ADP que se libera.

Con la agregación plaquetaria se produce la secreción del contenido plaquetario. Para esta reacción no es imprescindible el TXA_2 , como ha sido comprobado induciendo reacción de liberación con trombina en plaquetas cuya ciclo-oxigenasa, ha sido inhibida por aspirina (Vermylen, 1977).

Los productos de secreción plaquetaria son: 1) El ADP, -

.../...

inductor fisiológico de agregación plaquetaria, responsable, en potencia del crecimiento del "tapón plaquetario"; 2) La serotonina; 3) Un factor mitogénico, proteina que puede inducir proliferación de células musculares lisas en la pared vascular. 4) Enzimas lisosomiales; 5) El factor plaquetario 4 (FP₄), factor neutralizante de la heparina. La actividad antiheparina de este factor hace pensar en la presencia de sustancias heparinoides circulantes fisiológicamente. Sin embargo, la actividad biológica de este factor no ha sido totalmente determinada; se conoce que no afecta la acción de la trombina sobre el fibrinógeno, ni la interacción trombina-antitrombina III, a menos que se incluya heparina en el sistema de ensayo (Abildgaard y Cols., 1974), así como que la concentración de FP₄ en plasma, medida por radioinmunoensayo, aumenta 20 a 30 veces cuando se inyecta heparina intravenosa (5.000 UI) (Daves y Cols., 1978.), 6) La β -tromboglobulina (B-TG), proteina plaquetaria (Moore y Cols., 1975; Ludlam y Cash, 1976; Ludlam y Cols. 1975), específica de las mismas (Ludlam, 1979) cuya secuencia parcial de aminoácidos ha sido determinada, mostrando similitud con el FP₄ y el factor mitogénico plaquetario (Morgan y Cols., 1978). A pesar de esta analogía entre B-TG y FP₄, la B-TG plasmática se encuentra en equilibrio con la presente en fluidos sinoviales y amniótico, mientras que la concentración de FP₄ es más baja en éstos que en el plasma; ambas proteínas aparecen en la orina, la primera en una concentración constante en relación al plasma, y la segunda en concentración variable. Las dos son liberadas simultáneamente de las plaquetas "in vitro", si bien la concentración "in vivo" de FP₄ aumenta por inyección de heparina, y la de B-TG no se modifica (Daves y Cols., 1978). Además la B-TG y FP₄ no presentan reacción

cruzada cuando se determinan por radioinmuno-ensayo., 7) La recientemente aislada LA-FP₄ (factor plaquetario 4 de baja afinidad) (Rucinski y Col. 1979) proteína secretada por las plaquetas humanas que es inmunológicamente distinta del FP₄ y tiene menor actividad antiheparina que éste. El LA-FP₄ tiene determinantes antigénicos comunes con la B-TG, pero emigra en la región gamma de las inmunoglobinas a diferencia de la B-TG que lo hace en la beta. Existen también diferencias en la composición bioquímica de LA-FP₄ y B-TG.

2.-Hemostasia primaria y tromboformación:

Ante los conocimientos actuales es preciso insistir en la interrelación pared vascular-plaquetas:

a.- En el lugar de la lesión vascular, la destrucción de la capa endotelial provoca una disminución o ausencia de síntesis de PGI₂; por otra parte, la ausencia de endotelio conduciría a una pérdida de la capacidad de hidrolizar ADP por dichas células endoteliales. (Glasgow y Cols., 1978, han demostrado la capacidad de hidrolisis de ADP exógeno por células endoteliales en cultivo). Además la vasoconstricción localizada en el lugar de la lesión favorece el acúmulo de material hemostático. Todo ello permite la producción de los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria.

Por otra parte, la síntesis de endoperoxidos cíclicos por las plaquetas activadas en el lugar de la tromboformación es fuente, además de la síntesis de TXA₂ que favorecería la agregación, de síntesis de PGI₂ por las células endoteliales (Moncada y Vane, 1978) adyacentes a la lesión, lo que impediría, posiblemente, el crecimiento exagerado del agregado plaquetario.

- b.- Con el cambio de forma de las plaquetas al adherirse a las estructuras subendoteliales, éstas desarrollan una actividad promotora del mecanismo de la coagulación, el factor plaquetario 3(FP₃). - El FP₃ puede considerarse como la modificación de la membrana plaquetaria, por la cuál la plaqueta adsorbe factores de la coagulación en su superficie y promueve su interacción (Vermylen, 1978).

El FP₃ ó fosfolípido plaquetario aporta la superficie micelar adecuada para la activación del factor X por el factor IXa, y para la activación de la protrombina en presencia de Factor V_e.

- c.- Las plaquetas, además de aportar FP₃, para la formación de trombina, son capaces de activar directamente el factor XI (Walsh, 1972a); esta propiedad podría explicar la carencia de clínica hemorrágica en enfermos deficitarios en factor XII, prekalicreina y Kininógeno de alto peso molecular.

También se ha comprobado como el ADN produce la aparición de actividad activadora de factor XII (Walsh, 1972 b) y cómo plaquetas lavadas pueden causar directamente actividad activadora del factor X (Semerano y Vermylen, 1977).

- d.- Las plaquetas pueden contribuir además, a la formación de trombina, por su contenido en factores de la coagulación, fibrinógeno, factor V activo y factor VIII. Contienen también factor XIII en una forma molecular diferente de la del plasma y se diferencia del último en que el factor XIII plaquetario es activado en mayor cantidad debido, posiblemente, a la carencia de cadenas b en su molécula (Baugh y Hougie, 1977).

Otros factores de la coagulación tienen tendencia a unirse a las plaquetas: El factor VIII, y el factor XI, cuya presencia está controvertida. La actividad factor VIII coagulante desaparece de las plaquetas cuando se lavan con buffer en ausencia o presencia de calcio, mientras que el VIII antígeno persiste (Giddings y cols. 1978); estos autores también encuentran actividad factor V y V antígeno después de múltiples lavados con buffer imidazol en ausencia o presencia de calcio, siendo mayor dicha actividad en presencia de calcio, por lo que sugieren la presencia, en las plaquetas, de lugares de unión calcio dependiente que pueden intervenir en el aumento de la reacción factor V y fosfolípido.

La unión calcio dependiente del factor Xa a las plaquetas ha sido demostrada por Bloom y cols. (1975).

e. - Unión de trombina a las plaquetas:

La trombina se une a estructuras específicas de la membrana plaquetaria (Ganduly y Sonnichsen, 1976). La significación fisiológica de la unión de trombina a las plaquetas y su posible papel en la estimulación de las mismas no ha sido aclarada.

Watanabe y Cols., (1977) han mostrado cómo una nueva actividad antitrombina (antitrombina plaquetaria; Watanabe y Cols. 1975) depende en su mayor parte de la unión de trombina a receptores plaquetarios específicos, presumiblemente a los de alta afinidad (existen unos 500 receptores de alta afinidad por plaqueta y unos 50.000 de baja afinidad). Esta actividad antitrombina plaquetaria es diferente de los inhibidores plasmáticos conocidos, y su posi

ble papel fisiológico sería quitar las pequeñas concentraciones de trombina circulante que se generan "in vivo".

El hallazgo de que plaquetas tromboasténicas poseían la misma capacidad para unir trombina que las plaquetas normales, mientras que dicha unión estaba disminuida en las plaquetas de enfermos con síndrome de Bernard-Soulier (Ganguly, 1977) - condujo a la hipótesis de que la Glicoproteína I de la membrana plaquetaria era la responsable de la unión de trombina.

Esta hipótesis ha sido probada (Ganguly y Gould, 1979) utilizando glicoproteína I aislada de plaquetas humanas; esta glicoproteína se une a trombina -I¹²⁵, la cuál puede ser desplazada por trombina sin marcar, lo que indica una unión específica y reversible. La Glicoproteína I también aislada inhibió la coagulación de fibrinógeno por trombina. Ello quiere decir que la actividad antitrombina de plaquetas intactas se debe a la unión de trombina a la glicoproteína I plaquetaria.

Ya que la actividad antitrombina plaquetaria es proporcional al número de plaquetas utilizado en los ensayos de actividad (Watanabe y Cols., 1977), resultaría atractivo explicar la tendencia hemorrágica encontrada en enfermos con síndromes mieloproliferativos (particularmente trombocitosis esencial) vía antirombina plaquetaria.

Aunque la mayor parte de la actividad antitrombina plaquetaria depende de la unión de trombina a las plaquetas, una pequeña parte de dicha actividad es dependiente del fibrinógeno intraplaquetario (Watanabe y Cols., 1977), mostrándose la misma en lisados plaquetarios.

3.- Plaquetas y trombosis:

Ya que la adhesión de las plaquetas al colágeno de la pared vascular es el primer paso en la formación de un trombo, y el trombo venoso contiene 28 veces más plaquetas que la sangre circulante, las plaquetas y su función han sido motivo de estudio por su posible papel en la etiología de la enfermedad tromboembólica:

- a) Supervivencia plaquetaria.- En situaciones consideradas de alto riesgo de trombosis se ha encontrado disminución del recuento de plaquetas (Ham y Slack, 1967, en postoperatorios), así como disminución de supervivencia plaquetaria en homocistinuria (Harker y Cols., 1972), trombosis arterial (Harker y Slichter, 1974), edad avanzada y trombosis venosa (Steele y Cols., 1973, Harker y Slichter, 1974; Hirsh y Cols., 1974). El mecanismo por el cual se produce esta alteración es incierto, tal vez el aumento del turnover plaquetario conduzca a un aumento de plaquetas jóvenes circulantes que serían funcionalmente más activas que las plaquetas viejas, y el aumento de la actividad podría ser un factor iniciador de la TVP (Hirsh y Gallus, 1977).
- b) Adhesividad plaquetaria.- Aumento de adhesividad ha sido encontrado en el postoperatorio en relación al desarrollo de TVP (Bigdeman y Cols., 1966; Ham y Slack, 1967), así como en TVP idiopática recurrente (Steele y Cols., 1973) y en TVP recurrente y en embolismo pulmonar (Hirsh y Mc Bride, 1965). Por otra parte, Negus y Cols. (1969) encuentran aumento de adhesividad plaquetaria en el postoperatorio, pero ésta no se correlaciona con el desarrollo de TVP diagnosticada por F-I¹²⁵; Isacson y Nilsson (1972)

encuentran aumento de adhesividad plaquetaria en 16 de 117 enfermos que tuvieron TVP ó superficial (evidencia flebográfica o histológica) tres meses antes, alteración que se normalizó posteriormente.

c) Agregación plaquetaria: Aumento de agregación al ADP, ATP, 5-OH triptamina y serotonina ha sido descrito por Emmons (1965) en el postoperatorio.

Aumento de agregación plaquetaria ha sido descrito también en enfermos con diabetes y retinopatía o nefropatía diabética.

Datos contradictorios en cuanto a adhesividad y agregación plaquetaria han sido encontrados en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados (Poller, 1978), situación que, epidemiológicamente, predispone al desarrollo de TVP.

En pacientes con trombosis de la vena central de la retina, no se encontraron alteraciones significativas de la agregación plaquetaria (Walsh y Cols., 1977).

Agregación espontánea de plaquetas en plasma citratado rico en plaquetas, se ha encontrado en pacientes con trombocitosis por síndrome mieloproliferativo, pacientes diabéticos, con angina de pecho o isquemia cerebral (Hirsh y Gallus, 1977). Este fenómeno se atribuye a excesiva sensibilidad de las plaquetas al ADP que pueda liberarse ante pequeños traumatismos.

También en síndromes mieloproliferativos, en los cuáles las complicaciones trombóticas son comunes (Weinfeld y Cols. 1975),

se ha descrito presencia de agregados circulantes de plaquetas - "in vivo" (Wu, 1978), así como en enfermos con ictus transitorio, angina de pecho, infartos de miocardio y algunos enfermos con - TVP.

d) Actividad coagulante de las plaquetas: Walsh (1975) encuentra en sus trabajos referentes al desarrollo de TVP en el postoperatorio (usando Fibrinógeno-I¹²⁵) un aumento significativo y progresivo de actividad coagulante de las plaquetas en los pacientes que tienen TVP, aumento que no se produce en los que no presentan TVP. Estos estudios están basados en la medida de la capacidad de las plaquetas para activar los factores XII y XI y generar actividad - FP₃. Walsh y Cols. (1977) encuentran aumento significativo de actividad coagulante en enfermos con trombosis primaria aguda de la vena de la retina, sin modificación de la capacidad de generar FP₃, lo cual parece implicar cierto papel de las plaquetas en esta situación trombótica.

e) Liberación de constituyentes plaquetarios: Aumento de FP₄ en plasma fue encontrado en pacientes con trombosis arterial y venosa - diagnosticada clínicamente (O'Brien y Cols., 1974). Actualmente con el desarrollo de las técnicas específicas de radioinmunoensayo, se ha posibilitado el estudio de la liberación de FP₄, ya que las técnicas utilizadas anteriormente miden actividad total antiheparina.

Aumento de FP₄ se ha encontrado en situaciones de alto riesgo de TVP, como postoperatorio, infarto de miocardio, infecciones agudas (Chesterman y Cols., 1978) y episodios recientes - de TVP (Okuno y Crockatt, 1977); aumento de FP₄ parece estar en

relación con un alto turnover plaquetario, y su aumento no es específico, aparentemente, de enfermedad tromboembólica.

Técnicas de radioinmunoensayo permiten, en la actualidad, dosificar la B-TG (proteína específica plaquetaria) recientemente aislada. Aumento de B-TG se encontró, inicialmente en enfermos que padecían TVP diagnosticada por fibrinógeno I¹²⁵ ó flebografía (Ludlan y Cols. 1975). Posteriormente, aumento de B-TG se ha encontrado en el embarazo (Ludlam, 1977), preeclampsia (Redman y Cols. 1977), pacientes diabéticos (Burrows y Cols., 1978), microangiopatía diabética (Preston y Cols. 1978) y enfermos con trombocitosis secundaria o por síndrome mieloproliferativo (Boughton y Cols. 1978).

El aumento de B-TG también parece correlacionarse con el turnover plaquetario, si bien, su significación fisiopatológica no ha sido claramente establecida.

COAGULACION

1.- Fisiología

El mecanismo de la coagulación es un sistema fisiológico en el que participan proteínas plasmáticas, iones calcio y fosfolípidos. Las proteínas plasmáticas se conocen como factores de la coagulación.

Unos, cuando se encuentran en forma "activa" actúan como enzimas proteolíticas sobre los factores que se encuentran en un escalón inferior en la "cascada de la coagulación". Otros factores de la coagulación (V y VIII) actúan como coenzimas en este sistema biológico.

Además de estas sustancias "procoagulantes" que desem

bocan en la formación de fibrina, existen otras proteínas en el plasma con actividad inhibidora de dichos factores de la coagulación.

Desde el punto de vista del balance hemostático, parece razonable atribuir la misma importancia a las sustancias procoagulantes que a los inhibidores fisiológicos de la misma, de manera que - si la disminución de procoagulantes naturales puede resultar en tendencia hemorrágica, la disminución de inhibidores puede dar lugar a trombosis.

Estudiaremos el sistema de coagulación e inhibidores fisiológicos de la misma bajo los siguientes aspectos:

- a) "Sistema contacto"
- b) Formación de trombina
- c) Formación y estabilización de la fibrina
- d) Inhibidores de la coagulación.

a) Sistema contacto:

La exposición del plasma a superficies con cargas negativas (vidrio, kaolin, colágeno, cristales de urato, endotoxina, etc.) - conduce a la formación del llamado "producto contacto" que inicia la actividad de la vía intrínseca de la coagulación, del sistema fibrinolítico así como también de la formación de kininas. A su vez existe una estrecha relación entre el "sistema contacto" y la vía extrínseca de la coagulación con otros mecanismos biológicos, como el sistema del Complemento.

La reacción de activación del "producto contacto" implica las siguientes proteínas del plasma:

- Factor XII o Hageman, proteina de Pm 90.000 formada - por tres cadenas de polipeptidos de Pm 30.000, unidas por puentes disulfuro.
- Factor XI, glicoproteina de Pm 160.000, formada por dos - cadenas polipeptídicas, unidas por puentes disulfuro.
- Factor Fletcher (Prekalicreina), proteina de Pm 107.000.
- Factor Fitzgerald (Quininógeno de alto Pm), alfa globulina de Pm 170.000.

Las propiedades comunes a estas proteínas son su termoes-
 tabilidad, el no ser adsorbibles por gel de $Al(OH)_3$, excepto el factor
 XI que lo es parcialmente. Todos ellos, se adsorben por vidrio, kao-
 lín, ácido eláxico, $BaCO_3$, sulfato de celulosa.

Mecanismo de activación del "producto contacto"

(Figura 4) Existen dos vías de activación del factor XII:

1) Fase sólida, por unión de la molécula a activadores con superficies cargadas negativamente, que "in vivo" son la membrana - basal y el subendotelio vascular, e "in vitro" el vidrio, kaolin, etc. Esta activación no comporta cambios en el Pm del factor XII sino cam- bios conformacionales en su molécula.

2) Fase fluida: Por enzimas proteolíticos como la tripsina, kaliceina y Plasmina, que liberan de la molécula del factor XII, un - polipéptido de Pm 12.000 (fragmento XIIa) (Revak y Cochrane, 1976) - que carece de actividad procoagulante.

Estudios recientes (Griffin, 1977) postulan una nueva hipóte

sis para la activación del "sistema contacto", consistente en que las superficies de cargas negativas no actuarían directamente sobre el factor XII, sino que lo hacen más sensible (de 100 a 400 veces) a la acción de los enzimas proteolíticos de la llamada "fase fluida".

Los fragmentos del XIIa son capaces de activar la prekalicreína a kalicreína, la cuál actúa sobre el Kininógeno dando lugar a la producción de Kininas (Kay y Kaplan, 1975).

La activación del sistema fibrinolítico, mediatizada por el contacto, se lleva a cabo por medio de un factor plasmático llamado "productivador del plasminógeno" (Kaplan y Mandle, 1977), indentificando recientemente como "prekalicreína" (Griffin, 1977). Así los fragmentos del XIIa, vía activación de la prekalicreína, conducen a la formación de "activador del plasminógeno" (Iwanaga y Cols., 1977) y, subsiguientemente a la formación de plasmina. Por otra parte, parece también probable que el factor XII y fragmentos de XII tengan acción directa sobre el plasminógeno (Goldsmith y Cols., 1977).

La relación del "producto contacto" con la vía extrínseca de la coagulación, se produce por medio de la Kalicreína que, en presencia de un cofactor plasmático (Kininógeno de alto Pm o factor Fitzgerald) aumenta la actividad del factor VII (Saito y Ratnoff, 1975). Esta activación se incrementa cuando se incuba el plasma durante 24 horas a 0° C.

La activación del factor XI se efectúa por el factor XII y prekalicreína incubados con activadores de superficie, siendo necesaria la presencia de otro factor plasmático llamado "cofactor de la activación de contacto" (CAC) (Schiffman y Lee, 1974), indentificado como Kininógeno de alto Pm (Schiffman y Cols. 1977) por estudios inmunológicos. El Kininógeno-

no de alto Pm, aun cuando haya sido sometido a proteolisis con salida de Bradikinina, no pierde su actividad como cofactor, lo que sugiere dos funciones separadas para una misma molécula.

Por otra parte, existe un mecanismo de retroactivación por - los diferentes sistemas de activación, que han sido producidos vía factor XII. Así como la plasmina es capaz de ejercer proteolisis sobre el factor XII también la kaliceína es capaz de activar el factor XII (Kay y Kaplan, 1975) siendo necesario en ambos casos la presencia del cofactor plasmático (factor Fitzgerald). Este mecanismo de retroactivación para el factor XII se ha demostrado también para el factor XIa (Griffin, 1977; Meir y Russell, 1977).

Las plaquetas proveen al sistema contacto de una superficie micelar adecuada para su activación. Asimismo se ha descrito un efecto inhibitor del "producto contacto" sobre la agregación plaquetaria (Aznar, - 1974).

La activación del sistema contacto es variable según las superficies activadoras empleadas. En este sentido se ha mostrado un efecto inhibitor tiempo dependiente cuando se usa ácido elálgico; esta inhibición no es debida a la pérdida de actividad factorial (Joist y Cols., 1977) ya que es reversible cuando se añade de nuevo ácido elálgico a la mezcla de activación.

b) Formación de trombina (figura 5):

En la formación de trombina intervienen los factores del complejo protombínico (II, VII, X y V) y los factores VIII y IX. Su activación por la vía intrínseca de la coagulación (activación del factor IX por el sistema contacto) o por la vía extrínseca (factor tisular) conduce a la formación de trombina, que convertirá el fibrinógeno en fibrina.

Los factores II, VII, IX y X tienen en común las siguientes propiedades: 1) Fisicoquímicas, como el ser glicoproteínas termoestables, adsorbibles por el gel de $Al(OH)_3$ y $SO_4 Ba$. 2) Biológicas, ya que todos ellos necesitan la presencia de vitamina K para la síntesis de su molécula activa (Baugh y Hougie, 1977). La vitamina K es responsable de la carboxilación de los ácidos glutámicos de la proteína (Suttie y Lehman, 1977), siendo imprescindible para la interacción de la forma activa del factor con el calcio. Cuando falta la vitamina K, se sintetiza una proteína inactiva, que no se adsorbe por el gel de $Al(OH)_3$ y tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad de este grupo de factores, lo que se conoce como efecto PIVKA (Proteína que produce inhibición en ausencia de vitamina K). 3) Enzimáticas, ya que todos ellos son proteasas cuyo centro activo es la serina.

El factor II tiene un Pm de 72.000 y está formado por dos cadenas polipeptídicas, A y B.

El factor VII es una glicoproteína de Pm 53.000, formado por una sola cadena polipeptídica.

El factor IX está compuesto por una sola cadena polipeptídica y su Pm es de 55.400.

El factor X está formado por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro, de Pm 54.000.

Por su parte, los factores V y VIII tienen en común ser proteínas plasmáticas de alto Pm, ser termolábiles, su intervención como coenzimas en la coagulación (cofactores de la coagulación), siendo consumidos durante la misma.

El factor VIII, ha sido aislado del plasma en dos formas: una de alto Pm (un millón) y otra de bajo peso molecular (Pm variable entre 25.000 y 110.000). La forma de alto Pm contiene también la acti

vidad "factor von Willebrand" y la de bajo Pm carece de ella; existe la posibilidad de que la forma de bajo Pm sea un producto de degradación del complejo de alto Pm, pero no hay evidencia definitiva. Se conoce que el factor VIII se comporta como cofactor de la coagulación (VIII:C), como factor von Willebrand necesario para la adhesión plaquetaria y agregación de las plaquetas con Ristocetina (VIII:WF) y que posee unos determinantes antigénicos (VIII:AG), si bien no se ha aclarado si estas actividades dependen de una sola molécula, de dos moléculas (VIII:C y VIII: Proteína con actividad VIII:AG y VIII:WF) o se trata de un complejo molecular (Bloom, 1977).

El Pm del factor V ha sido encontrado también muy variable, siendo alrededor de 300.000. Aunque se pensaba que era una lipoproteína, se ha comprobado la ausencia de lípidos en su molécula, habiéndose encontrado, sin embargo, una gran afinidad de este factor por los fosfolípidos, especialmente por los de la membrana plaquetaria y menos por los del plasma, lo que indica un cierto grado de especificidad (Kandall y Cols., 1975), que podría estar en relación con lugares de unión calcio dependiente para el factor V en las plaquetas (Giddings y Cols., 1978).

Los cofactores de la coagulación V y VIII tienen también en común una curiosa reacción con la trombina (factor II a), que consiste en un efecto transitorio de la misma que aumenta la reactividad de los factores V y VIII, seguido de la destrucción de los mismos. (Biggs y Cols., 1965).

Mecanismo de la formación de trombina por la vía extrínseca de la coagulación: Intervienen los factores tisular (factor III), factores VII, X, V, iones calcio y fosfolípidos.

El factor VII es activado por el factor tisular en presencia de iones calcio. La activación del factor VII se produce por un cambio con

formacional en su molécula, sin que exista modificación de su Pm. El factor Xa puede aumentar la actividad del factor VII unas 60 veces (Nemerson, 1976), pudiendo ser activado también por el "sistema contacto". El factor VII activo (VIIa) actúa como proteasa sobre el factor X.

La proteólisis del factor X tiene lugar por la ruptura de un puente Arginil Isoleucina, dando lugar a la formación de un péptido de Pm 11.800 y factor X activo (Xa).

La activación del factor X constituye el paso central en el mecanismo de la coagulación, ya que a este nivel se unen las vías extrínseca e intrínseca de la misma, siendo común el proceso posterior de formación de trombina y fibrina.

Mecanismo de la formación de trombina por la vía intrínseca de la coagulación: Intervienen los factores del "sistema contacto", los factores VIII, IX, X, V, iones calcio y fosfolípido.

El factor XI activo (XIa) formado en el proceso de activación en la "fase contacto" convierte al factor IX en factor IX activo (IXa); esta reacción requiere la presencia de iones Ca. La activación del factor IX por el XIa se realiza en dos fases que comprenden la ruptura de la cadena polipeptídica y nueva rotura de un enlace peptídico con liberación de un fragmento de la molécula del factor IX (Baugh y Hougie, 1977).

La acción proteolítica del IXa formando un complejo con el factor VIII y fosfolípido, en presencia de iones calcio, dará lugar a la activación del factor X.

La proteólisis del factor X para formar factor Xa tiene lugar como se explicó en el apartado anterior.

El factor X puede ser activado también por otras proteasas como el veneno de víbora Russell (VVR) y la tripsina.

El factor Xa forma un complejo trimolecular con el factor V y fosfolípidos que, en presencia de Ca^{++} , activará la protrombina. Es de interés señalar que el factor V no se activa, pero que su acción puede ser incrementada tanto por la trombina como por el VVR (Prentice y Ratnoff, 1969). Este aumento de la actividad del factor V se conoce como factor V_e , y consiste en un aumento de afinidad por los fosfolípidos (Kann y Henker, 1972). La pérdida del efecto V_e es tiempo dependiente e irreversible, siendo mayor cuando este efecto factor V_e es producido por la trombina, que cuando lo es por VVR (Henker y Kahn, 1972).

La acción proteolítica del complejo Xa, en una primera etapa, provoca la salida de dos fragmentos de la molécula de protrombina - (factor II), y en una segunda etapa rompe las dos cadenas A y B, siendo la B la que contiene el centro activo Serina, que transforma el fibrinógeno en fibrina.

La protrombina puede ser activada por otras vías. Así, la estafilococagulasapuede formar un complejo con el factor II, sin producirse la proteólisis de este factor, con la formación de un "producto activo" que se comporta como la trombina. El veneno de Taipan también puede activar la protrombina en presencia de fosfolípido.

c) Formación y estabilización de la fibrina (figura 6):

La fibrina se forma por la acción de la trombina o factor IIa sobre el fibrinógeno (Factor I), proteína de Pm 340.000 daltons, formada por tres pares de cadenas polipeptídicas, α , β , y γ . El fibrinó-

geno es la proteína de la coagulación que se encuentra en mayor concentración en el plasma (unos 3mg./ml.).

La trombina ejerce su acción proteolítica sobre el fibrinógeno, en la porción N-terminal de las cadenas α y β , liberando 2 péptidos A (de la cadena α) y 2 péptidos B (de la cadena β) por rotura de un enlace arginil-glicina. Dichos péptidos representan un 3-4% de la molécula de fibrinógeno. La liberación de los péptidos A y B de la molécula de fibrinógeno, conduce a la gelificación espontánea en monómeros de fibrina por uniones en las cadenas laterales; estas uniones están formadas por enlaces no covalentes que pueden ser dispersados por modificaciones en el pH, cambios iónicos y agentes desnaturizantes. (Baugh y Hougie, - 1977).

El factor XIII activo (XIIIa) va a introducir enlaces covalentes dando lugar a la formación de una red estable de fibrina.

El factor XIII es una proteína compuesta por dos pares de cadenas polipeptídicas, a y b de Pm. 75.000 y 88.000 respectivamente. Existe en el plasma de forma inactiva y su activación se realiza, en una primera etapa, por la acción proteolítica de la trombina, que rompe un puente Arginil-glicina de cada una de las cadenas a, con pérdida de un péptido de Pm 4.000 del extremo N-terminal.

En una segunda etapa, se forman dos dímeros a_2' y b_2' (por disociación calcio dependiente), de los cuáles el a_2' es la forma activa del factor XIII. Estos dímeros se han identificado inmunológicamente por medio de antisueros específicos, habiéndose encontrado dos subunidades, A(2a) y S(2b). El factor XIII existente en las plaquetas y en la placenta solo contiene la subunidad A.

Una vez activado, el factor XIII actúa como una transglutaminasa introduciendo enlaces intermoleculares entre las cadenas gamma de los monómeros de fibrina (Baugh y Hougie, 1977), dando lugar a la llamada Fibrina Insoluble ó Estable (Figura 6).

Recientemente se ha postulado la intervención del factor XIII en la incorporación de la "globulina insoluble en frío" (Fibronectina) a la fibrina; actualmente se desconoce el papel de esta globulina, si bien se ha implicado en la cicatrización de las heridas y se ha encontrado disminuida su concentración en desordenes tales como la coagulación intravascular diseminada (CID) (Mosher y Williams, 1978).

d) Inhibidores de la coagulación:

Los inhibidores fisiológicos de la coagulación son las antitrombinas. El plasma contiene más cantidad de antitrombina de la que es necesaria para neutralizar toda la trombina que puede generarse en el mismo (Seeger, 1978).

Se han descrito seis actividades antitrombina diferentes - en el plasma (Lane y Biggs, 1977):

- 1) Antitrombina I, o capacidad de la fibrina de adsorber - trombina; representa la mayor actividad antitrombínica del plasma y es reversible, de manera que si la fibrina se lisa, la actividad trombina aparece inalterada.
- 2) Antitrombina II, cofactor plasmático de la heparina que actúa con la heparina interfiriendo la acción de la trombina sobre el fibrinógeno.

- 3) Antitrombina III (AT-III), actividad plasmática que causa destrucción progresiva, lenta e irreversible de la trombina.
- 4) Antitrombina IV, supuesta actividad antitrombínica que aparece durante la coagulación.
- 5) Antitrombina V, potente inhibidor de la trombina encontrado en pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades como la macroglobulinemia.
- 6) Antitrombina VI, o actividad antitrombínica de los productos de degradación de fibrina y fibrinógeno del plasma (PDF).

Además de las antitrombinas plasmáticas, han sido descritas dos actividades antirombónicas dependientes de las plaquetas, la más importante dependiente de los lugares de unión de la trombina a la membrana plaquetaria, y en menos grado, la debida al fibrinógeno plaquetario.

La actividad antitrombina III (AT-III) del plasma, está determinada, a su vez, por tres proteínas plasmáticas: 1) la α_1 antitripsina, inhibidor de tripsina, quimotripsina y plasmina; la inhibición de la trombina es tiempo dependiente y no ocurre en presencia del sustrato del enzima. 2) La α_2 macroglobulina, inhibidor de trombina y plasmina, y responsable del 25% de la actividad AT-III del plasma, y 3) la α_2 globulina (α_2 -AT-III), proteína de 67.000 daltons, responsable del 50% de la actividad AT-III del plasma. (figura 7).

La α_2 -AT-III representa la actividad AT-III más importante desde el punto de vista biológico: Su concentración en suero es de -

29 \pm 2.9 mg. 100 ml., es adsorbible por Hidroxido de aluminio y fosfato cálcico, pero no por carbonato de bario, y está compuesta por una sola cadena polipeptídica. Mediante inmunoelectroforesis bidimensional (incluyendo heparina en el gel) se han identificado tres componentes de la misma con distinta movilidad electroforética (AT-III¹, AT-III² y AT-III³); el componente AT-III¹ domina en plasma y presenta rápida movilidad; los AT-III² y AT-III³, de baja movilidad, son más evidentes en suero, lo que sugiere que AT-III¹ es α_2 -AT-III biológicamente activa y AT-III², ³ son complejos de α_2 -AT-III-Trombina y α_2 -AT-III-Xa. (Sas y Cols.1975).

La α_2 -AT-III reacciona con la trombina formando un complejo estequiométrico irreversible, para lo cual se requiere el centro activo serina de la trombina y la posición reactiva arginina de la α_2 -AT-III.

La α_2 AT-III fue identificada con la actividad antitrombina II ó cofactor plasmático de la heparina (Yin y Cols. 1971a, b y c; Yin, 1974, así como con el inhibidor del factor Xa.

Dicho inhibidor común se mostró de 30 a 50 veces más activo sobre el factor Xa que sobre la Trombina; por otra parte, Albilgaard y Cols.(1977), usando ensayos amidolíticos encuentran preferencia del inhibidor por la trombina en ausencia o presencia de heparina; igualmente Ødegard y Lie (1978b) encuentran mayor tasa de inactivación de trombina que de Xa en presencia de heparina. Estos resultados conflictivos pueden ser debidos a los diferentes métodos de estudio utilizados y son necesarios nuevos estudios para clarificar el problema.

La inhibición de la α_2 -AT-III sobre trombina y Xa aumenta llamativamente en presencia de heparina (Biggs y Cols., 1970; Abilda-

gaard, 1974; Rosenberg, 1975; Marciniak, 1977; Nordenman, 1978).

La heparina actua como catalizador de la reacción anti-trombina - Trombina, probablemente debida a una alteración conforma gional inducida por la heparina, que hace el centro activo de la antrom bina más asequible a la trombina (Rosenberg, 1975) (figura 8). Este efecto de la heparina y su interacción en la reacción trombina-antitrom bina, ha tenido importantes repercusiones terapéuticas con la utiliza ción de heparina a pequeñas dosis (Kakar y Cols. 1971; Wessler, 1974; Wessler y Yin, 1974; Bergstrom y Lahnborg, 1975).

La actividad α_2 -AT-III como cofactor de la heparina se ha adscrito al cofactor B de la heparina, pero no al cofactor A (Lane y Biggs, 1977).

La α_2 -AT-III muestra también actividad inhibidora so bre otras proteasas con centro activo serina, tales como plasmina y factor XIa (Rosenberg, 1974; Yin, 1974; Crawford, 1975), factores IXa y XIIa, así como Kalicreina y componentes del sistema del complemento (Seeger, 1978), si bien permanece sin aclarar cuál de estos enzimas tiene más afinidad por AT-III.

Varios métodos han sido desarrollados para medir la ac tividad antitrombina y son prácticos para su uso. Todos requieren la utilización de Trombina o Factor Xa purificado. El inhibidor puede me dirse por técnicas coagulativas (Biggs, 1970; Yue, 1973; Wessler, 1974; Lane y Cols., 1975), inmunológicas, con substratos cromogénicos - (Blombäck y Cols., 1974; Abildgaard y Cols. 1975; Ødegard y Abildgaard, 1975; Vinazer, 1975; Ødegard y Cols. 1975, 1976a y b; Aurell y Cols., 1978). Una valoración de estos subtratos y su especificad pueden ser

encontrados en: Matter y Bang, 1977; Ødegard y Lie, 1978a, Bang y Matter, 1978; Fassler y Cols., 1978; Messmore y Fareed, 1978), substratos fluorescentes (Mitchell y Cols., 1978) método eléctrico (Claeson y Cols., 1978), y radioinmunoensayo (Chan y Cols., 1979).

2.- Coagulación y trombosis venosa profunda (TVP):

- a) Factores de la coagulación y TVP. - Diversas alteraciones en los factores de la coagulación han sido descritas en relación con la TVP.

La observación de la alta frecuencia de trombosis en individuos de familias con aumento congénito de factor V y otras con alta concentración de factor VIII procoagulante, fue importante para implicar el mecanismo de la coagulación en el desarrollo de la TVP (Davies y Mc Nicol, 1978).

Sin embargo, fenómenos tromboembólicos se han encontrado, paradójicamente, en enfermos con déficit congénito de factores VII (Hall y Cols., 1964, Geershwin y Gude, 1972) y XII (Ratmoff y Bussf, 1968). Tendencia a la TVP ha sido descrita también en las disfibrinogenemias, en cinco de las treinta y siete anomalías reconocidas (Davies y Mc Nicol, 1978).

Por otra parte, en enfermos con TVP se ha encontrado aumento de factores VIII, VII, V y I (Hirsh y Gallus, 1977). Ya que estos factores, sobre todo los V, VIII y fibrinógeno pueden encontrarse elevados ante procesos tales como postoperatorio, inflamación, cáncer, embarazo, toma de anticonceptivos orales, etc., es posible que el aumento de los mismos sea por reacción del organismo al proceso

trombótico, más que constituir su aumento una situación pretrombótica.

En cuanto a la participación factorial en la TVP, existe - marcada diferencia en el poder trombogénico de dichos factores cuando éstos están en forma activada. Ello fué comprobado experimentalmente por Wessler y Cols., 1968, probando la capacidad del factor X a (5 unidades) de producir trombosis masiva en la vena yugular de conejos, en contraste con 630 unidades de factor X no activado que no fué capaz de producirla en presencia de estasis. Puede deducirse, por tanto, que la hipercoagulabilidad está más relacionada con la tasa de - activación factorial que con el aumento en cantidad absoluta de un factor dado de coagulación.

In vivo, el factor XII puede ser activado por colágeno, endotoxina y superficies valvulares protésicas (Hirsh y Gallus, 1977), el factor X puede activarse por venenos, tejidos cancerosos e indirectamente por activación del factor VII a través de la entrada de material tromboplastínico en la circulación; evidencia de propiedades procoagulantes, existe para el líquido amniótico (Lang Phillips y Davidson, 1972) y potencial tromboplastínico en células escamosas y mucina del líquido amniótico (Stewart, 1977), así como la posibilidad de que material -- tromboplastínico pueda entrar en la circulación como consecuencia de traumatismo, o cirugía. Por otra parte, los leucocitos poseen actividad procoagulante, la cuál puede aumentar enormemente en presencia de - endotoxina; esta actividad biológica está relacionada con la vía extrínseca de la coagulación y supone marcada trombogénicidad "in vivo" - (Cash, 1977). En la leucemia promielocítica aguda, los leucocitos anormales poseen un gran contenido de actividad procoagulante, que condi-

ciona una gran incidencia de CID, aún en ausencia de endotoxina, y sobre todo en el momento del tratamiento.

Finalmente, coagulación intravascular diseminada y TVP se ha producido tras la infusión de concentrados de factores VII, IX, X y II; estos concentrados contienen factores de la coagulación activa dos y son, probablemente, los responsables de la tendencia trombótica. (Poller, 1977).

Ya que actualmente no se dispone de técnicas directas para dosificar la activación factorial en plasma, resulta difícil detectar dichas alteraciones factoriales. En este sentido se ha utilizado la relación, VIII:Ag/VIII:C, y disminución de la fracción procoagulante sin alteración de la antigénica se ha encontrado en la CID; aumento de dicho cociente ha sido encontrado también en la gestación y en pacientes con enfermedad tromboembólica.

En este sentido, se conoce también la distinta movilidad electroforética de la AT-III en plasma y suero (Sas, Pepper y Cash, 1975) y que ello, puede ser debido a la formación de complejos AT-III factores activados (presumiblemente trombina), por lo que la detección de estos complejos puede ser indicativa de activación de la coagulación, Rodeghiero y Barbui (1978) encuentran alteraciones electroforéticas en 4 de 5 enfermos con CID y leucemia aguda y en el caso más severo, aumento de AT-III² y disminución de AT-III¹; el aumento del arco AT-III² - (que expresa para Sas y cols. la formación del complejo Trombina-Antitrombina) correspondería a la generación de trombina en la CID. Sin embargo, Nalli y cols. (1978), a pesar de detectar aumento de AT-III² y disminución de AT-III¹ en 6 enfermos con leucemia aguda y -

y CID, observan que en 6 individuos normales también existe aumento de AT-III² en la inmunoelectroforesis bidimensional en gel con heparina. Fontcuberta y Cols. (1979b) señalan que la introducción de heparina en el gel puede ser causa de artefactos como la producción de los tres picos de antitrombina, ya que cuando se practica la electroforesis bidimensional en ausencia de heparina o en exceso de la misma, solo se obtiene un pico de AT-III.

La detección de complejos circulantes trombina-AT-III tiene importantes implicaciones clínicas, sobre todo para detectar CID. Nuevos métodos inmunológicos se han desarrollado con este propósito, pero su potencial aplicación clínica precisa ser evaluada (Fontcuberta y Cols., 1979a), así como su posible valor en el estudio de la enfermedad tromboembólica.

Por otra parte, se ha encontrado disminución de la vida media de fibrinógeno y plaquetas, con turnover aumentado en pacientes con TVP (Harker y Slichter, 1972); así como en la CID (Straub, 1971); sin embargo, el aumento del turnover del fibrinógeno y plaquetas no es específico de los procesos trombóticos, y ha sido interpretado por Harker y Slichter (1972) como una respuesta exagerada del mecanismo hemostático fisiológico. Este patrón de aumento de turnover de plaquetas y fibrinógeno, ha sido encontrado también ante traumatismos tisulares, cáncer, complicaciones obstétricas y bacteriemia (Harker y Slichter, 1972; Harker, 1979).

En cuanto a test globales de coagulación, se ha encontrado acortamiento del tiempo de Cefalina Kaolin preoperatoriamente en pacientes que desarrollaron TVP en el postoperatorio (Gallus y Cols. -

1973; Hirsh y Cols., 1974) y este dato ha sido considerado como de al to riesgo en pacientes médicos y quirúrgicos. (Mackenna y Cols. 1977).

- b) Productos de la conversión de fibrinógeno en fibrina, complejos monómeros de fibrina y productos séricos de la degradación fibrinógeno/fibrina.-

Excepto en situaciones como la presencia en la circulación de algunos venenos, la fibrina se forma "in vivo" por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. La demostración de cualquiera de los derivados del fibrinógeno indica, por tanto, que ha existido generación de trombina, o sea, trombina activada en la circulación.

Monómeros de fibrina pueden formarse por la acción de - pequeñas cantidades de trombina, sin producirse activación del factor XIII; por tanto la fibrina permanece soluble, y los monómeros de fibrina pueden polimerizarse con otros monómeros de fibrina o con fibrinógeno, dando lugar a los complejos solubles de monómeros de fibrina - (CSMF).

Estos CSMF han sido demostrados por técnicas de precipitación con sulfato de protamina y etanol, y alta incidencia de CSMF ha sido encontrada en pacientes con TVP y E.P (Gurewich y Cols., 1973), así como en sepsis, enfermedad renal, gestación, puerperio, CID, - etc. (Davies y McNicol, 1978).

Ensayos más precisos para la detección de CSMF incluyen técnicas de cromatografía de fibrinógeno plasmático (Fletcher y Cols. 1977); estos autores encuentran aumento de HMWFC (complejos fibrinógeno fibrina de alto Pm) en el postoperatorio de enfermos que tenían una concentración normal preoperatoriamente, así como aumento signi

ficativo en los pacientes que desarrollaron TVP postoperatoria diagnosticada por F-I¹²⁵.

La medida del fibrinopéptido A (o del fibrinopéptido B) proporciona también una estimación de la actividad trombínica.

Aumento de los niveles de fibrinopéptido A por radioinmunoensayo se ha encontrado en pacientes con Lupus eritematoso diseminado y en tromboembolismo. Yudelman y cols. (1978) encuentran aumento de fibrinopéptido A en 42 de 47 enfermos con flebografía y/o scanner pulmonar positivo, y en 5 enfermos de 34 con negatividad para dichas exploraciones (todos los pacientes eran sospechosos de tromboembolismo). El hecho de que el tratamiento con heparina retorne a su rango normal los niveles aumentados de fibrinopéptido A, indica supresión de la generación de trombina, si bien, ello no quiere decir que la activación de la trombina haya sido el único hecho desencadenante del proceso trombótico.

Kaplan y cols. (1978) estudian la liberación de FP₄, B-TG y fibrinopéptido A: El colágeno y ADP, inducen liberación de B-TG y FP₄ pero no hubo liberación de fibrinopéptido A durante la reacción de liberación plaquetaria con estos inductores. La trombina produjo liberación de FP₄, B-TG y rotura de fibrinógeno con liberación de fibrinopéptido A; la concentración de trombina necesaria para liberar FPA fué 100 veces menor que la requerida para liberar FP₄ y B-TG. Nuevos estudios son necesarios para establecer la participación de las plaquetas y fibrinoformación en la etiología de la TVP.

La medida de los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina en suero (PDF) se ha utilizado para detectar CID, y numerosos

estudios se han realizado en relación con su posible significación en la TVP.

Aumento de PDF en suero ha sido encontrado en E.P. - (Ruckley y cols., 1970; Rickman y Cols., 1973) y en la TVP (Gallus y Cols., 1973), si bien los niveles encontrados no son tan altos como en el E.P. y son de poca ayuda en esta situación (Ruckley y Cols. - 1970). Sin embargo, aumento de PDF puede encontrarse en enfermedades inflamatorias y malignas. Por otra parte, pacientes con E.P. pueden tener niveles normales de PDF (Gurewich y Cols., 1973).

Los PDF en el embolismo pulmonar parecen derivar de - la conversión de nuevo fibrinógeno a fibrina sobre la superficie del - émbolo, más que de la lisis del propio émbolo, según estudios experi- mentales de Cade y Cols., (1975).

Aumento de fragmentos E precediendo a la aparición de - E.P. en enfermos sometidos a cirugía de cadera, fue encontrado por Cooke y Cols., (1975). Aumento de fragmento E se ha encontrado tam- bién en la TVP, siendo este aumento mayor en la E.P. (Gordon y Cols. 1977).

c) Inhibidores de la coagulación y TVP. -

Egeberg (1965), describe la primera familia con déficit he- reditario de AT-III y tendencia a desarrollar enfermedad tromboembó- tica. Posteriormente se han descrito otras familias con déficit de anti- trombina y trombofilia (Marciniak y Cols., 1974; Sas y Cols., 1974; - Ødegard y Abildgaard, 1977; Fontcuberta y Cols., 1979b).

La familia descrita por Sas y Cols., 1974 tiene la particu-

laridad de presentar un déficit biológico en la actividad AT-III, siendo la dosificación inmunológica de dicha AT-III, normal, tratándose, pues, de trombofilia familiar por proteinopatía. Esta AT-III anormal, llamada AT-III "Budapest" ha sido estudiada posteriormente (Lane, - 1978; Sas y Cols. 1978), habiéndose encontrado dos poblaciones de dicha AT-III; un comovilidad electroforética normal y otra con alta movilidad electroforética, lo que indica la presencia de una población - antigénicamente anormal de la molécula de AT-III, indentificada con - la fracción de alta movilidad electroforética.

La trombofilia familiar por déficit de AT-III presenta una herencia autosómica dominante. La clínica viene dada por la aparición de episodios tromboembólicos de repetición, generalmente en individuos jóvenes. En estos enfermos, la relación entre déficit de AT-III y TVP parece clara (Barrowcliffe y Cols. 1978).

La incidencia de enfermedad tromboembólica por déficit de AT-III parece, sin embargo, pequeña, representando el 2% de los episodios trombóticos venosos y su incidencia es de 1 por 2.000 personas sanas en Noruega (Rosemberg, 1975). Para Ødegard y Abildgaard (1978), la incidencia de déficit hereditario de AT-III es de 1 por - 5.000 personas sanas.

Además de la situación de trombofilia familiar, la existencia de un balance anormal entre actividad procoagulante e inhibidora con tendencia aumentada a la trombosis fue llamada "trombofilia adquirida" por Innerfield (1976).

Disminución adquirida de AT-III se ha encontrado en TVP y EP (O'Brien, 1974; Innerfield y Cols., 1976; Ødegard y Abildgaard,

1978), postoperatorio (Alberg y Cols., 1973) con mayor disminución - en mujeres tomadoras de anticonceptivos orales (Sagar y Cols., 1976), grandes quemados (Braunstein y Cols. 1978) en relación con la extensión de la quemadura y presencia de infección, neoplasias (Ødegard y Abildgaard, 1978; Chan y Cols., 1979), anticonceptivos orales de alto contenido estrogénico (Conard y Cols., 1972, Poller, 1978), arteriosclerosis y diabetes (Banerjee y Cols., 1974), infarto de miocardio - (O'Brien, 1974), CID (O'Brien, 1974; Rodeghiero y Barbui, 1978), enfermedades hepáticas (Ødegard y Abildgaard, 1978; Chan y Cols., 1978), oclusión arterial, traumatismos múltiples, sepsis (Ødegard y Abildgaard 1978), enfermos tratados con L-Asparaginasa (Connard y Cols., 1973) y síndrome nefrótico (Jandroj-Perrus y Cols., 1978; Kauffmann y Cols., 1978).

Muchas de estas situaciones están incluidas en las que se consideran como predisponentes para padecer enfermedad tromboembólica; sin embargo, es difícil establecer si es la disminución de AT-III o la propia enfermedad la que condiciona el riesgo de trombosis.

En el caso de TVP o EP y presencia de AT-III disminuída es difícil valorar si la disminución de la AT-III es causa o consecuencia del proceso trombótico, ya que una baja tasa de AT-III puede ser el resultado de la activación del mecanismo de la coagulación (Innerfield, 1976).

Por otra parte, disminución fisiológica de AT-III ha sido - observada en recién nacidos (Ødegard y Abildgaard, 1978) alcanzando se los niveles del adulto a los 6 meses de edad; en la mitad del ciclo menstrual en la mujer con aumento de la misma en la menstruación

(Chan y Cols., 1979), así como disminución fisiológica con el aumento de la edad, sin que se haya encontrado relación entre esta disminución fisiológica y TVP.

- d) Inactivación hepática y "aclaramiento" de los factores de coagulación activados.-

Entre los mecanismos fisiológicos que protegen contra la trombosis, ha sido implicado la capacidad del hígado para inactivar y retirar de la circulación factores de la coagulación activados, así como la función de aclaramiento de complejos de fibrina por el SRE.

La perfusión de suero a través del hígado conduce a una disminución del poder trombogénico del mismo mediante el "aclaramiento" de factores activados; lo cuál pone de manifiesto el importante papel del hígado.

Por otra parte, el aumento del turnover del fibrinógeno en las enfermedades hepáticas y la normalización del mismo tras tratamiento con heparina, indica que el aumento de catabolismo de fibrinógeno en estas enfermedades es por formación de monómeros de fibrina a partir de fibrinógeno por la acción de la trombina.

Ello explica la frecuencia de CID en enfermos con hepatectomía subtotal y la producción de trombosis en enfermos hepáticos tratados con infusiones de factores II, VII, IX y X.

Una función de aclaramiento defectuosa puede, por tanto, predisponer a la trombosis (Hirsh y Gallus, 1977).

Por otra parte, se conoce como los CSMF y otros deriva-

dos del fibrinógeno son retirados de la circulación por el sistema retículo endotelial (SRE). También ha sido probado como el efecto trombogénico de la inyección intravenosa de trombina, endotoxina e inmunocomplejos, aumenta cuando se bloquea previamente el SRE, si bien, la significación clínica de la disfunción del SRE en la patogenia de la trombosis es incierta (Hirshy y Gallus, 1977). Disminución de la función del SRE ha sido descrita en el shock endotóxico.

En resumen, podemos decir que, si bien la generación de fibrina intravascular ha sido considerada como un factor importante en la etiología de la TVP, el hecho de que la TVP se produzca en estados de déficit factoriales parece indicar que no es necesario un patrón intacto de la coagulación para la producción de TVP clínica.

Por otra parte, parece más importante el estado de "activación factorial" que el aumento en la tasa de factores de la coagulación, debiendo tenerse en cuenta que muchas veces, el aumento factorial observado en situaciones de TVP no es más que el rango de actividad presente en individuos normales (Stewart, 1978).

En cuanto a la posibilidad de detectar actividad trombina en la circulación, es preciso tener en cuenta que ello no indica necesariamente que la activación de la coagulación haya sido el proceso iniciador de la trombosis (Davies y McNicol, 1978).

Respecto a los inhibidores, se ha demostrado la importancia del déficit congénito de AT-III en la etiología de la enfermedad tromboembólica. En los casos adquiridos, sin embargo, la relación no es tan clara y merece una valoración cautelosa.

En los mecanismos de "aclaramiento" factorial alterado, se desconocen las implicaciones clínicas, a excepción de la infusión de concentrados factoriales en enfermos con hepatopatía.

FIBRINOLISIS

1. - Fisiología .-

La fibrinólisis es el proceso por el cuál el organismo elimina los depósitos de fibrina (Astrup, 1956) por disolución enzimática de la misma (Müllertz, 1979).

El sistema fibrinolítico se compone de una serie de sustancias activadoras e inhibidoras. La proteína central es la plasmina, enzima proteolítico con centro activo serina que es capaz de hidrolizar uniones lisina-arginina. (figura 9).

Su papel fisiológico es la digestión de la fibrina, aunque también es capaz de degradar fibrinógeno, factor V, factor VIII y II fundamentalmente, sobre todo en estados patológicos.

Su proenzima es el plasminógeno, compuesto por una sola cadena polipeptídica, de Pm 92.000 y presente en el plasma en una concentración de 10-15mgr./100ml. Por la acción de los activadores del plasminógeno (y por la propia plasmina), éste se transforma en plasmina; esta reacción conlleva el paso de glu-plasminógeno a Lis-plasminógeno, la liberación de péptidos de la molécula y la conversión en una molécula de dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro, o plasmina (Davidson, 1977).

Activadores del plasminógeno .-

Se conocen dos sistemas de activadores del plasminógeno:

- a) Activadores extrínsecos: Estreptokinasa, Urokinasa y activador vascular del plasminógeno.

La Urokinasa se obtiene de orina humana, y otros activadores tisulares han sido también obtenidos, por ejemplo de células - de cáncer ovárico en cultivo tisular; el activador obtenido de ellas es análogo a la Urokinasa (Müllertz, 1979). Activador tisular se ha encontrado también en próstata y glándulas adrenales. El activador tisular es muy estable y su papel fisiológico podría estar en relación con la lisis de fibrina extravascular (Davidson, 1977).

El activador vascular es el máximo responsable de la actividad fibrinolítica del plasma. Se forma en las células endoteliales del árbol vascular y desde ellas se libera a la circulación. El mecanismo de liberación es desconocido, pero se sabe que las células endoteliales más jóvenes son más ricas en activador, y que éste se produce durante la diferenciación y maduración celular.

- b) Activadores intrínsecos: Dependientes del factor XII (proactivadores - 1 y 2) y un tercer activador independiente del factor XII (Stormorken, 1979). Se conocen dos proactivadores dependientes del factor XII, la precalicreina (factor Fletcher) y otro proactivador dependiente del factor XII, probablemente cofactor del factor XII. Datos a favor de que el factor XII o sus fragmentos pueden jugar un papel directo en la activación del plasminógeno (Goldsmith y Cols. 1977), hacen más complejo el problema de la activación intrínseca del plasminógeno.

Inhibidores fibrinolíticos. -

El sistema de activadores y enzimas proteolíticos de la

fibrinolisis tiene su contrapartida (o mecanismo de regulación) en los -
 inhibidores de la fibrinolisis: Sistema de antiproteinasas dirigidas con-
 tra el sistema fibrinolítico, así como contra productos activos de los -
 sistemas de la coagulación, Kininas y complemento. La mayoría tienen
 amplia especificidad de sustrato y son activas contra más de un siste-
 ma.

Los inhibidores del sistema fibrinolítico pueden actuar -
 inhibiendo a la plasmina (antiplasminas), o inhibiendo la activación del
 plasminógeno (inhibidores de la activación o antiactivadores):

a) Antiplasminas: Dos proteínas plasmáticas poseen la mayor actividad
 antiplasminica y son importantes fisiológicamente. Ellas son la re-
 cientemente descrita antiplasmina rápida (Gallimore, 1975, 1978; Co-
 llen y Wiman, 1978a, 1979) α_2 glicoproteína con Pm de 65.000-70.000;
 la antiplasmina rápida reacciona con la cadena ligera de la plasmina
 formando un complejo inactivo 1:1. También reacciona con tripsina y -
 muy lentamente con Urokinasa, así como con algunas otras enzimas -
 en sistemas purificados, pero su papel "in vivo" como inhibidor de -
 otras proteasas distintas a la plasmina, es poco importante. Esta anti-
 plasmina es capaz de inhibir también la fibrinolisis asociada con trans-
 formación oncogénica o neoplasia (Collen y Cols. 1977). Representa, -
 fisiológicamente, el mayor potencial antiplasminico del plasma.

La α_2 macroglobulina es la segunda antiplasmina impor-
 tante desde el punto de vista fisiológico. Su Pm es de 800.000. Puede
 reaccionar además con tripsina, trombina y Kalicreina entre otras, y
 el mecanismo hipotético de su acción parece debido a un ataque del en-
 zima proteolítico a la α_2 -macroglobulina, induciendo en esta última -

un cambio conformacional, de manera que el enzima queda atrapado en el interior de la α_2 macroglobulina (Davidson, 1977).

El papel fisiológico de la α_2 -macroglobulina sería neutralizar exceso de enzimas proteolíticos cuando los inhibidores primarios del sistema fibrinolítico, coagulación y otros sistemas plasmáticos están saturados (Müllertz, 1979).

Otras antiplasminas han sido caracterizadas en sistemas purificados. Estas son: La antitrombina III (α_2 -AT-III), que parece jugar un papel muy limitado en la inactivación de plasmina bajo condiciones fisiológicas y a niveles terapéuticos de heparina (Collen y Cols., - 1978; Semerano y Cols., 1978).

El inactivador de C_1 esterasa (Harpel, 1970; Schreiber y Cols. 1973; Brown, 1975); parte de la actividad fibrinolítica de la fracción de euglobulinas es resistente a este inhibidor, y parte sensible, la primera parece en relación con los activadores extrínsecos y la segunda con los intrínsecos (Kluft, 1978).

La α_1 antitripsina y el inhibidor inter- α -tripsina (Gallimore, 1975) presentan actividad antiplasmina en sistemas purificados. Su papel fisiológico como inhibidores de fibrinólisis parece poco importante, aunque se ha especulado que la α_1 antitripsina podría inactivar proteinasas en el territorio extravascular (Davidson, 1977).

Por último, las plaquetas y células mesoteliales contienen antiplasminas, pero estos inhibidores están poco definidos (Collen y Wiman, 1978b), entre ellas la recientemente caracterizada α_1 antitripsina localizada en gránulos densos y membrana plaquetaria, de in-

cierta función fisiológica (Bagdasarian y Colman, 1978).

b) Inhibidores de la activación del plasminógeno:

La identificación de dichos inhibidores es difícil por la presencia de antiplasminas y porque algunas antiplasminas pueden comportarse como antiactivadores.

Entre los inhibidores de la activación se encuentran la α_2 -globulina de Pm 75.000 identificada por Hedner (1973), que inhibe la activación del plasminógeno por UK y SK. También se ha dicho que el inhibidor de la activación del plasminógeno se liberaba durante la coagulación y tromboformación (Bennett, 1970; Bennett y Ogston, 1973). Hedner y Gallimore (1977) aislan dos moléculas de bajo Pm inhibidoras de la fibrinólisis, que no son antiplasminas y que emigran como α_2 -globulinas en la sangre humana.

Por otra parte, Loskutoff y Edginton (1977) detectan la existencia de un inhibidor de la fibrinólisis en células endoteliales vasculares en cultivo, células que, por otra parte, también sintetizaban activador, sugiriendo que la síntesis de ambos activador e inhibidor está coordinada.

El inhibidor de C_1 esterasa, principal inactivador del factor XII en el plasma humano, puede jugar un papel como inhibidor de la activación del plasminógeno, al interferir con la vía intrínseca de la activación (Collen y Wiman, 1978b), así como la antiplasmina rápida que puede inhibir también la activación del plasminógeno por inhibición lenta del activador (uroquinasa) y por interferencia con la unión del plasminógeno a la fibrina, disminuyendo la activación del plasminógeno fibrina-dependiente.

Por último, en cuanto al papel que juega el hígado en el "aclaramiento" del activador del plasminógeno, se conoce que la desaparición de la actividad "activador del plasminógeno" es más rápida "in vivo" que "in vitro". En enfermos cirróticos, la vida media del activador "in vivo" está alargada, pero "in vitro" es similar a la de sujetos normales, lo que sugiere que el hígado es un órgano importante en el "aclaramiento" del activador del plasminógeno y que el plasma inhibe progresivamente dicho activador (Collen y Wiman, 1978b).

2.- Alteraciones de la fibrinólisis y TVP. -

La valoración de la patología del sistema fibrinolítico es compleja, condicionado en parte por los aspectos todavía desconocidos de este sistema fisiológico.

Podría esperarse que el descenso de la capacidad fibrinolítica desembocase en trombosis y el aumento de la misma en clínica hemorrágica. Esto último parece claro en la CID, en que la fibrinólisis secundaria es capaz de degradar fibrinógeno, factor VIII, etc. La contribución de las antiplasminas permanecía desconocida, en cuanto a clínica hemorrágica se refiere, hasta las recientes descripciones de enfermedad hemorrágica asociada con déficit de α 1-antitripsina (Lewis y Cols., 1978) y deficiencia congénita de α 2-antiplasmina rápida. (Aoki y Cols. 1979).

En cuanto a disminución de la actividad fibrinolítica y TVP, ha sido descrito alargamiento del tiempo de lisis de euglobulinas en pacientes con TVP recurrente (Sudhakaran, 1971), así como aumento de inhibidor del activador titular (Astrup y Brakman, 1970), disminución de actividad fibrinolítica en las venas de las piernas determi-

nada histoquímicamente (Pandolfi y Cols., 1967) en enfermos con TVP; disminución de la respuesta fibrinolítica a la oclusión venosa asociada con hiperlipidemia y TVP (Andersen, 1976). También se ha descrito enfermedad tromboembólica familiar asociada a defecto de salida de activador vascular (Johansson y Cols., 1978) y anormalidad molecular hereditaria del plasminógeno con TVP recurrente (Aoki y Cols. 1978).

Se han descrito cambios en el sistema fibrinolítico: disminución de plasminógeno, disminución de la actividad fibrinolítica y aumento de actividad antifibrinolítica en relación con el postoperatorio (Ygge, 1970), así como descenso de la actividad fibrinolítica en el postoperatorio pero sin correlación con el desarrollo de TVP - investigada por Fibrinógeno radiactivo (Macintyre y Cols., 1976). - Acortamiento de la vida media del plasminógeno también ha sido descrito en la TVP (Harker y Slichter, 1974).

El alargamiento del tiempo de lisis del coágulo total se ha considerado como un ensayo válido para detectar enfermos con alto riesgo de desarrollar TVP en el postoperatorio (Comp y Cols., 1979), así como el valor predictivo del alargamiento del tiempo de lisis de euglobulinas en el desarrollo de TVP postoperatoria (Clayton y Cols. 1976).

La antiplasmina rápida también ha sido medida en pacientes con TVP en el momento agudo del episodio sin observarse modificación, aunque dicha antiplasmina se encontró elevada posteriormente en el curso de la enfermedad (Teger-Nilsson y Cols., 1978).

Aumento de antiplasmina rápida se ha detectado en el post-operatorio y puerperio (Teger - Nilsson y Cols., 1977).

Aumento de antiplasmina (medido por método caseinólítico) se ha encontrado también en el primer día del postoperatorio, aunque - sin mostrar diferencias significativas entre los enfermos que desarrollaron TVP y los que no la presentaron (Gallus y Cols., 1973).

V. FACTORES DE ALTO RIESGO O PREDISPONENTES PARA EL DESARROLLO DE TVP.

Existe evidencia epidemiológica de que gran número de enfermedades o situaciones clínicas se asocian con el desarrollo de TVP. El incremento de técnicas diagnósticas de la TVP y el estudio de dicha enfermedad, ha permitido detectar estas situaciones de "alto riesgo" que estudiaremos en este capítulo (tabla I).

CIRUGIA.

La alta incidencia de TVP en enfermos sometidos a cirugía, sobre todo abdominal, ha sido probada usando la técnica del fibrinógeno radioactivo (Flanc y Cols., 1968; Kakkar y Cols., 1970; Milne y Cols., 1971).

En la producción de la TVP están implicados mecanismos tales como la lesión endotelial, el estasis venoso producido por parálisis muscular de las extremidades inferiores durante la anestesia, la dilatación venosa inducida por drogas tales como Halotane y Petidina (Nicolaidis, 1975) y los cambios en los componentes sanguíneos durante el postoperatorio.

Enfermos con edad avanzada y obesos presentan más riesgos de TVP cuando se someten a intervenciones quirúrgicas; también los enfermos con historia previa de TVP, EP y venas varicosas (Kakkar y Cols., 1970), así como las mujeres que toman anticonceptivos orales (Sagar y Cols., 1976).

Por otra parte, Dormandy (1975) encuentra que aquellos enfermos que tienen aumento de viscosidad antes de la cirugía, presentan alta inci

dencia de TVP en el postoperatorio, aun en ausencia de otros factores - de riesgo conocidos.

Los traumatismos de miembros inferiores, especialmente la - fractura de cadera o pelvis, así como la cirugía ortopédica reparadora, se asocian con una alta incidencia de TVP y EP (Sevitt y Gallagher, 1959, 1961), considerándose el EP la mayor causa de muerte en enfermos con - fractura de cadera.

El conocimiento de estos factores de riesgo ha hecho posible el desarrollo de técnicas profilácticas físicas y con anticoagulantes, para - la prevención de la TVP postoperatoria.

ENFERMEDADES MEDICAS.

La incidencia de TVP en pacientes de clínica médica ha sido estudiada menos extensamente que en enfermos quirúrgicos, probablemente por constituir el primero un grupo más heterogeneo.

Sin embargo existen situaciones como el infarto de miocardio y la paraplejia, en las que la enfermedad tromboembólica es una complicación frecuente.

En el infarto de miocardio se ha considerado que el fallo en el - gasto cardíaco puede condicionar una disminución de la perfusión en los miembros inferiores. Dicha disminución de la perfusión produciría esta - sis venoso (Nicolaidis, 1975), y éste podría estar en relación con el desa - rrollo de TVP en estos enfermos.

Se conoce que la incidencia de TVP en enfermos con infarto de -

miocardio es mayor en los que están inmovilizados, particularmente en aquellos que tienen fallo cardíaco (Miller y Cols., 1976), y cómo la incidencia de TVP disminuye con la deambulaci3n precoz.

La inmovilidad, permanencia en cama largo tiempo y la obesidad fueron considerados inicialmente como factores de riesgo para el desarrollo de TVP (R3ssle, 1937; Gibbs, 1957), y aceptados en la actualidad (Mitchell, 1978).

Referente a la inmovilidad, es preciso considerar dos situaciones:

La primera estarí3 constituida por los enfermos que deben permanecer en cama largo tiempo, y aquellos que no pueden movilizar los miembros inferiores, pero que conservan la funci3n muscular de los mismos.

En ellos puede existir disminuci3n de la actividad muscular (disminuci3n o fallo relativo de la bomba perif3rica) y cierto grado de estasis venoso. Valorar cuanto influye esta inmovilidad en el desarrollo de TVP es conflictivo, ya que en estos enfermos se suman generalmente, otras situaciones patol3gicas que son las responsables de dicha inmovilidad y/o encamamiento, y que pueden participar tambi3n en la producci3n de TVP.

La segunda situaci3n es la instauraci3n de una hemiplejia o paraplejia. El caso m3s representativo es el ACVA. Estos enfermos presentan una inmovilidad absoluta del miembro o miembros afectados, con fallo total de los m3sculos responsables de bombear la columna venosa, y producci3n de estasis. Se han descrito algunas series haciendo referencia a este problema con criterios diagn3sticos de TVP basados en las manifes-

taciones clínicas.

Warlow y Cols. (1976a) encuentran TVP, diagnosticada por fibrinógeno radiactivo, en 40 de 76 enfermos con ACVA, y el factor de riesgo más importante es la inmovilidad absoluta. El desarrollo de TVP en esta serie, no guardó relación con la edad, obesidad, ni tiempo de permanencia en cama.

La paraplejia y hemiplejia debe considerarse como un factor de riesgo muy importante, ya que en estos enfermos se ha encontrado la mayor incidencia de TVP (53%), dentro de los pacientes de clínica médica.

Situaciones de conocido aumento de riesgo para padecer TVP en enfermos médicos son también la edad avanzada y la historia previa de tromboembolismo (Prescott y Cols., 1978).

Otro grupo de enfermedades en las que se ha reconocido asociación con TVP son las enfermedades malignas (Rawles y Cols., 1973); Mitchell, 1978), sobre todo los carcinomas de páncreas, pulmón y estómago.

La TVP puede ser la primera manifestación de un carcinoma, y los adenocarcinomas secretores de mucina son los que más se asocian con el desarrollo de TVP; es posible que estos tumores produzcan sustancias tromboplastinicas, y es de interés el que estos tumores secretores de mucina pueden asociarse con CID (Pitney, 1972b).

En enfermos con neoplasias se han descrito cambios en los sistemas de coagulación y fibrinólisis, tales como aumento de plaquetas, aumento de adhesividad plaquetaria, aumento de concentración de los factores I, II, V, VIII, IX y X (Rawles y Cols., 1973) y acortamiento del tiempo parcial de

tromboplastina activada (PTTA), que puede considerarse como un estado protrombótico.

Las infecciones graves, sobre todo por gérmenes Gram negativos, pueden asociarse a trombosis y CID, en relación a la entrada de endotoxina en la circulación (Wessler, 1975) y por lesión endotelial.

Otras enfermedades se asocian también con tromboembolismo (Pitney, 1972b); entre ellas, la colitis ulcerosa, en la que se ha considerado la situación de hipercoagulabilidad como probable responsable de la tendencia trombótica. El síndrome de Behçet, en el cuál, una cuarta parte de los enfermos padecen complicaciones trombóticas, sobre todo de grandes venas y frecuentemente en los lugares de punción venosa; en este síndrome se ha encontrado aumento de fibrinógeno, si bien es especulativo hacer responsable a este hallazgo de la tendencia a la trombosis.

En el lupus eritematoso diseminado se ha descrito presencia de enfermedad tromboembólica en un 12,2% de 114 enfermos estudiados a lo largo de toda su vida. El reconocimiento de esta asociación tiene interés dado que la clínica que puede presentarse por E.P. es similar a la producida por pleuritis asociada a lupus eritematoso diseminado. Por otra parte, se han encontrado alteraciones analíticas en estos enfermos (Angles-Cano y Cols., 1979), tales como el aumento de factor VIII: FW y disminución o ausencia de liberación de activador vascular después de oclusión venosa. Como ambas proteínas se sintetizan en el endotelio, se ha pensado que su alteración se produzca por inmunocomplejos, y que ello pueda estar en relación con la tendencia a la trombosis.

En la homocistinuria, son comunes los episodios trombóticos, -

tanto arteriales como venosos, y estos pueden ser causa de muerte. Un hecho patológico importante es la degeneración de fibras elásticas arteriales y desarrollo de arteriosclerosis prematura (Pitney, 1972, b). En estos enfermos se ha descrito disminución en la supervivencia de plaquetas, así como acortamiento de la vida media del plasminógeno (Harker y Cols. 1972), corrigiéndose el acortamiento de la vida media plaquetaria cuando fueron tratados con dipiridamol. Experimentalmente se ha mostrado cómo la supervivencia plaquetaria está en relación inversa a los niveles de homocistina, y los cambios producidos en las paredes vasculares pueden ser producidos por la misma, induciendo tromboembolismo plaquetario con consumo selectivo de plaquetas.

Otras enfermedades descritas asociadas con riesgo de trombo-
sis son la diabetes y la hiperlipoproteinemia (Rawles y Cols., 1973).

Por otra parte, e independientemente del tipo de enfermedad, se han implicado alteraciones de la coagulación, como el acortamiento - del PTTA como un factor de riesgo para el desarrollo de TVP (Mc Kenna y Cols., 1977).

Entre las enfermedades de la sangre, la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es de las que más frecuentemente se asocia a tromboembolismo y la trombosis es una de las principales causas de muerte - inmediata. Se ha pensado que en esta enfermedad, la hemólisis intravascular puede ser fuente de liberación de tromboplastina a partir de los hematíes lisados, y provocar un estado de hipercoagulabilidad (Pitney, 1972 b).

En la HPN se ha descrito aumento en la concentración de los fac

tores II, VII y VIII, sobre todo durante las crisis.

En la anemia de células falciformes, la trombosis ocurre en los pequeños vasos, y como consecuencia se producen infartos en órganos como riñón, bazo y hueso. La trombosis venosa puede asociarse también; en esta enfermedad se ha encontrado alteración de la viscosidad y - ello puede contribuir a enlentecimiento de la circulación (Dormandy, 1975).

Trombosis venosa y E.P. se ha encontrado también en enfermos con anemia hemolítica inmune, y de ellos parecen tener más riesgo los pacientes de edad avanzada tratados con altas dosis de corticoides (Pitney, 1972b).

La enfermedad tromboembólica es también una complicación - importante de la policitemia vera, habiéndose encontrado un 19% de enfermos que padecen TVP a lo largo de su enfermedad. La muerte por - EP no es infrecuente. La policitemia vera es la causa más frecuente de - de las conocidas del síndrome de Budd Chiari según Parker, 1959 (Pitney, 1972b). Enfermedad vascular (arterial y/o venosa) se ha encontrado en un 30% de enfermos con policitemia vera. Una causa de muerte importante en esta enfermedad es también la oclusión arterial.

El aumento de la viscosidad de la sangre ha sido implicado en el desarrollo de trombosis en la policitemia vera (Rawles y Cols., 1973), particularmente en enfermos deshidratados (Pitney, 1972, b), así como - el aumento de plaquetas.

Por otra parte, es conocido que las complicaciones trombóticas son comunes en los desórdenes mieloproliferativos (Weinfeld y Cols., 1975).

Wu (1978) encuentra 7 complicaciones trombóticas en 28 enfermos con trombocitosis secundaria a síndrome mieloproliferativo y ninguna en 11 con trombocitosis reactiva, relacionando la presencia de crisis isquémicas con la hiperagregabilidad plaquetaria encontrada en los primeros.

Tendencia a la trombosis se ha encontrado también en el mielo ma múltiple, así como en enfermos esplenectomizados, particularmente en los que presentan trombocitosis secundaria persistente, y esta se encuentra más frecuentemente en enfermos que presentan anemia persistente después de la esplenectomía, como en los casos de anemia hemolítica no esferocítica, mielofibrosis, talasemia, etc. (Pitney, 1972 b).

LESION VENOSA LOCAL

La inyección de sustancias irritantes por vía endovenosa puede causar trombosis, así como las cánulas intravenosas, éstas por traumatismo del endotelio vascular, particularmente si existe infección sobreañadida de la cánula. Weinberg y Pasternak (1978) describen un caso de trombosis axilar y subclavia con embolismo pulmonar séptico, en un varón de 33 años adicto a la heroína.

EMBARAZO Y PUERPERIO

Es conocido el riesgo de TVP en la gestación y puerperio. Sin embargo, en algunas series se incluyen tromboflebitis superficiales y profundas, lo que resta valor a las mismas y al conocimiento de la verdadera incidencia de la enfermedad. La trombosis venosa es más frecuente en mujeres mayores, multíparas y obesas (Pitney, 1972b), y la trombosis en la gestación es más frecuente en el tercer trimestre, aunque puede ocurrir precozmente, sobre todo en embarazadas con historia previa

o familiar de trombosis.

La trombosis en el puerperio es más frecuente que en el embarazo, y la incidencia aumenta cuando se suprime la lactancia con estrógenos (Vessey y Mann, 1978).

Una rara complicación es la trombosis venosa cerebral, que presenta una mortalidad del 33%.

Se ha descrito y estudiado exhaustivamente el estado de hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis en la gestación, sobre todo, en el tercer trimestre. Esta situación puede ser una protección fisiológica para el momento del parto (Pitney, 1972 b), pero no hay clara evidencia - de su papel como predisponente a la trombosis.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Existe evidencia epidemiológica de que el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de TVP y E.P., así como la frecuencia de - episodios trombóticos arteriales (Vessey y Mann, 1978).

El riesgo de enfermedad tromboembólica aparece en relación con el contenido estrogénico de dichos anticonceptivos, según estudios epidemiológicos y la observación clínica del aumento de incidencia de TVP - cuando se utilizan estrógenos para suprimir la lactancia y en el tratamiento del carcinoma de próstata (Poller, 1978). Se conoce también como el - tratamiento con anticonceptivos aumenta la incidencia de TVP postoperatoria (Sagar y Cols. 1976).

Este problema ha sido revisado recientemente por Poller (1978), fundamentalmente el aspecto de alteraciones en los parámetros de hemostasia primaria, coagulación y sistema fibrinolítico. Estos hallazgos han sido:

En los test globales de coagulación: aumento de actividad antiheparina, acortamiento del consumo de protrombina, acortamiento de PTTA, y del tiempo de protrombina.

En ensayos específicos se ha encontrado aumento de fibrinógeno, factor II, VII, VIII y IX, así como aumento del factor Xa y descenso de AT-III. En el sistema fibrinolítico, aumento de plasminógeno, antiplasminas y activadores del plasminógeno, y también detección de CSMF. Se ha descrito igualmente aumento de la cifra de plaquetas, disminución en la adhesión, aumento de agregación con ADP y trombina, aumento de FP_3 y movilidad electroforética de las plaquetas alterada.

Sin embargo es preciso tener en cuenta que la gran variedad de anticonceptivos utilizados, dosis y duración de los tratamientos complican la valoración de los datos analíticos obtenidos, siendo muchos de ellos contradictorios. Por otra parte, un estado de hipercoagulabilidad no indica necesariamente un estado pretrómbótico, como ya se expuso anteriormente.

Los anticonceptivos orales de alto contenido estrogénico determinan un riesgo importante de TVP, y no deben ser prescritos normalmente (Vessey y Mann, 1978). Sin embargo es preciso valorar críticamente la posibilidad diagnóstica de E.P. ante un caso dado, ya que el E.P. ha sido considerado como una enfermedad sobrediagnosticada en la actualidad sobre todo en mujeres previamente sanas que toman anticonceptivos (Robin 1977) con los posibles riesgos del tratamiento heparínico y anticoagulación oral a largo plazo (Husted y Andreasen, 1976; Porter y Jick, 1977).

FACTORES CONSTITUCIONALES, FAMILIARES Y SOCIALES.

La predisposición familiar a la TVP y EP no es frecuente. En algunos casos, esta predisposición ocurre como consecuencia de un déficit de AT-III, que como fué expuesto, representa alrededor de un 2% del tromboembolismo venoso (Rosemberg, 1975)

La anomalía se transmite como un carácter autosómico dominante.

En la actualidad, el desarrollo de técnicas para el estudio de inhibidores de la coagulación y fibrinólisis, ha posibilitado un mejor estudio de la enfermedad tromboembólica de carácter familiar, habiéndose descrito, además del déficit de AT-III, enfermedad tromboembólica causada o coincidente con defecto de salida de activador vascular del plasminógeno (Johansson y Cols., 1978) y anomalía molecular del plasminógeno (Aoki y Cols., 1978).

Por otra parte, se conoce la influencia de los grupos sanguíneos del sistema ABO sobre la trombosis venosa. Esta es más frecuente en personas del grupo A, en las cuáles la TVP y EP se presenta con más frecuencia de la esperada, particularmente en mujeres del grupo A que toman anticonceptivos orales y también durante la gestación y puerperio (Jick y Cols., 1969; Vessey, 1978). Las personas del grupo O parecen tener menor tendencia a la TVP.

La trombosis venosa recurrente se presenta, en ocasiones, asociada a enfermedades malignas, sistémicas y hematológicas ya citadas. Por el contrario, en algunas ocasiones no se encuentra enfermedad subyacente ni alteración en los parámetros de coagulación y fibrinólisis señalados anteriormente, considerándose idiopática; en algunos casos se ha en-

contrado alteraciones en la función plaquetaria, de dudosa significación en la etiología de la TVP. El mayor problema en estos enfermos es el desarrollo de hipertensión pulmonar si los episodios tromboembólicos no se previenen con anticoagulación y/o quirúrgicamente (Pitney, 1972b).

Determinadas profesiones o hábitos sedentarios pueden entrañar riesgo de TVP, por ejemplo en los conductores de automóviles que adoptan posturas forzadas.

El estasis venoso y lesión del endotelio vascular que puede producirse por angulación de vasos en determinadas posturas, pueden ser causas probables.

Por otra parte, se ha observado que el hábito de fumar cigarrillos no parece influenciar el desarrollo de TVP en mujeres, tomen o no anticonceptivos orales (Vessey, 1978) y se ha encontrado que el aumento de la cantidad de cigarrillos fumados se asocia con una incidencia reducida de TVP diagnosticada por fibrinógeno radiactivo en una serie de 300 enfermos médicos y 201 quirúrgicos (Prescott y Cols., 1978):

Este hallazgo ha sido observado también en relación al desarrollo de TVP en enfermos fumadores con infarto de miocardio, sin embargo, merece una valoración cautelosa en espera de nuevos estudios.

VI. LOCALIZACIONES DE LA TVP. PATOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

LOCALIZACIONES DE LA TVP.

Como se expuso en anteriores capítulos, los estudios anatómopatológicos, flebográficos y con fibrinógeno radiactivo son contradictorios en cuanto a cuál es el lugar de origen de la TVP más frecuente, y en cuanto a su progresión:

Recordemos que Rössle (1937) encuentra un 27,1% de incidencia de trombosis en las venas de la pantorrilla en su material necropsi-
co, y en 38 casos de 324 enfermos, trombosis concomitante en las venas de la pantorrilla y muslo. Gibbs (1957) encuentra trombos en las venas de los miembros inferiores en 149 de 253 necropsias de enfermos comprendidos entre 18 y 89 años. La mayor incidencia de trombos fué encontrada en las venas de las piernas, particularmente en las venas intramusculares de los músculos soleos.

En 63 casos (25% del total) encuentra trombo en las venas del muslo, 60 de ellos en las venas femorales; en 31 de los casos la trombosis fué bilateral, y en 29 unilateral (20 en la derecha y 9 en la izquierda). La trombosis aparece localizada en las venas del muslo en 35 miembros inferiores, mientras que en los 56 restantes, el trombo continuaba hasta las venas de la pantorrilla. En 30 de 35 piernas también se encontró trombo en las venas de la pantorrilla, pero separado anatómicamente del trombo de las venas del muslo. Para Gibbs, la trombosis puede producirse en dos lugares separados anatómicamente: las piernas y el muslo. La TVP en el muslo tiene lugar en el 10% de los casos de TVP

solea, y puede producirse por propagación de un trombo de las venas de las piernas, o por trombosis primaria de las venas del muslo.

Gibbs describe también en su material necropsico, 15 casos de TVP iliofemoral e iliacava, asociados a enfermedades malignas, - largo tiempo de permanencia en cama y a lesiones pélvicas que producían presión sobre las venas ilíacas.

Por otra parte, Mavrx y Galloway (1969), en estudios operativos y flebográficos, solo encuentran 24 de 252 casos de trombosis iliofemoral en los que la distribución del trombo sugiera propagación del mismo desde venas periféricas a segmentos más proximales. Estos autores también encuentran que la trombosis del segmento iliofemoral es más frecuente en el lado izquierdo que en el derecho, con un cociente - 3:1 a favor del lado izquierdo. La explicación de este hecho sería por las relaciones anatómicas de la arteria ilíaca común derecha con la vena ilíaca común izquierda, y también con anomalías en la estructura y trayectoria de dicha vena.

Sevitt y Gallagher (1961) encuentran una alta incidencia de trombosis venosa en enfermos que murieron con fractura de cadera y quemados; en dos tercios de los casos, la trombosis no se sospechaba clínicamente. Estos estudios muestran que el trombo se origina frecuentemente en los remansos valvulares de las grandes venas, y también, que cuando las venas del muslo y de la pierna están afectadas, el trombo no tiene continuidad generalmente, existiendo poca evidencia de que pueda propagarse desde los segmentos periféricos.

81 de 125 casos necropsicos en los que no se detectó E.P, presentaban TVP. Esta fué más frecuente en la pantorrilla (74% de los 81 -

casos y 64% de las piernas examinadas), seguida de las venas pélvicas y del muslo (70% de los casos y 49% de las piernas examinadas), y menos frecuente en vena poplítea (37% de los casos y 23% de las piernas examinadas). La TVP fué más frecuente en el miembro izquierdo que en el derecho (89% de los casos y 74% respectivamente).

La frecuencia de TVP con una sola localización fué: 28% de 162 piernas en venas de la pantorrilla y 17% en el segmento iliofemoral; la trombosis aislada de venas popliteas, no se detectó. La combinación más frecuente fué: venas de la pantorrilla, poplítea e iliofemoral (18% de las piernas).

Mc Lachlin y Paterson (1951) obtienen una incidencia de TVP de 34% en 100 necropsias de enfermos mayores de 40 años, no seleccionados. De ellos, 56% tenían E.P. (19% del total de la serie). En todos los casos de EP se encontró TVP en las venas de la pelvis o extremidades inferiores. En 19 de los 34 casos de TVP fué hallado más de un trombo, y en 15, existía trombosis bilateral. De los 19 casos de TVP unilateral, 14 eran izquierdos y solo 5 derechos. El lugar más frecuente de localización de los trombos fueron las grandes venas del muslo y pélvicas (73% de los trombos encontrados).

La incidencia de TVP en las venas de la pantorrilla es de un 30-40% en los enfermos operados (Flanc y Cols., 1968; Negus y Cols., 1968) usando la técnica del fibrinógeno radiactivo.

Warlow y Cols. (1976a) detectan con esta técnica una incidencia de TVP del 56% en 76 enfermos con ACVA; la localización de la trombosis fué más frecuente en las venas de la pantorrilla. En 7 enfermos en-

contraron más de dos áreas de positividad al fibrinógeno radiactivo, separadas por zonas negativas a dicho fibrinógeno, lo que indicaría que la trombosis puede originarse en varios lugares independientes del sistema venoso de las piernas.

Walker (1972) utilizando la flebografía y fibrinógeno radiactivo, encuentra 39 casos de trombosis en 86 enfermos diagnosticados de E.P. por scanner con macroagregados de albúmina-¹³¹I.

De los 39 casos de TVP detectados, la flebografía mostró TVP en el segmento de iliofemoral en 31 (solo 3 fueron positivos al fibrinógeno) y la técnica del fibrinógeno radiactivo 8 casos de positividad en segmentos periféricos, que fueron negativos en la flebografía.

Con la técnica del fibrinógeno radiactivo se ha podido comprobar cómo los trombos detectados en las venas de la pantorrilla pueden propagarse y embolizar (Kakkar y Cols., 1969).

Una localización infrecuente de trombos es el sistema venoso profundo de las extremidades superiores. La trombosis primaria de las venas subclavia y axilar representa 1 ó 2 casos por cada 100 de trombosis venosa en los miembros inferiores (Swinton y Cols., 1968). Esta trombosis se denomina primaria, para distinguirla de la trombosis de la misma localización, pero secundaria a lesiones directas sobre el área, tales como fractura de clavícula, costillas y húmero, así como de la trombosis subclavia y axilar secundaria a tumores, infecciones u otra patología torácica que justifique la presencia del trombo en este territorio (Pitney, 1972, c).

La trombosis primaria de las venas subclavia y axilar es 2-3 veces más frecuente en el brazo derecho que en el izquierdo y en un 2%

de los casos existe afectación bilateral o afectación del lado contralateral después de un tiempo de evolución del proceso (Swinton y Cols., - 1968).

Las implicaciones más importantes de esta localización son el riesgo de E.P y el desarrollo de síndrome postrombótico con dolor y sensación de malestar en el miembro, que aparece en casi todos los casos (Pitney, 1972c). Otros datos de interés son que el proceso afecta preferentemente a varones con edad media de 24 años.

PATOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

Las situaciones patológicas que condiciona la TVP guardan estrecha relación con la historia natural del proceso. Las complicaciones o secuelas más importantes de la TVP son el EP y el síndrome postrombótico.

El gran problema del estudio de la historia natural de la enfermedad tromboembólica es la falta de expresividad clínica de esta enfermedad en muchos casos.

Así, es conocido como un 50% de los enfermos que mueren por EP masivo, no tuvieron sintomatología previa de TVP. Es por ello que ha sido preciso el desarrollo de técnicas que sean capaces de detectar la presencia de trombos venosos en ausencia de sintomatología.

Ya se han comentado ampliamente las discrepancias de los estudios anatomopatológicos, quirúrgicos y los hallazgos con la técnica del fibrinógeno radiactivo. Así, parece lógico admitir tanto la propagación del trombo venoso desde las venas de la pantorrilla a segmentos más proxima

les, como la formación de trombos en varios lugares independientes.

Kakkar y Cols. (1969) observan, con la técnica del fibrinógeno radiactivo, la evolución de la trombosis venosa postoperatoria.

Así, de los trombos detectados en la pantorrilla (un 50% de ellos cursan sin manifestaciones clínicas), un 30% se lisan en las 72 horas siguientes a su formación, el 45% de estos trombos se organizan y permanecen localizados, y un 25% pueden propagarse a las venas popliteas y femorales, resultando potencialmente embógenos. La lisis de trombos localizados en venas popliteas y femorales parece menos frecuente (Pitney, 1972b), sin embargo ha sido demostrado por estudios flebográficos que tanto los trombos de la pantorrilla como los de las grandes venas, pueden desaparecer completamente.

Kakkar (1972) refiere 248 casos de TVP diagnosticada por fibrinógeno radiactivo en 935 enfermos quirúrgicos. De los 248 casos, 225 presentaban trombosis en las venas de la pantorrilla. De ellos, 56 se propagaron, y 9 de los últimos fueron causa de E.P.. De otro lado, de los 687 enfermos en los que no se detectó TVP por fibrinógeno radiactivo, ninguno tuvo EP.

Walker (1972) estudia 86 enfermos con E.P. y sin signos clínicos de TVP. En 31 enfermos detectó TVP del segmento iliofemoral y en 8 TVP periférica. En 46 casos no descubrió fuente de émbolos; sin embargo, 8 de estos 46 casos mostraron TVP iliofemoral posteriormente, y los 8 casos embolizaron.

Warlow y Cols. (1976b) encuentran 40 pacientes con TVP en una serie de 76 casos. La historia natural del proceso pudo seguirse, ya que la terapéutica con anticoagulante estaba controvertida por el diagnós

tico de ACVA que presentaban los enfermos. De los 76 enfermos, 7 presentaron E.P. vista en la necropsia o diagnosticada inequívocamente an temorten y 5 enfermos tuvieron EP probable (diagnosticado clínica y ra diológicamente). De los 12 enfermos con E.P., 11 habían sido diag nosticados previamente de TVP mediante el uso de fibrinógeno radiactivo; es decir, de 40 enfermos con TVP por fibrinógeno radiactivo, 11 desa rrollaron EP.

Para Hirsh y Cols. (1974), los pacientes diagnosticados de TVP con fibrinógeno radiactivo presentan un riesgo 15 veces mayor de padecer E.P. que aquellos que fueron negativos a dicha exploración.

Aunque el EP es la complicación más importante de la TVP, ya que puede ser mortal, el síndrome postrombótico es la secuela más frecuente de la TVP, constituyendo un problema clínico y de diagnóstico diferencial con la TVP recurrente.

Los trombos que se organizan en las venas de la pantorrilla pueden no producir síntomas permanentes, si la circulación colateral es adecuada para el retorno venoso; los vasos ocluidos pueden, asímismo, recanalizarse. Sin embargo, si las venas perforantes se trombosan, - pueden aparecer signos y síntomas permanentes, lo que se conoce como síndrome postrombótico. Por otra parte, la organización y recanaliza ción de trombos localizados en las venas iliofemorales, produce otra - forma de síndrome postrombótico.

Un esquema de la circulación venosa de los miembros inferio res se muestra en la figura 10.

Las venas tibial anterior y tibial posterior forman juntas la

vena poplitea; ésta atraviesa el orificio adductor hacia el muslo, y a partir de este lugar, se llama vena femoral superficial. Después de la desembocadura de la femoral profunda en la femoral superficial, ésta recibe el nombre de femoral común, la cuál recibe la vena safena larga antes de pasar al interior de la pelvis como vena ilíaca externa. Las válvulas son numerosas en las venas tibiales, existiendo pocas en la femoral y, generalmente, ninguna en la ilíaca. Las válvulas dirigen la sangre hacia la vena cava.

Un extenso estudio anatomopatológico de las venas de las extremidades inferiores es el de Mavor y Galloway (1967); estos autores llaman la atención sobre la importancia de las comunicaciones entre las venas poplíteas y femoral profunda.

Por otra parte, las venas tibiales están encerradas, junto con los músculos de la pantorrilla, en una fásica rígida. Los sáculos venosos de los músculos de la pantorrilla drenan a las venas tibiales, y estas reciben también la sangre procedente de la piel y tejidos subcutáneos, por medio de las venas perforantes, las cuáles tienen válvulas para impulsar la sangre venosa y prevenir el reflujo de sangre a la piel y tejido subcutáneo cuando los músculos de la pierna se contraen.

Existen también pequeñas anastomosis entre las venas perforantes y la vena safena.

Mavor y Galloway (1967) distinguen dos tipos de síndrome posttrombótico, según el proceso trombótico afecte el segmento venoso superior o inferior. La división en estos dos segmentos está determinada por la desembocadura de vena femoral profunda:

Cuando la TVP está limitada al segmento venoso inferior, la

circulación colateral es adecuada, generalmente, y suficiente para un buen retorno venoso. El síndrome posttrombótico se presentaría si las venas perforantes se afectan por la trombosis, aún en el caso de que se recanalicen (Pitney, 1972b); ello es debido a que sus válvulas quedan lesionadas permanentemente, siendo incompetentes. Las venas perforantes se dilatan, quedando comprometida la nutrición de la piel y tejido subcutáneo. Como consecuencia de la lesión de las venas perforantes, puede aparecer induración y pigmentación del miembro, así como ulceraciones; la vena safena puede dilatarse y aparecer varicosa.

Cuando la TVP se localiza en el segmento venoso superior, la situación es diferente, ya que en la mayoría de los casos, la circulación colateral es inadecuada. En este caso, la secuela del síndrome posttrombótico se presenta casi invariablemente, existiendo dilatación y varicosidades de la vena safena larga y sus tributarias así como sensación de pesadez e hinchazón de pierna y muslo si no se logra la resolución del trombo e integridad del segmento iliofemoral.

Si a la trombosis del segmento iliofemoral se añade incompetencia de las válvulas de las venas perforantes, la sintomatología clínica puede ser muy considerable.

Además del problema clínico que plantea el síndrome posttrombótico, es preciso tener en cuenta que éste puede cursar con períodos de exacerbación de la sintomatología, que pueden confundirse con nuevos episodios de TVP. En estos casos es preciso utilizar técnicas diagnósticas de certeza, como el fibrinógeno radiactivo, la flebografía isotópica o flebografía convencional para precisar el diagnóstico y no someter al enfermo a riesgos terapéuticos innecesarios.

VII. DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

DIAGNOSTICO CLINICO

Por desgracia, el reconocimiento de la TVP por los signos y síntomas recogidos de la anamnesis y exploración física, es inexacto.

Así, solamente presentan signos clínicos de TVP un 50% de enfermos que la padecen en el postoperatorio (Kakkar, 1969) y por otra parte, el diagnóstico clínico puede ser falsamente positivo en un 25% de enfermos sometidos a cirugía (Lambie y Cols., 1970). Richards y Cols. (1976) estudian 85 enfermos sospechosos de TVP y EP, y encuentran que un 25% de enfermos en los que no se demostró trombo en la flebografía, presentaban algún signo clínico de TVP.

Puesto que en enfermos postoperados, la TVP sucede de forma silente en un 50% de los casos, y en otros enfermos la presencia de signos clínicos no se correlaciona con la presencia de trombo venoso, Hume (1973) sugiere que el diagnóstico de la TVP basado en la exploración clínica, puede ser en la misma cuantía correcto y equivocado.

Sin embargo, es necesario tener presente que estos estudios están realizados en población enferma, con más posibilidades de padecer TVP que la población sana. Por tanto estos datos no son asimilables a dicha población sana, ya que ello equivaldría a suponer que el 50% de las personas sanas tendrían trombosis en sus venas.

Por otra parte, la posibilidad de encontrar signos clínicos de TVP en enfermos que no la padecen, no invalida el valor de es-

tos signos clínicos, como veremos más adelante, ya que la suma de varios de ellos, coincide con el diagnóstico de TVP en un alto porcentaje.

Los síntomas y signos clínicos de la TVP pueden ser causados por la obstrucción venosa (hinchazón, tumefacción, aumento de temperatura, dilatación de venas superficiales y manchas azuladas en la piel en casos severos) y por respuesta "inflamatoria" alrededor del trombo, que resulta en dolor espontáneo y dolor a la palpación (Browse, 1969, 1978). Sin embargo, puede existir trombosis sin síntomas clínicos, cuando existen buenas colaterales y no hay cambios inflamatorios en la pared venosa.

Para Hall y Clark (1971) los signos clínicos más frecuentes de TVP son el dolor, induración y edema (TVP diagnosticada con Fibrinógeno radiactivo). El edema e induración a lo largo de la vena femoral, constituyen signos de TVP masiva para Flanc y Cols. (1968), y la induración, edema y aumento de la temperatura local, signos mayores.

Cuando están presentes dolor espontáneo, dolor a la presión y edema, existe un 80 % de posibilidades de diagnóstico correcto de TVP (Salzman, 1975).

Para Browse (1978), cuando existen signos de obstrucción venosa, hay un 80% de posibilidades de hacer un diagnóstico correcto de TVP. Sin embargo, los signos más frecuentes de obstrucción venosa son el dolor espontáneo y el dolor a la palpación, y estos signos son extremadamente imprecisos. Este autor señala que es más

importante recordar que 2/3 de los enfermos que padecen TVP no tienen síntomas.

Por otra parte, la presencia de signos clínicos no indica invariablemente que exista trombosis, por lo que parece más realista asumir que 1/3 de los enfermos hospitalizados tienen trombos - en sus venas profundas, independientemente de que tengan o no síntomas de TVP (Browse, 1969).

FLEBOGRAFIA.

El procedimiento diagnóstico más fiable para la TVP es la flebografía. Esta técnica ofrece un diagnóstico de certeza en el 90% de los casos (Browse, 1969), debiéndose el 10% restante a la dificultad que representa el relleno del territorio soleo. Según Nicolaidis y Cols. (1971), puede obtenerse un 100% de certeza en el diagnóstico de la TVP con dicha técnica, y 95% para Browse (1978).

La flebografía constituye, por otra parte, la técnica standard con la que se comparan el resto de técnicas utilizadas para el diagnóstico de la TVP.

Esta técnica ofrece información acerca de la edad, localización y extensión de trombo venoso, así como del grado de circulación colateral desarrollado.

Los falsos negativos de la flebografía obedecen, como ya se ha señalado, al defecto de relleno de algunas venas; las que más fallan en su relleno son las venas musculares de la pantorrilla, las tributarias de la vena profunda en el muslo y las tributarias de la vena ilíaca interna en la pelvis (Browse, 1978).

Falsos positivos para la flebografía pueden resultar de una mezcla inadecuada del contraste con la sangre que de apariencia de un defecto de repleción (si bien las imágenes serán variables de una a otra radiografía) o por fallo en el relleno venoso; cuando la falta de repleción es debida a trombosis, ésta puede reconocerse porque se asocia siempre a la presencia de venas colaterales.

Las desventajas de la flebografía son que esta técnica no es útil para el estudio de grandes grupos de población ya que requiere un equipo radiológico caro. Por otra parte, es una técnica cruenta, que produce dolor al enfermo y requiere tiempo para realizarla.

Las posibles complicaciones son: Tromboflebitis superficial en el lugar de la inyección del contraste (complicación relativamente frecuente), extravasación de contraste o flujo retrógrado a pequeñas venas del pie que puede lesionar la piel y causar gangrena superficial (complicación rara, menor de 0,1%), posibles reacciones alérgicas al contraste, y E.P. si bien este último es extremadamente raro (1 caso de 165, Richards y Cols., 1976).

En la actualidad, la flebitis química por la inyección del contraste puede evitarse por la dilución del mismo. Es aconsejable, por otra parte, que el enfermo ejercite vigorosamente las piernas para aclarar el medio de contraste de las venas profundas, para evitar el estasis del contraste y su potencial irritante para la pared venosa.

La flebografía constituye, pues, una técnica básica para

el diagnóstico de la TVP y planteamiento terapéutico de la misma. Resulta esencial si el enfermo presenta E.P. o signos clínicos de TVP - masiva, pero no está justificado su uso en cada paciente sospechoso - sobre la base de un diagnóstico clínico irrelevante (Browse, 1978), a menos que se hayan usado previamente otras técnicas de certeza y se plantee la conveniencia de un tratamiento agresivo.

La flebografía tampoco debe usarse como técnica screening o investigación, a menos que sea imprescindible el estudio de venas ilíacas y femorales.

FIBRINOGENO RADIOACTIVO.

El fundamento de la técnica consiste en la incorporación de fibrinógeno circulante a un trombo que se está formando o que se ha formado recientemente. Si se administra fibrinógeno radiactivo y éste se incorpora al trombo, podrá detectarse la radiactividad por contaje externo, y ser indicativa de trombosis.

Hobbs y Davies (1960) mostraron como el fibrinógeno-¹³¹I puede incorporarse a un trombo formado experimentalmente. Se conoce también cómo en condiciones experimentales la técnica del fibrinógeno radiactivo puede detectar un trombo dos horas después de su formación y en series clínicas, parece probable que pueda detectar el trombo que resulta de la coagulación de un volumen de plasma de 2cc (Becker, 1972).

La técnica del fibrinógeno radiactivo ha sido usada para el diagnóstico y screening de TVP en enfermos de alto riesgo (Atkins y Hawkins, 1965, 1968; Negus y Cols., 1968; Kakkar y Cols., 1970; Browse y Cols., 1971; Warlow y Ogston, 1973), en estudios de profilaxis de TVP y E.P. (Hume y Cols., 1973; Wood y Cols., 1974; Renney y Cols.

1976; Hume y Cols., 1977; Schöndorf y Hey, 1978), y probablemente - constituye la técnica más apropiada para seguir el curso de la TVP y su tratamiento (Kolisch, 1978), aunque no se ha establecido la frecuencia con que puede usarse en situaciones tales como la TVP recurrente, si bien pueden usarse dos o tres inyecciones de fibrinógeno radiactivo (Hirsh y Cols., 1974).

Las ventajas del fibrinógeno radiactivo son: El ser una - técnica incruenta, y de las técnicas incruentas, la que más directamente se relaciona con la formación y evolución del trombo venoso (Flute, 1977). Por otra parte, permite detectar trombos venosos en el territorio soleo (Kakkar, 1972; Negus, 1972). Esta técnica tiene también, entre las incruentas, el más alto porcentaje de correlación con la flebografía, representando del 84 al 93% (Flanc y Cols., 1968; Negus y Cols., 1968; Browse, 1969; Hirsh y Cols., 1974).

Algunos autores encuentran una menor correlación entre fibrinógeno radiactivo y flebografía: Mavor y Cols. (1972) estudia 72 enfermos con E.P. y 50 con oclusión venosa ilio-femoral, encontrando - que en los que padecían EP, la detección de trombos por fibrinógeno radiactivo fue negativa en 38 enfermos que mostraron trombo en la flebografía; en los enfermos que presentaban oclusión del segmento ilio-femoral, 34 fueron negativos para el fibrinógeno radiactivo, y positivos para la flebografía. Para Kakkar (1972), el grupo de enfermos que estudiaron Mavor y Cols., (1972) no es idóneo para aplicar la técnica del fibrinógeno radiactivo, ya que en el caso de E.P., si la inyección del fibrinógeno radiactivo es posterior a la embolización del trombo, éste no - tiene por qué detectarse, y en el caso de la oclusión iliofemoral, hay que tener en cuenta la limitación de la técnica del fibrinógeno radiacti

vo en el 1/3 superior del muslo (Flanc y Cols., 1968).

Sautter y Cols. (1979) encuentran falta de correlación entre los trombos detectados por fibrinógeno radiactivo y flebografía, y la inexactitud de la positividad o negatividad al fibrinógeno en la detección de trombos en la pantorrilla. Sin embargo, este estudio asume que una flebografía normal excluye un trombo, lo cuál representa un error, ya que las venas de la pantorrilla (fuente frecuente de trombos) no se visualizan muchas veces, como ya fué expuesto. Por otra parte, en dicho estudio, la flebografía no se realiza coincidiendo con el momento de la detección del trombo por fibrinógeno radiactivo, y ello representa un proceder inadecuado, ya que el trombo puede lisarse antes de hacer la exploración venográfica (Blaisdell, 1979).

Las desventajas de la técnica del fibrinógeno radiactivo están constituidas por las limitaciones de la misma, es decir, que no sirve para detectar trombos en el 1/3 superior del muslo ni en la zona pélvica (Flanc y Cols., 1968, Salzman, 1975, Browse, 1978; Hull e Hirsh, 1979) por la proximidad de la vejiga la cuál contiene, frecuentemente, orina radiactiva, y por la proximidad de grandes arterias y venas que producen un aumento en los contajes externos de radiactividad. Sin embargo, esta limitación no es importante en la mayoría de los enfermos, ya que el trombo rara vez está presente en estas regiones sin que exista trombosis concomitante en las venas de la pantorrilla, excepto en los pacientes que son sometidos a cirugía de cadera (Hull e Hirsh, 1979). Por otra parte, y aún en los enfermos con fractura de cadera, la técnica del fibrinógeno radiactivo puede utilizarse para detectar trombos en la pantorrilla, pues generalmente hay TVP coincidente en este lugar,

como ha sido mostrado por Morris y Mitchell (1977) en un estudio comparativo entre hallazgos con fibrinógeno radiactivo y datos necrópsicos de los enfermos que murieron durante la exploración con fibrinógeno en un periodo de 7 días, finalizada la misma.

El uso del fibrinógeno radiactivo está contraindicado en la gestación y en la lactancia, ya que el I^{125} atraviesa la placenta y puede entrar en la circulación fetal, y por otra parte puede aparecer radiactividad en la leche (Hull e Hirsh, 1979). Así mismo, es preciso tener en cuenta la posibilidad de hipotiroidismo (Hume, 1973) si no se protege adecuadamente la glándula tiroides; en cualquier caso, el empleo de la técnica no es apropiado en enfermos jóvenes, a no ser que exista una indicación muy precisa. Obviamente, el fibrinógeno radiactivo no debe usarse tampoco en enfermos alérgicos al yodo.

Otro riesgo de la técnica, poco probable actualmente, es la hepatitis (Salzman, 1975; Flute, 1977).

Falsos positivos para el fibrinógeno radiactivo pueden producirse por presencia de edema o traumatismo (Browse, 1969), exudados inflamatorios, ulceraciones varicosas, artritis activa, heridas, tromboflebitis superficial (Browse y Cols., 1971), heridas quirúrgicas y hematomas (Salzman, 1975). Falsos negativos pueden encontrarse ante un trombo viejo o ante un trombo pequeño (Browse y Cols., 1971), si existe trombolisis espontánea (Becker, 1972) o embolización (Kakkar, 1972; Becker, 1972). También pueden encontrarse falsos negativos cuando la técnica es aplicada a pacientes heparinizados 24 horas antes de la inyección del fibrinógeno radiactivo (Moser y Cols., 1977).

OTRAS TECNICAS ISOTOPICAS

Flebografía isotópica: Consiste en inyectar un isótopo radiactivo en una vena periférica del pie y detectar la radiactividad en las piernas mediante una gammacámara, inmediatamente después de la inyección.

Si existe una vena ocluida, el isótopo quedará atrapado debajo de la vena bloqueada. el isótopo puede adherirse también a la superficie del trombo. Por cualquiera de los dos mecanismos, el trombo, de existir, puede detectarse.

Para este propósito se han usado macroagregados de albúmina marcados con I^{131} (Duffy y Cols., 1973) obteniéndose una correlación del 86% con la flebografía.

Otros isótopos se han utilizado también, experimentalmente, unidos a proteínas que pueden incorporarse a un trombo venoso, particularmente Urokinasa, estreptokinasa, plasminógeno, trombina, etc., marcados con yodo radiactivo (Flute, 1977). También se ha utilizado Urokinasa unida a Tecnecio -99 (Weir y Cols., 1976).

La flebografía isotópica ofrece la ventaja de combinar el examen de las piernas y del pulmón. Los inconvenientes son el costo del equipo y el tener que trasladar al enfermo al departamento de isótopos, por lo que no puede considerarse rutinario su uso.

Los falsos negativos son frecuentes cuando existen trombos pequeños que no obstruyen (Browse, 1978).

Se han hecho pocos estudios comparados con flebografía y en el momento actual la aceptación de la técnica debe ser cautelosa.

Plaquetas marcadas con Indio ¹¹¹: Trabajos experimentales en perros - usando plaquetas marcadas con Indio ¹¹¹ y usando la cámara de Anger, han permitido detectar trombos venosos en dichos animales; el trombo venoso contiene 20 - 50 veces más radiactividad que igual peso de sangre.

Estudios en enfermos con plaquetas marcadas con Indio ¹¹¹ muestran que esta técnica puede utilizarse para visualizar lesiones arteriales y trombos venosos, usando plaquetas autólogas (Davies y Welch, 1979). Esta técnica y otras usando plaquetas marcadas con otros isótopos, se encuentran en la actualidad bajo investigación, y su uso, aplicado a humanos, parece prometedor para el estudio y tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

ULTRASONIDOS (Doppler)

La técnica consiste en detectar, mediante ultrasonidos, - cambios en el flujo venoso o arterial. Los cambios en la velocidad del flujo modifican la frecuencia de la onda ultrasónica que se refleja desde los hematíes (efecto Doppler), y estos cambios pueden recogerse como un sonido audible y/o en un registro gráfico, mediante amplificación - electrónica de dichos sonidos (Strandness y Cols., 1967; Sigel y Cols., 1968; Evans y Cockett, 1969).

Así, dos cristales se aplican a la piel sobre el vaso que va a ser examinado, con un lubricante para establecer el contacto. Uno de los cristales actúa como fuente de ultrasonido y otro como receptor. Si se aprieta la pantorrilla, por debajo de los cristales, se recogerá - un aumento de flujo venoso y, por tanto, de sonido, ya que aumenta la velocidad de paso de la columna venosa. Si existe obstrucción venosa, se detectará ausencia de sonido.

Para Evans (1970) el grado de correlación entre esta técnica y otras (flebografía, isótopos y examen postmortem) es de 95% si se excluyen los trombos pequeños de la pantorrilla que no se detectan por ultrasonidos.

El grado de seguridad de esta técnica es de 80-100 % para detectar trombos en venas poplitea, femoral o ilíaca (Hull e Hirsh, 1979). Los falsos negativos a estos niveles se deben a trombos que no obstruyan la vena suficientemente y trombos no adherentes, que por otra parte, suelen ser trombos rojos frágiles y que embolizan con frecuencia (Browse, 1978). Falsos negativos pueden resultar también ante la presencia de grandes venas colaterales.

El fallo de los ultrasonidos para detectar el trombo no oclusivo a nivel del muslo, así como el no poder detectar trombos pequeños en la pantorrilla, (Negus, 1972), constituye la mayor desventaja de esta técnica, y su poca aplicación en estudios de screening de TVP.

Sin embargo, por ser una técnica sencilla, relativamente barata y con alto grado de seguridad en las venas del muslo, es útil para ser aplicada en los casos de sospecha clínica de obstrucción del segmento iliofemoral.

IMPEDANCIA ELECTRICA PLETISMOGRAFICA

La pletismografía está basada en la medida del volumen tisular. Ya que la sangre es un excelente conductor de la electricidad, la impedancia al paso de una corriente eléctrica a través de los tejidos varía según la cantidad de sangre circulante. Así, la medida de los cam-

bios de la impedancia eléctrica constituye una medida indirecta de los cambios de volumen sanguíneo (Wheler y Cols., 1971).

La inspiración profunda causa un aumento de la presión y volumen venoso en las piernas, probablemente como resultado de - obstrucción del flujo a través de la vena cava inferior por debajo del diafragma. Esta obstrucción por la inspiración, puede resultar por una acción de "pellizcamiento" del diafragma o por una disminución de la presión en la vena cava superior y un aumento simultáneo de la presión intra-abdominal. En la espiración, el fenómeno es inverso, y el flujo, presión y volumen circulante en las piernas retornan a sus valores iniciales.

La amplitud en los cambios reseñados durante la respiración dependen de la permabilidad de las venas mayores, así como de la duración de la inspiración. Estos cambios pueden recogerse, por - otra parte, aplicando una corriente eléctrica.

Cuando existe una oclusión venosa, dichas fluctuaciones - respiratorias, y por tanto los cambios de volumen, son mínimos por de - bajo del lugar donde está el trombo (Johnston y Cols., 1974). Esta técnica de impedancia eléctrica ha sido modificada con la colocación de man - guitos de presión en el muslo, para obviar los problemas que pueden - presentarse por mala colaboración del enfermo en los movimientos res - piratorios.

La técnica es simple y no causa molestias al enfermo.

Wu y Cols. (1974) encuentran una correlación con la flebogra - fía del 50%, utilizando el método original. Para Johnston y Cols. (1974) - la correlación con la técnica modificada es del 53% en 70 miembros examinados, si bien la mayor parte de los fallos se obtuvieron en

detectar trombos en venas tibiales y territorio soleo. Moser y Cols. - (1977) encuentran una correlación total de esta técnica con la flebografía de un 61%. Richards y Cols. (1976), utilizando la impedancia eléctrica pletismográfica y los ultrasonidos detectan un 80% de TVP en enfermos sospechosos de la misma o de EP, en una proporción de 50-75% en muslo y vena poplítea y sólo del 39 al 65% en las venas de la pantorrilla.

La impedancia eléctrica pletismográfica tiene un grado de seguridad del 80 - 90% para detectar trombos en vena femoral común - e ilíaca (Browse, 1978), menos del 50% de seguridad en detectar trombos en la pantorrilla, y una total de falsos negativos del 25 al 35%.

Al igual que los ultrasonidos, esta técnica no detecta trombos que no produzcan una obstrucción importante del flujo venoso, siendo ésta y la falta de sensibilidad en detectar trombos en la pantorrilla, sus limitaciones más importantes.

TERMOGRAFIA

El aumento de temperatura en piernas con TVP es un dato común, y representa uno de los primeros signos clínicos de la misma - (Provan, 1965).

Dicho aumento de temperatura puede detectarse mediante una cámara infrarroja y constituye la base de la termografía (Cooke y Pilcher, 1973).

La cámara infrarroja produce un fotograma del calor irradiado de las piernas (estas deben estar descubiertas y elevadas 45°) - sobre un espejo reflector. Las áreas calientes del fotograma son más -

luminosas que las frías.

La técnica es cómoda para el enfermo y puede hacerse en la cama.

Cooke y Pilcher (1974) detectan 51 casos de TVP mediante termograffa, de 53 que fueron positivos mediante flebograffa. Gordon y Cols. (1977) encuentran un 92% de correlación entre esta técnica y la flebograffa, en pacientes médicos con diagnóstico de presunción de TVP o EP.

Falsos negativos pueden ocurrir con trombos en vena ilíaca o cava, que no sean obstructivos, y falsos positivos ante otras situaciones que produzcan aumento de temperatura, tales como artritis reumatoide, celulitis, tromboflebitis superficial, etc.

Una ventaja de esta técnica es que puede repetirse tantas veces como sea necesaria. Sin embargo, no ha sido muy usada, tal vez porque el equipo necesario es muy caro, lo cuál constituye la mayor desventaja de la termograffa.

DATOS ANALITICOS

Los test de coagulación, inhibidores de la coagulación, fibrinólisis etc., que han sido utilizados en el estudio de la TVP han sido expuestos en el capítulo de factores etiopatogénicos, dentro del apartado de hipercoagulabilidad.

El valor de estos datos para el diagnóstico de la TVP, es todavía impreciso en el momento actual, aún para aquellos test que en un principio parecían prometedores. La valoración de los mismos ofrece la dificultad adicional de las distintas técnicas utilizadas y diferentes lugares de procedencia.

Un resumen de los datos analíticos que han sido estudiados por su posible relación con la TVP se encuentra en la tabla II.

103 01

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 46 enfermos de clínica médica según la metodología siguiente:

I. SELECCION DE ENFERMOS

Para dicha selección se tuvieron presentes los criterios siguientes:

- 1) Enfermos mayores de 50 años
- 2) Enfermos con más de un 70% de tiempo en cama al día.
- 3) Enfermos obesos.
- 4) Enfermos con Neoplasias:
 - a) Con metástasis
 - b) Sin metástasis.
- 5) Enfermos con infecciones agudas
- 6) Pacientes con enfermedades vasculares:
 - a) Arteriales
 - b) Venosas (incluyendo antecedentes de trombosis venosa previa).
- 7) Enfermos diabéticos, con infecciones y/o alteraciones vasculares.
- 8) Enfermos sometidos a medicación intravenosa más de 48 horas - seguidas.
- 9) Ictus con parálisis persistente e inmovilización total de otra causa.
- 10) Enfermos que, aún no reuniendo los criterios de riesgo anteriores, tuvieran E.P. o "clínica sugestiva de TVP".

Para ser incluidos debían presentar un solo criterio mayor (4b, 9 ó 10), reunir dos o más de los tres primeros más otro, o bien dos o más de los restantes.

Los enfermos seleccionados, o bien sus familiares fueron informados del propósito del presente estudio, y obtenida su conformidad en todos los casos incluidos en el mismo.

II. OTROS REQUISITOS PARA LA INCLUSION EN EL ESTUDIO Y METODICA GENERAL A LO LARGO DEL MISMO.

1. Antes de incluir a un paciente en el estudio, se hizo anamnesis cuidadosa acerca de posible alergia al yodo u otras drogas, excluyéndose del mismo los enfermos con antecedentes alérgicos.

Si después de recibir una dosis de I_k oral aparecía la mínima manifestación alérgica, el enfermo era también sacado del protocolo.

2. Igualmente se excluyeron del estudio, aquellos enfermos que no podían alimentarse por vía oral y no tenían sonda nasogástrica, aquellos en los que estaban indicadas exploraciones tiroideas (Warlow y Cols., 1978), y los que presentaban hematomas, cicatrices en curación en las piernas, o habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas vasculares en las mismas (Negus y Cols., 1978).
3. Se procedió a la toma de sangre para determinaciones analíticas en cada enfermo, coincidiendo siempre con evidencia o no de trombosis, mediante exploración con Fibrinógeno radiactivo.

Si se detectaba trombosis con esta técnica, se hacía la extracción de sangre el mismo día.

Las muestras de sangre fueron extraídas con jeringa de plástico, en tubos igualmente de plástico, conteniendo citrato trisó-

dico al 3,8%, en proporción: 9 volúmenes de sangre y 1 de citrato, obteniéndose posteriormente plasma pobre, y procesándose las muestras el mismo día para las técnicas habituales de coagulación. para las determinaciones especiales (fibrinólisis e inhibidores de la coagulación), se utilizó plasma congelado a -20°C para su conservación.

4. En los pacientes que presentaron clínica sugestiva de TVP en el momento de ser incluidos en el protocolo, se realizaron tomas inmediatas de sangre para instaurar, seguidamente, tratamiento heparínico.

En los enfermos que presentaron clínica de probable E.P., se realizó RX de tórax, gasometría arterial, ECG, Gammagrafía pulmonar y toma de sangre para estudio analítico. Si la sospecha diagnóstica era confirmada se procedía a su tratamiento.

5. También se anotó el tratamiento general, tratamiento anticoagulante y transfusiones realizadas, para la valoración adecuada de los estudios analíticos, así como las exploraciones complementarias que se hicieron a estos enfermos, sobre todo isotópicas (se prescindía de ellas si era posible) por su probable interferencia con la técnica del fibrinógeno radiactivo.

III. DATOS CLINICOS

Fueron obtenidos de la exploración sistemática realizada a todos los enfermos durante 10 días, en días alternos. La exploración clínica estuvo dirigida a recoger los signos y síntomas siguientes:

- 1) Dolor espontáneo en ambas piernas.
- 2) Dolor a la palpación.
- 3) Signo de Homans (dolor a la dorsiflexión del pie).
- 4) Dolor a la presión sobre los músculos de la pantorrilla.

- 5) Dolor a la presión suave a ambos lados del tendón de Aquiles.
- 6) Alteraciones tróficas cutáneas.
- 7) Enrojecimiento.
- 8) Aumento de la circulación venosa superficial.
- 9) Aumento de temperatura local
- 10) Edema
- 11) Induración.
- 12) Perímetro de muslo y pierna, medido en el punto medio de ambos.
- 13) Fiebre.
- 14) Signos de isquemia: Frialdad y pulsos periféricos.

Todos estos datos se expresaron como presentes (+) o ausentes (-). Debido a que ninguno de los datos recogidos en la exploración tienen una suficiente correlación con la presencia de trombo en la flebografía, se consideró como "clínica sugestiva" de TVP la presencia de: dolor, induración y edema (Hall y Clark 1971 ; Browse, 1978), o bien la presencia de induración o edema más tres de los restantes.

IV. DETECCION DE TROMBOS VENOSOS CON FIBRINOGENO RADIOACTIVO

A todos los pacientes del presente estudio, excepto a uno, se les administró Fibrinógeno-Yodo-125 (F-I¹²⁵) suministrado por el Departamento de Isótopos del Hospital Clínico, y se realizaron los recuentos con un detector externo de radiactividad, Pitman Ltd., (figura, 11), - según el siguiente método:

1. Protección de la glándula tiroides: 150 mgr. de IK por vía oral, una - día antes de la inyección ya igual dosis los 21 días siguientes.
2. Inyección intravenosa de 100 microcurios de F-I¹²⁵ Amershan.

3. Ajustar Pitman al 100% sobre precordio una hora después de la inyección. (Kakkar y Cols., 1970).
4. Lectura sobre 8-10 puntos de muslo y pierna (figura 12) durante 10-15 segundos (Atkins y Hawkins, 1965; 1968), expresada en porcentajes sobre la lectura en precordio. Las lecturas se efectúan durante 10 días seguidos.
5. Valoración de los recuentos: Se interpreta como positiva la presencia de un aumento del 20% o más en un punto que persista al menos 24 horas (Flute, 1977), comparada con: a) La lectura sobre el mismo punto en días anteriores; b) la lectura sobre puntos adyacentes, y c) la lectura sobre el punto homólogo de la pierna opuesta.

V. FLEBOGRAFIA

Todos los enfermos que fueron positivos para el F-I¹²⁵ fueron sometidos a exploración flebográfica en el Servicio de Radiología vascular del Hospital Clínico. Se practicó flebografía ascendente situando manguitos de presión con objeto de rellenar el sistema venoso profundo.

En 3 enfermos con positividad para el F-I¹²⁵, no pudo realizarse dicha exploración por dificultades técnicas.

La flebografía se hizo en los enfermos mencionados - coincidiendo con el día de positividad al F-I¹²⁵.

En un enfermo, el diagnóstico de TVP se hizo únicamente por flebografía, ante la presencia de dolor, induración, edema y manchas azul-vinosas en la pierna afectada (muy sugestivo de obstrucción -

venosa) y la eventualidad de carecer de F-I¹²⁵ en ese momento.

La flebografía se interpretó como: a) positiva si se visualizaba claramente el trombo o existía un fallo persistente de relleno venoso, acompañado por presencia de venas colaterales; b) negativa si todo el sistema venoso profundo se visualizaba y era normal, y c) como "no excluyente de trombo", si con dicha exploración no lograba rellenarse todo el sistema venoso profundo de las piernas.

VI. DETERMINACIONES ANALITICAS

Con las muestras de sangre extraídas en los momentos indicados, se procedió a efectuar las siguientes determinaciones:

1. Recuento de plaquetas en cámara (Brecht y Cronkite, 1950).
 2. Dosificación de Fibrinógeno por el método ponderal (Gram, 1921) usando Trombina de Parke-Davis a la concentración de 5u/cc.
 3. Tiempo de Trombina (Biggs y McFarlane, 1962).
 4. Tiempo de Protrombina, usando como Tromboplastina un extracto salino de cerebro preparado en nuestro laboratorio (Biggs, 1972).
 5. Tiempo de Cefalina-Kaolin (PTTA) (Biggs, 1972).
 6. Factor V (Biggs, 1972).
 7. Tiempo de lisis de las Euglobulinas (Buckell, 1958).
 8. Productos de degradación del Fibrinógeno (PDF) (Merskey y Cols., - 1969).
 9. Plasminógeno por el método caseinólítico (Alkjaersing, 1959).
- Fundamento de la técnica. - Basado en la capacidad de la Estreptococina de transformar el Plasminógeno en Plasmina, y en la actividad

proteolítica de esta última sobre la caseína.

Reactivos. -

- Buffer Fosfato 0,1M a pH 7,4 o buffer Mickaelis a pH 7,35.
- Caseína (Hammarsten, Merck) 25 gr. en 500 ml. de buffer fosfatosalino 0,1 M a pH 7,4 (mezclar a partes iguales el buffer fosfato y ClNa al 0,9%). Calentar y hervir al baño maría durante 20 minutos hasta su disolución completa y agitar en agitador magnético. Para completar su disolución puede dejarse a 44° C toda la noche. Ajustar el pH a 7,4 con hidróxido sódico. Puede conservarse congelada a -20° C.
- Estreptokinasa (Behring), diluida a 2.000u/cc en buffer Mickaelis.
- ClH 1/6 N
- Na OH 1/6 N y 0,5 N.
- Ácido tricloroacético al 5 y al 10%.
- Folin ciacolteau, conservado a +4° C. Diluido al 1/3 en H₂O destilada.
- Tirosina, 36 mgr. en 900ml. de ClH 0,1N y 100ml. de Isopropanol.

Método

Poner en un tubo 0,5 ml. de plasma citratado, 0,5 ml de ClH 1,6N. dejar 15 minutos a temperatura ambiente, y añadir 0,5 ml de NaOH - 1/6N, 1ml de buffer Mickaelis, 0,5 ml de estreptokinasa y 2 ml. de caseína. Mezclar y poner en marcha el cronómetro. Incubar a 37° C.

A los 2 minutos, transferir 1ml del tubo de incubación a un tubo que contenga 1 ml de ácido tricloroacético al 10%. A los 62 minutos, transferir 1 ml. del tubo de incubación a un segundo tubo que contenga 1 ml. de ácido tricloroacético al 10%. Centrifugar los tubos (después de de-

jar decantar durante 30 minutos) a 3.000 rpm durante 10 minutos.

Se toman 0,5 ml. del sobrenadante después de centrifugar, y se le añaden: 2,5 ml. de Na OH 0,5N, 0,75 ml. de ácido tricloroacético al 5 % y 0,75 ml. de folin diluido.

Dejar 30 minutos a temperatura ambiente y leer en espectrofotómetro a 650 nm, usando como blanco la muestra obtenida de los 2 minutos de incubación.

Solución standard de tirosina. - Se prepara diluyendo la solución madre de tirosina de la forma siguiente:

	tirosina (ml)	H ₂ O destilado
I	0,5	0
II	0,375	0,125
III	0,25	0,25
IV	0,125	0,375
V	0	0,5

A cada tubo se le añade: 2,5 ml. de Na OH 0,5 N, 0,75 ml. de ácido tricloroacético al 5 %, 0,75 ml de folin. Dejar 30 minutos y leer a 650 nm en espectrofotómetro.

Cálculo. - A la dilución I de tirosina se le da arbitrariamente el valor de 4 unidades caseinolíticas de plasminógeno, a la II el valor 3 unidades de plasminógeno, etc.. Se construye una recta con las lecturas de las densidades ópticas en ordenadas y las unidades caseinolíticas en abscisas.

Los problemas se expresan en unidades caseinolíticas, refiriendo la lectura de la densidad óptica a la curva de tirosina.



10. Actividad antiplasminica total por método caseinolítico. (Crawford, 1976)

Fundamento de la técnica. - Se basa en la capacidad inhibidora del plasma sobre una cantidad de plasmina conocida que se aporta al sistema de ensayo. La plasmina no neutralizada por el plasma tiene actividad proteolítica sobre la caseína, pudiendo medirse la actividad antiplasminica de forma indirecta.

Reactivos. -

-Plasmina Kabi, viales de 25 u. caseinolíticas. Reconstituir cada vial con 2,5 cc de glicerol al 50% (en H₂O destilada).

El resto de reactivos utilizados en esta técnica pueden verse en la técnica de plasminógeno (método caseinolítico).

Método. -

1 ml. de plasmina (10 u. caseinolíticas/ml) se mezcla con 0,1 ml. de plasma en un tubo.

1 ml. de plasmina (10u. caseinolíticas/ml) se mezclan con 0,1 ml. de buffer fosfato, en un segundo tubo.

1 ml. de buffer fosfato se mezcla con 0,1 ml. de plasma en otro tubo.

Se incuban durante una hora a temperatura ambiente. Pasada la hora de incubación, se añade a cada tubo:

- 1,9 ml. de buffer fosfato y
- 2 ml. de caseína, incubándose los tubos a 37° C.

A los 2 minutos de incubación se transfiere 1 ml. del tubo de incubación a un tubo que contenga 1 ml. de ácido tricloroacético al 10%.

A los 32 minutos se transfiere 1ml. del tubo de incubación a un segundo tubo con 1 ml. de ácido tricloroacético al 10%.

Se dejan decantar 30 minutos y se centrifugan a 3.000 r p m durante 10 minutos.

Transferir 0,5 ml. del sobrenadante a un tubo, añadiéndole 2,5 ml. de Na OH 0,5M, 0,75 ml de ácido tricloroacético al 5% y 0,75 ml. de folin ciacoteau diluido.

Después de 30 minutos, leer en espectrofotómetro a 650 nm., usando como blanco el tubo de 2 minutos de incubación.

Cálculo. - La antiplasmina se calcula como la diferencia entre la lectura de plasmina más buffer y plasmina más plasma. Esta diferencia se lee en la curva de tirosina (igual que en la técnica del plasminógeno caseinolítico), para expresar los resultados en unidades caseinolíticas de antiplasmina.

La lectura de buffer y plasma debe aproximarse a cero.

11. Antiplasmina rápida por substratos cromogénicos (Teger-Nilsson y Cols., 1977; Friberger y Cols., 1978; Latallo y Cols., 1978).

Fundamento de la técnica. - Al incubar plasma con una cantidad conocida de plasmina, parte de esta última será neutralizada por la antiplasmina del plasma. Si el tiempo de incubación de la mezcla es muy breve (20 segundos en esta técnica), la neutralización de la plasmina se llevará a cabo fundamentalmente por la antiplasmina rápida (α_2 -globulina).

La plasmina residual, puesta en contacto con el substrato H-D-Val-Leu-Lys-p^{NA}, produce la liberación del grupo cromogénico p-Nitroanilina (P-NA). La cantidad de P-NA liberado será proporcional a la cantidad de plasmina residual, y por tanto a la antiplasmina del plasma. La liberación de p-NA produce un color que puede -

medirse espectrofotométricamente a 405 nm.

Las reacciones que se producen son:

1) Antiplasmina + Plasmina (en exceso y cantidad conocida)
 —————→ Antiplasmina-Plasmina + Plasmina (residual).

2) H - D - Val - Leu - Lys - pNA + H₂O $\xrightarrow{\text{Plasmina}}$
 —————→ H - D - Val - Leu - Lys - OH + p-NA

Material y reactivos. -

- Tubos de plástico desechables (7,5 x 1cm.).
- S - 2251 (Kabi - Fides), sustrato liofilizado, 19 mgr. que se reconstituye con 10 ml. de agua destilada estéril (concentración - 3,5 m M). La solución es estable durante 6 meses, conservada entre + 2 y + 8° C.
- Plasmina (Kabi). 3 u. caseinolíticas. Se reconstituye con 10 ml. de una mezcla a partes iguales de glicerol y ClH 2m H. La solución de plasmina es estable 1 mes entre + 2 y + 8° C. Esta solución debe ser mantenida a temperatura ambiente por lo menos - 1 hora antes de su uso.
- Tampón tris, 0,05 M, pH 7,4. (Kabi).
- Plasma normal (control): Utilizamos un pool de plasma obtenido de donantes sanos y conservado a -70° C.
- Acido acético al 50%.

Técnica. -

- a) Curva de valoración. - Diluir 0,5 ml. de plasma control con 1,9 de tampón Tris, pH 7,4.

.../...

A partir de esta dilución se confecciona una curva como sigue:

	Dilución inicial (ml.)	Tampón tris (ml.)
I	0	2,5
II	0,1	2,4
III	0,2	2,3
IV	0,3	2,2
V	0,4	2,1
VI	0,5	2

De cada uno de estos tubos de mezcla, se transfieren 0,6 cc a un tubo plástico y se incuba a 37° C durante 4 minutos.

Se añade 0,2 ml. de plasmina diluida. Mezclar e incubar a 37° C durante 20 segundos exactamente. Añadir 0,2 ml de S-2251 (a 37° C); mezclar e incubar a 37° C exactamente 120 segundos. Añadir 0,1 ml. de ácido acético al 50% mezclando inmediatamente.

El color generado se lee a 405 nm en un espectrofotómetro, antes de 4 horas de finalizada la reacción, con cubeta de 1 cm. de espesor. Como blanco para las lecturas puede usarse agua destilada si la bilirrubina del plasma es inferior a 6 mgr./100ml.

Los puntos de la curva I, II, III, IV, V y VI equivalen a una actividad antiplasmina rápida de 0,25, 50, 75, 100 y 125% respectivamente. La curva se representa en papel milimetrado, poniendo en abscisas el % de actividad, y en ordenadas la densidad óptica.

Debe confeccionarse una curva de valoración cada vez que se cambien los reactivos. Cuando se usen los mismos reactivos basta con verificar dos puntos de dicha curva.

b) Plasma problema: Diluir 0,1 ml. del plasma a testificar con 2,9 ml. de Tampón Tris pH 7,4. Transferir 0,6 ml. de esta dilución a un tubo de plástico e incubar a 37°C durante 4 minutos.

Añadir 0,2 ml. de la dilución de plasmina, mezclar e incubar a 37°C, exactamente durante 20 segundos. Añadir 0,2 ml. de S-2251 (a 37°C), mezclar e incubar a 37°C exactamente 120 segundos. Añadir 0,1 ml. de ácido acético al 50%; mezclar inmediatamente y leer en el espectrofotómetro a 405 nm, antes de 4 horas de finalizada la reacción.

El blanco se hará igual que el problema, pero sustituyendo la adición de plasmina y S-2251 por la de 0,4 ml. de H₂O destilada. Dicho blanco es obligado si la bilirrubina del plasma testificado es superior a 6 mgr./100ml.

Cálculo de los resultados. - Se efectuará llevando sobre la curva obtenida del pool de plasma control la lectura del problema.

12. Determinación de actividad anti Xa por método coagulativo (según técnica de Yin y Cols., 1973, modificada por Wessler, 1974).

Fundamento de la técnica. - Si se incuba plasma con factor Xa en cantidad conocida, parte de este factor Xa será neutralizado por la actividad anti Xa del plasma. El factor Xa residual será capaz de coagular un plasma libre de anticoagulantes (en presencia de fosfolípido y calcio), y el tiempo de coagulación será proporcional a la cantidad de factor Xa residual de la mezcla de incubación, y por tanto, a la actividad anti Xa del plasma analizado.

Reactivos. -

- Factor Xa (Sigma). Cada vial contiene 4 u. de factor Xa y 10 mgr. de seroalbúmina bovina/cc en buffer trizmal (liofilizado).

Reconstituir con 2 cc de agua destilada a $\pm 4^{\circ}$ C. Agitar y mantener en baño de hielo fundente. Se puede congelar el sobrante a -20° C, descongelando rápidamente a 37° C para su nuevo uso.

- Plasma CEF (Sigma). Cada vial contiene extracto de cefalina de cerebro de conejo en plasma bovino libre de anticoagulantes.

Reconstituir con 4 cc de agua destilada, previamente calentada a 37° C. Mantener a temperatura ambiente para su uso.

- Buffer Trismaleato 0,02 M a pH 7,5.
- Pool de plasma control, obtenido de donantes sanos, y conservado a -70° C.

Técnica. -

a) Curva de valoración. - Se construirá una curva con diluciones del plasma control en buffer trismaleato, de la forma siguiente:

- I - 0,5 cc de plasma control (equivalente a 100%).
- II - 0,4 cc de plasma control \pm 0,1 cc de buffer (equivalente al 80%).
- III - 0,3 cc de plasma control \pm 0,2 cc de buffer (equivalente al 60%).
- IV - 0,25 de plasma control \pm 0,25 de buffer (equivalente al 50%).
- V - 0,2 cc de plasma control \pm 0,3 de buffer (equivalente al 40%).
- VI - 0,1 de plasma control \pm 0,4 de buffer (equivalente al 20%).
- VII - 0,05 de plasma control \pm 0,45 de buffer (equivalente al 10%).

Con cada una de estas diluciones seguirá el mismo proceso que para el plasma problema, como sigue:

b) Plasma problema:

En un tubo de coagulación, poner 0,4 cc de buffer trismaleato. -
Añadir 0,5 cc de plasma problema (o de las diluciones de la curva

de valoración). Mezclar e incubar a 37° C durante 2 minutos.

Añadir a continuación 0,1 cc de factor Xa. Poner en marcha el cronómetro. A los 90 segundos, traspasar 0,1 cc de la mezcla de incubación a un segundo tubo a 37° C. A los 100 segundos, añadir a este último tubo 0,1 cc de Cl_2 Ca 0,024 M., y a los 2 minutos añadir 0,2 cc de plasma CEF, poniendo en marcha otro cronómetro y anotando el tiempo de coagulación.

Cálculo de los resultados.- Se construye una curva sobre papel semilogarítmico con los resultados de las diluciones del plasma control (segundos en ordenadas y porcentajes de actividad anti Xa en abcisas).

Los resultados del plasma problema se expresan en relación a los porcentajes obtenidos con el pool de plasma control.

13. Determinación de actividad anti Xa en plasma mediante substratos cromogénicos (D'egard y Cols., 1976).

Fundamento de la técnica.- Si a un plasma, que posee una cantidad desconocida de anti Xa, se le añade heparina, se forma un complejo anti Xa-Heparina.

Si a la mezcla se le añade factor Xa en exceso, parte de este factor se inactiva por el complejo anti Xa-Heparina, quedando factor Xa residual.

El factor Xa residual es proporcional a la cantidad de anti Xa contenido en el plasma.

Dicho factor Xa residual produce la liberación del grupo

cronogénico p-Nitroanilina cuando se pone en contacto con el substrato Bz-Ile-Gly-Arg-pNA, y la cantidad de p-Nitroanilina liberada es proporcional a la cantidad de factor Xa residual, por tanto, a la cantidad de AntiXa contenido en el plasma.

En este ensayo, el exceso de heparina es neutralizado con Polybrene para evitar la inhibición de la amidolisis.

El color producido por la liberación de p-Nitroanilina puede medirse en un espectrofotómetro a 405 nm.

Las reacciones que se producen son:

- 1) AntiXa+Heparina \longrightarrow AntiXa-Heparina.
- 2) AntiXa-Heparina + FXa (en exceso) \longrightarrow AntiXa-Heparina - FXa + FXa residual.
- 3) B₂-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA - H₂O $\xrightarrow{\text{FXa residual}}$ B₂-Ile-Glu-Gly-Arg-OH + pNA.

Material y reactivos, -

- Tubos de plástico desechables.
- Agitador.
- S-2222 (Kabi-Fides) pm. 734,3.

El substrato es estable 1 año a temperatura ambiente. Se reconstituye disolviendo 25 mgr. de substrato en agua destilada estéril (solución 1 mM) mediante agitación continua.

- Polybrene (Aldrich-Europe, Beerre, Belgica).

Preparar una solución conteniendo 0,6 mgr./ml. en agua destilada. La mezcla es estable una semana a 2-8° C.

.../...

- Solución substrato-Polybrene: Mezclar un volumen de la solución de substrato con un volumen de la solución Polybrene.
- Factor Xa bovino (Diagen). Disolver una ampolla en 1,2 ml. de agua destilada. La solución es estable 10 horas a temperatura ambiente.
- Tampón con Heparina pH 8,4:
 - TRIS.....6,1 gr. (50mM).
 - EDTANa₂ · 2H₂O.....2,8 gr. (75 mM).
 - Cl. Na.....10,2 gr. (175 mM).
 - Agua destilada.....800 ml.
 Ajustar el pH a 8,4 con Cl H 1M.
 Añadir 3.000 u I de Heparina y completar hasta 1 litro con agua destilada. El tampón es estable dos meses a 4° C.
- Acido acético al 50%.

Técnica. -

- a) Curva de valoración.- Diluir el plasma control al 1/40 con tampón con heparina.

A partir de esta solución se confecciona una curva del modo siguiente:

Dilución inicial (ml)	Tampón con heparina (ml)
I.....0,1	1,9
II.....0,1.....	0,9
III.....0,3.....	1,7
IV.....0,2.....	0,8
V.....0,25.....	0,75

De cada uno de estos tubos se transfieren 0,2 cc. a un tubo de plástico y se incuba 4 minutos a 37° C.

Se añade 0,1 cc. de factor Xa (mantenido a temperatura ambiente), mezclar e incubar a 37° C. durante 60 segundos --

.../...

exactamente.

Añadir 0,2 cc. de la solución substrato-Polybrene, mezclando e incubando a 37° C. durante 90 segundos exactamente.

Añadir 0,3 cc. de ácido acético al 50%, mezclando inmediatamente.

El color generado se lee a 405 nm en un espectrofotómetro, antes de 4 horas de finalizada la reacción. Como blanco para la lectura, puede utilizarse agua destilada si la bilirrubina del plasma no excede 6 mgr./100 ml..

Con los resultados de las lecturas se confecciona una curva en papel milimetrado, poniendo las absorciones en ordenadas y el porcentaje de actividad en abcisas (los puntos de la curva corresponden a 25, 50, 75, 100 y 125 % respectivamente).

- b) Plasma problema: Diluir a 1/20 el plasma problema en buffer con heparina. Tomar 0,1 cc. de esta dilución y añadir 0,9 de buffer con heparina.

Transferir 0,2 cc. a un tubo de plástico e incubar a 37° C. durante 4 minutos.

Añadir 0,1 cc. de Factor Xa, mezclar e incubar 60 segundos exactamente.

Añadir 0,2 cc. de la solución substrato-polybrene, mezclar e incubar 90 segundos. Añadir 0,3 cc. de ácido acético al 50%, mezclar inmediatamente y leer a 405 nm.

El blanco se hará igual que el problema pero sustituyendo la adición de Factor Xa y solución substrato-polybrene por la de 0,3-cc. de agua destilada. Dicho blanco es obligado si la bilirrubina del plasma testificada es mayor de 6mgr/100 ml.

.../...

Cálculo de los resultados. - Se efectuará llevando sobre la curva obtenida del pool de plasma control, la lectura del problema, y leyendo el porcentaje de actividad en abcisas.

122 h

RESULTADOS

I. PRESENTACION DE DATOS

Los resultados de las exploraciones clínicas, analítica, fibrinógeno radiactivo y flebografía, se exponen a continuación, según el orden de inclusión en el estudio (cada página se refiere a un enfermo), así como los factores de riesgo, etc.

Los signos empleados en estas tablas, indican presencia del síntoma o positividad a la exploración (+), y ausencia del síntoma o negatividad (-).

Los números entre paréntesis al lado del fibrinógeno I^{125} , indican el número de puntos positivos en dicha exploración.

ENFERMO N°: 4 EDAD: 64 FACTORES DE RIESGO: I, IO NOMBRE: O.P.S.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DOLOR ESPONTANEO	- +		- +		- +					
D. PALPACION	- ++		- +		- +					
SIGNO HOMANS	- ++		- +		- -					
D. PRES. PANTORRILLA	- ++		- +		- +					
D. T. AQUILES	- +		- +		- -					
ALT. TROPICAS	- -		- -		- -					
ENROJECIMIENTO	- +		- +		- +					
† C.V. SUPERF.	- +		- +		- +					
† r ^a LOCAL	- +		- +		- +					
EDEMA	- +		- +		- -					
INOURACION	- +		- +		- -					
PER. muslo (cm.)			49 48		48,5 48,5					
pierna			28 29,5		29 29,5					
fríaldad										
ISO. pulsos	+ +		+ +		+ +					
FIBRING I25	- +0	- +0	(*)							
FLEBOGRAFIA		+								
TRATAMIENTO	Hep. Hep. Hep. Hep.									
INCIDENCIAS										
ANALITICA										
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³	182									
FIBRINOGENO mgr%	370									
T. DE TROMBINA (sg)	17									
T. DE PROTRONS. (sg)	13									
T. C-K (sg)	34									
LISIS EUGLOB. (min.)	>120									
PDF mgr/cc	6,3									
FACTOR V (s)	100									
F. ANTI Xa COAG. (s)	80									
F. ANTI Xa CROMOG. (s)	107									
PLASMINOGENO CAS (u.c.)	1,24									
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)										
ANTIPLAS. CROMOG. (s)	87									

(*) El día 3 de exploraciones se practicó una Gammagrafia Pulmonar con macroagregados de Albúmina-I-131, por sospecha de E.P. La exploración fue negativa, pero imposibilitó los contajes con Fibrinógeno radiactivo (I-I25) a partir de ese momento.

ENFERMO N°: 5 EDAD: 70 FACTORES DE RIESGO: I, 2, 9 NOMBRE: M.C.B.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	
OLOR ESPONTANEO	(*)																				
D. PALPACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ALT. TROFICAS	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
† C.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
† Tª LOCAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
INDURACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PER. muslo (cm.)	37,5	37			36	36			37	36,5			35	33			34	31,5			
pierna	23	22			23	23			22	24			24	20,5			20,5	20			
frialdad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ISQ. pulsos	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
FIBRING I ¹²⁵	-	-	+(3)	-	+(4)	-	+(6)	-	+(5)	-	+(6)	-	+(5)	-	+(5)	-	+(5)	-	+(5)	-	+(5)
FLEBOGRAFIA							+														
TRATAMIENTO.							Heparina post extraccio		Hep.		Hep.		Hep.		Hep.		Hep.		Hep.		Hep.
INCIDENCIAS																					
ANALITICA																					
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³							110														
FIBRINOGENO mgrs							210														
T. DE TROMBINA (sg)							20,5														
T. DE PROTROMB. (sg)							13,5														
T. C-K (sg)							31,5														
LISIS EUGLOB. (min.)							> 120														
PDF mgr/cc							18,8														
FACTOR V (s)							90														
F. ANTI Xa COAG. (s)							50														
F. ANTI Xa CROMOG. (s)																					
PLASMINOGENO CAS (u.c.)							I														
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)																					
ANTIPLAS. CROMOG. (s)																					

(*) No responde espontaneamente; si a estímulos dolorosos.

ENFERMO N°: 6 EDAD: 77 FACTORES DE RIESGO: I,4a NOMBRE: A.L.R.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PALPACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. TROPICAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† C.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† T° LOCAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INDURACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PER. muslo (cm.)	37	37	36	36,5							36	36,5	36,5	36						
PER. pierna (cm.)	23	23,5	23	22,5	24	24					22	23	23	23						
ISO. triaxialidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISO. pulsos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIBRINOGENO [125]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(*)	(*)	(*)	-	-	-	-	-
FLEBOGRAFA																				
TRATAMIENTO																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3 / mm^3$																				168
FIBRINOGENO mgrs.																				300
T. DE TROMBINA (sg)																				18,5
T. DE PROTROMB. (sg)																				13
T. C-K (sg)																				36
LISIS. EUGLOB. (min.)																				>120
POF mgr/cc																				4
FACTOR V (s)																				100
F. ANTI Xa COAG. (s)																				70
F. ANTI Xa CROMOG. (s)																				109
PLASMINOGENO CAS (u.c.)																				0,5
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)																				2,82
ANTIPLAS. CROMOG. (s)																				

(*) El día siete de exploraciones, se practicó a la enferma una gammagrafía hepática, que imposibilitó los contajes con fibrinógeno radiactivo durante tres días.

ENFERMO N°: 7 EDAD: 60 FACTORES DE RIESGO: I24b, 7 NOMBRE: C.S.L.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I	0	I
DOLOR ESPONTANEO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PALPACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. TROFICAS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† C.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† r ^a LOCAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INDURACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PER. ^{muño} (cm.)	48	49	49	49	48,5	48	49	49	51	51,5	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
PIERNE ^{pierna} (cm.)	29,5	28,5	28	28	29,5	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
ISO. ^{frías}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PUISOS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIBRING I ¹²⁵	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-	+(I)	-
FLEBOGRAFIA									(*)											
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3 / \text{mm}^3$			305																	
FIBRINOGENO mgr%			640																	
T. DE TROMBINA (sg)			17,5																	
T. DE PROTROMB. (sg)			16,5																	
T. C-K (sg)			38																	
LISIS EUGLOB. (min.)			>120																	
PDF mgr/cc			4,7																	
FACTOR V (%)			86																	
F. ANTI Xa COAG. (%)			91																	
F. ANTI Xa CROMOG. (%)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)			0,74																	
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)			4,II																	
ANTIPLAS. CROMOG. (%)																				

(*) El día seis de exploraciones se practicó fleboGRAFIA, que no evidenció trombo venoso, pero existía una fractura patológica al nivel donde se detectaba aumento de la radiactividad (Figura 26).

ENFERMO N°: 8 EDAD: 80 FACTORES DE RIESGO: I,3,7b NOMBRE: A.G.A.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-		-						-											
D. PALPACION	-		-						-											
SIGNO HOMANS	-		-						-											
D. PRES. PANTORRILLA	-		-						-											
D. T. AQUILES	-		-						-											
ALT. TROPICAS	+		+						+					+					+	
ENROJECIMIENTO	-		-						-					-					-	
† C.V. SUPERF.	-		-						-					-					-	
† r ^a LOCAL	-		-						-					-					-	
EDEMA	-		-						-					-					-	
INDURACION	-		-						-					-					-	
PER. muslo (cm.)														54					50	
PIERNA														29					28	
ISQ. pulsos	+		+						+					+					+	
FIBRINOGENO [125]	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO																				
INCIDENCIAS	(#)																			
ANALITICA																				
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³									217											
FIBRINOGENO mgrs									435											
T. DE TROMBINA (sg)									19											
T. DE PROTROMB. (sg)									16											
T. C-K (sg)									37											
LISIS EUGLOB. (min.)									>120											
PDF mgr/cc									18,8											
FACTOR V (%)									64											
F. ANTI Xa COAG. (%)									81											
F. ANTI Xa CROMOG. (%)									94											
PLASMINOGENO CAS (u.c.)									1,3											
ANTEPLASMINA CAS (u.c.)									1,31											
ANTIPLAS. CROMOG. (%)																				

(#) El enfermo tenia amputada la pierna derecha; los contajes con fibrinógeno radiactivo solo pudieron hacerse en los tres puntos superiores del muslo en dicha extremidad.

ENFERMO N°: 9 EDAD: 23 FACTORES DE RIESGO: 3,5 NOMBRE: P.L.P.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PALPACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. TROFICAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† C.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† Tª LOCAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INDURACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PER. muslo (cm.)	57,5	57,5	56	56	58	57														
PER. pierna	34	32	34	34	32	34,5														
FRIGIDIDAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISO. pulsos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIBRING I ¹²⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(*)
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³	173																			
FIBRINOGENO mgr%	680																			
T. DE TROMBINA (sg)	18																			
T. DE PROTROMB. (sg)	17																			
T. C-K (sg)	34,5																			
LISIS EUGLOB. (min.)	>120																			
PDF mgr/cc	56,4																			
FACTOR V (%)	57																			
F. ANTI Xa COAG. (%)	87																			
F. ANTI Xa CROMOG. (%)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)	1,43																			
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)	4,4																			
ANTIPLAS. CROMOG. (%)	156																			

(*) El día ocho de exploraciones se le practicó a la enferma una gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina I-131, que imposibilitó la realización posterior de los contajes con fibrinógeno radiactivo I-125.

ENFERMO N°: 10 EDAD: 55 FACTORES DE RIESGO 1,2,4,8,9 NOMBRE: J.M.C.C.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
OLOR ESPONTANEO	-	-																		
O. PALPACION	-	-																		
SIGNO HOMANS	-	-																		
D. PRES. PANTORRILLA	-	-																		
D. T. AQUILES	-	-																		
ALT. TROPICAS	-	-																		
ENROJECIMIENTO	-	-																		
† C.V. SUPERF.	-	-																		
† T ⁴ LOCAL	-	-																		
EDEMA	-	-																		
INOURACION	-	-																		
PER. muslo (cm.)	55,5	36			53,5	35,5			34	36			35	36						
PER. pierna	23,5	23,5			22	23			25	24			23,5	24,5						
ISQ. frialdad	-	-																		
ISQ. pulsos	+	+			+	+			+	+			+	+						
FIBRING L25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³											665									
FIBRINOGENO mgrs											590									
T. DE TRONBINA (sg)											18,5									
T. DE PROTROMB.(sg)											16									
T. C-K (sg)											33									
LISIS EUGLOB. (min.)											>120									
PDF mgr/cc											4,7									
FACTOR V (S)											67									
F. ANTI Xa COAG.(S)											110									
F. ANTI Xa CROMOG.(S)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)											1,52									
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)											4,34									
ANTIPLAS. CROMOG. (S)											108									

(*) El día nueve de exploraciones, la radiactividad no puede ajustarse al 100% sobre precordio con el detector Pitman, por lo que no fue posible continuar los contajes con el fibrinógeno radiactivo.

ENFERMO N°: I4 EDAD: 66 FACTORES DE RIESGO: I24a89 NOMBRE: V.R.R.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PALPACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. TROFICAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† C.V. SUPERF.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
† T ⁴ LOCAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
INOURACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PER. ^{muslo} (cm.)	44	44	43	42,5	40	39,5	39	39	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
PER. ^{pierna} (cm.)	28,5	28,5	27	27,5	26	26	25	25	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5
ISQ. ^{frías}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISQ. ^{pulsos}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIBRING I ¹²⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	(+)	-	(+)	-	(+)	-	(+)	-	(+)	-
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3 / \text{mm}^3$																				198
FIBRINOGENO mgr%																				190
T. DE TROMBINA (sg)																				23
T. DE PROTROMB. (sg)																				15
T. C-K (sg)																				34
LISIS EUGLOB. (min.)																				>120
PDF mgr/cc																				1,9
FACTOR V (s)																				100
F. ANTI Xa COAG. (s)																				126
F. ANTI Xa CROMOG. (s)																				113
PLASMINOGENO CAS (u.c.)																				1,1
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)																				1,5
ANTIPLAS. CROMOG. (s)																				126

(*) El día siete de exploraciones se practicó fleboografía, no consiguiendo se visualizar el territorio soleo.

ENFERMO N°: 15 EDAD: 61 FACTORES DE RIESGO: I,2,4a NOMBRE: I.R.C.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	
DOLOR ESPONTANEO	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
D. PALPACION	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
SIGNO HOMANS	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
D. PRES. PANTORRILLA	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
D. T. AQUILES	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
ALT. TROFICAS	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
ENROJECIMIENTO	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
† C.V. SUPERF.	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
† Tª LOCAL	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
EDEMA	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
INOURACION	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-			
PER. muslo (cm.)	49	49,5			48	48,5			49	49			50	50			49	49			
pern. ptalidat	27	27,5			30	30			29	29			29	29			29,5	29,5			
ISO. pulsos	+	+			+	+			+	+			+	+			+	+			
FIBRING I ¹²⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	(1)+	-	(1)+	-	(1)+	-	(1)+	-	(1)+	-	(1)+	-	(1)
FLEBOGRAFIA											(*)										
TRATAMIENTO																					
INCIDENCIAS																					
ANALITICA																					
PLAQUETASx10 ³ /mm ³												81									
FIBRINOGENO mgr%												375									
T. DE TROMBINA (sg)												24									
T. DE PROTROMB. (sg)												13									
T. C-K (sg)												38,5									
LISIS EUGLOB. (min.)												>120									
PDF mgr/cc												4									
FACTOR V (%)												86									
F. ANTI Xa COAG. (%)												29									
F. ANTI Xa CROMOG. (%)												40									
PLASMINOGENO CAS (u.c.)												1,62									
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)												2,2									
ANTIPLAS. CROMOG. (%)												84									

(*) El día seis de exploraciones se practica flebografia, no consiguiéndose visualizar adecuadamente el territorio soleo.

ENFERMO N°: I6 EDAD: 48 FACTORES DE RIESGO: 2, 4a, IONOMBRE: M.I.V.S.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
ODOR ESPONTANEO	(1)																			
D. PALPACION	-	+			-	+			+	+			+	+						
SIGNO HOMANS	+	+			+	+			+	+			+	+						
D. PRES. PANTORRILLA	+	++			+	++			+	++			+	++						
D. T. AQUILES	+	+			-	-			-	-			-	-						
ALT. TROFICAS	+	+			+	+			+	+			+	+			+	+		
ENROJECIMIENTO	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-		
† C.V. SUPERF.	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-		
† Tª LOCAL	-	-			-	+			-	+			-	-			-	-		
EDEMA	-	++			-	+			-	+			-	+			-	+		
INDURACION	-	+			-	+			-	+			-	+			-	+		
PER. muslo (cm.)	42	48			39	46,5			41	48,5			42	49			43,5	46		
PER. pierna	24,5	28			25	28,5			25,5	29			26	28			24,5	27,5		
FRIGIDIDAD	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-		
ISQ. pulsos	-	-			-	-			-	-			-	-			-	-		
FIBRINOGENO (125)	-	-	-	+(3)	+(6)	+(8)			-	+(1)	+(9)	-	+(5)	-	+(6)	+(8)				
FLEBOGRAFIA									+											
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				(2)
ANALITICA																				
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³						250														
FIBRINOGENO mgrs						340														
T. DE TROMBINA (sg)						18														
T. DE PROTROMB. (sg)						15,5														
T. C-K (sg)						36														
LISIS EUGLOB. (ntn.)						>120														
PDF mgr/cc						24,3														
FACTOR V (%)						63														
F. ANTI Xa COAG. (S)						76														
F. ANTI Xa CROMOG. (S)						137														
PLASMINOGENO CAS (u.c.)						1,33														
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)						1,5														
ANTIPLAS. CROMOG. (S)						101														

(1) La enferma no responde espontaneamente, pero si a estímulos dolorosos.

(2) El día nueve de exploraciones, la enferma no responde a estímulos.

ENFERMO N°:22 EDAD:70 FACTORES DE RIESGO:I,4b NOMBRE: L.E.J.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-																			
D. PALPACION	-																			
SIGNO HOMANS	-																			
D. PRES. PANTORRILLA	-																			
D. T. AQUILES	-													+						
ALT. TROFICAS	-																			
ENROJECIMIENTO	-																			
† C.V. SUPERF.	-																			
† T ^o LOCAL	-																			
EDEMA	-																			
INDURACION	-																			
PER. muslo (cm.)	30	30,5			30	36			29	34			30	35			28	34		
PER. pierna		27				27				28				29				28		
ISQ. frialdad	-																			
ISQ. pulsos		+				+				+				+					+	
FIBRING [125	-																			
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO																				
INCIDENCIAS		(*)																		
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3 / \text{mm}^3$									196											
FIBRINOGENO mgr%									440											
T. DE TROMBINA (sg)									19,5											
T. DE PROTROMB. (sg)									14,5											
T. C-K (sg)									36,5											
LISIS EUGLOB. (min.)									>120											
PDF mgr/cc									6,4											
FACTOR V (s)									64											
F. ANTI Xa COAG. (s)									96											
F. ANTI Xa CROMOG. (s)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)									1,62											
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)									1,18											
ANTIPLAS. CROMOG. (s)									84											

(*) El enfermo tenia amputada la pierna derecha, por lo que los contajes con Fibrinógeno radiactivo solo pudieron hacerse en los puntos correspondientes al muslo en dicha extremidad.

ENFERMO N°: 25 EDAD: 55 FACTORES DE RIESGO: I 2 8 NOMBRE: M.H.G.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO																				
D. PALPACION																				
SIGNO HOMANS																				
D. PRES. PANTORRILLA																				
D. T. AQUILES																				
ALT. TROFICAS																				
ENROJECIMIENTO																				
† C.V. SUPERF.																				
† T ^a LOCAL																				
EDEMA																				
INURACION																				
PER. muslo (cm.)																				
PER. pierna																				
ISO. T ^a local																				
ISO. pulso																				
FIBRINO (125)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	(1)	-	+	(1)	-	+	(1)	-
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3/mm^3$																				
FIBRINOGENO mgrs																				
T. DE TROMBINA (sg)																				
T. DE PROTROMB. (sg)																				
T. C-K (sg)																				
LISIS EUGLOB. (min.)																				
PDF mgr/cc																				
FACTOR V (%)																				
F. ANTI Xa COAG. (%)																				
F. ANTI Xa CROMOG. (%)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)																				
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)																				
ANTIPLAS. CROMOG. (%)																				

(1) El día siete de exploraciones, la enferma no responde a estímulos.

(2) El día nueve fallece la enferma.

ENFERMO N°: 26 EDAD:38 FACTORES DE RIESGO:2,9,10 NOMBRE: M.M.M.

SEXO: V

VAL. CLÍNICA	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PALPACIÓN	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. TROPICAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† C.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
† Tª LOCAL	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
EDEMA	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
INDURACION	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
PER. muslo (cm.)																				
PER. pierna (cm.)																				
ISQ. frialdad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISQ. pulsos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIBRINO (125)	-	-	-	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-	(3+)	-
FLEBOGRAFIA																				
TRATAMIENTO.																				
INCIDENCIAS																				
ANALITICA																				
PLAQUETAS $\times 10^3 / mm^3$																				
FIBRINOGENO mgr%																				
T. DE TROMBINA (sg)																				
T. DE PROTRONG. (sg)																				
T. C-X (sg)																				
LISIS EUGLOB. (min.)																				
PDF mgr/cc																				
FACTOR V (%)																				
F. ANTI Xa COAG. (%)																				
F. ANTI Xa CROMOG. (%)																				
PLASMINOGENO CAS (u.c.)																				
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)																				
ANTIPLAS. CROMOG. (%)																				

(*) El día seis de exploraciones se practicó flebografía, que no mostró trombo venoso, pero puso de manifiesto miositis osificante; el aumento de los contajes con fibrinógeno radiactivo se obtuvo en el lugar donde se detectaron las lesiones (figura 27).

ENFERMO N°: 44 EDAD: 70 FACTORES DE RIESGO: 1, 2, 4a NOMBRE: J.C.B.

SEXO: V

VAL. CLINICA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
OLOR ESPONTANEO	-	-								
D. PALPACION	-	-								
SIGNO HOMANS	-	-								
D. PRES. PANTORRILLA	+	-								
D. T. AQUILES	-	-								
ALT. TROFICAS	+	+								
ENROJECIMIENTO	-	-								
† C.V. SUPERF.	-	-								
† r ^a LOCAL	-	-								
EDEMA	-	-								
INOURACION	-	-								
PER. muslo (cm.)	48,5	48								
PER. pierna	29	29,5								
ISO. frialdad	-	-								
ISO. pulsos	+	+								
FIBRING I ¹²⁵	-	-	-	-						
FLEBOGRAFIA										
TRATAMIENTO										
INCIDENCIAS										
ANALITICA										
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³			211							
FIBRINOGENO mgr%			450							
T. DE TROMBINA (sg)			18,5							
T. DE PROTROMB. (sg)			14,5							
T. C-K (sg)			35							
LISIS EUGLOB. (min.)			>120							
PDF mgr/cc			3,6							
FACTOR V (%)			78							
F. ANTI Xa COAG. (%)			84							
F. ANTI Xa CROMOG. (%)			118							
PLASMINOGENO CAS (u.c.)			2,0							
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)			4,63							
ANTIPLAS. CROMOG. (%)			101							

ENFERMO N°: 46 EDAD: 14 FACTORES DE RIESGO: 4a, 10 NOMBRE: T.C.F.

SEXO: H

VAL. CLINICA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
DOLOR ESPONTANEO	-	+	-	-	-	-				
D. PALPACION	-	+	-	+	-	-				
SIGNO HOMANS	-	-	-	-	-	-				
D. PRES. PANTORRILLA	-	-	-	-	-	-				
D. T. AQUILES	-	-	-	-	-	-				
ALT. TROFICAS	-	(*)	-	+	-	+				
ENROJECIMIENTO	-	-	-	-	-	-				
† G.V. SUPERF.	-	-	-	-	-	-				
† Tª LOCAL	-	+	-	+	-	+				
EDEMA	-	+	-	+	-	+				
INDURACION	-	+	-	+	-	-				
PER. muslo (cm.)	37,5	44	37	44,5	36,5	37,5				
PER. gterna	29	26	24	26,5	25	28,5				
ISO. trialdad	-	-	-	-	-	-				
ISO. pulses	+	-	+	-	+	-				
FIBRINOGENO										
FLEBOGRAFIA		+								
TRATAMIENTO			Hep.	Hep.	Hep.	Hep.	Hep.			
INCIDENCIAS										
ANALITICA										
PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³	232									
FIBRINOGENO mgr%	230									
T. DE TROMBINA (sg)	21,5									
T. DE PROTROMB. (sg)	13									
T. C-K (sg)	30									
LISIS EUGLOB. (min.)	>120									
PDF mgr/cc	14									
FACTOR V (%)										
F. ANTI Xa COAG. (%)	90									
F. ANTI Xa CROMOG. (%)	120									
PLASMINOGENO CAS (u.c.)	2,3									
ANTIPLASMINA CAS (u.c.)	1,22									
INERPLAS. CROMOG. (%)	112									

(*) Lesiones cutaneas consistentes en maculas rojo-vinosas y azuladas.

II. DIAGNOSTICO DE CERTEZA DE TVP CON FIBRINOGENO
RADIATIVO Y FLEBOGRAFIA. LOCALIZACION ANATOMICA
DE LA TVP.

Para el estudio del valor de los signos/síntomas clínicos y test de laboratorio en el diagnóstico de la TVP, es preciso aplicar técnicas diagnósticas de certeza del proceso. En este estudio se han utilizado como tales el fibrinógeno radiactivo y la flebografía

De los 46 enfermos estudiados, 15 presentaron contajes positivos para el fibrinógeno radiactivo, y uno que no fue sometido a dicha exploración, presentó trombo venoso en la flebografía (tabla III).

De los 15 casos positivos al fibrinógeno radiactivo, se practicó flebografía a 12. De ellos:

No se consiguió visualizar el territorio soleo en 2 casos.

En otros 2, la flebografía no mostró trombo venoso, pero existía una fractura patológica en uno de ellos, y miositis osificante en el otro.

En 8 enfermos, la flebografía mostró presencia de trombo.

Así, de 46 pacientes, 13 tenían TVP demostrada por fibrinógeno radiactivo (8 con confirmación flebográfica) y 1 demostrada sólo por flebografía. Ello representa una incidencia de TVP en el grupo estudiado de un 30,43%.

La extremidad más afectada fue la izquierda (10 extremidades). En la derecha se detectaron 6 trombos. La TVP fue bilateral en 2 casos (tabla IV). Con la aplicación del test χ^2 , tal diferencia en la localización de la TVP en extremidades derecha ó izquierda, no es significativa.

Dividiendo la extremidad inferior en tres "segmentos anatómicos": 1/2 superior del muslo, 1/2 inferior del muslo y pierna, la localización más frecuente de la TVP fueron las piernas (13 de 14 enfermos con TVP y de 46 enfermos estudiados en total), seguida del 1/2 inferior del muslo (5 de los 14 enfermos con TVP) y 3 casos con TVP en el 1/2 superior del muslo (tabla V).

La contrastación de la χ^2 de Pearson en las tablas de contingencia, muestra asociación positiva entre TVP y su localización preferente en las piernas ($p < 0,01$).

Reduciendo el análisis a los segmentos 1/2 inferior del muslo y pierna, la presencia de TVP se asocia también de forma positiva con su localización en las piernas ($p < 0,05$).

De los 14 casos de TVP, se detectó trombo en pierna y muslo concomitantemente en 5 casos; en 8 el trombo estaba presente solo en las piernas, y en un caso localizado en el segmento iliopsoas (Tabla VI).

En los 12 casos positivos al fibrinógeno radiactivo en los que se realizó la flebografía, dicha exploración logró visualizar

todo el sistema venoso profundo en 10, y en 8 de éstos se confirmó la presencia de trombo venoso, lo que supone una correlación de la técnica del fibrinógeno radiactivo con la flebografía del 80%.

Considerando los 8 casos positivos al fibrinógeno y flebografía, esta última técnica mostró localización del trombo en el lugar que había sido detectado por el fibrinógeno, en los 8 casos. En 1 caso, la flebografía mostró trombosis de la vena iliaca común derecha que no había detectado el fibrinógeno radiactivo; este enfermo presentaba TVP concomitante en femoral superficial y poplitea, detectada por fibrinógeno radiactivo y flebografía.

Si se consideran los 10 casos positivos al fibrinógeno radiactivo y en los que la flebografía mostró todo el sistema venoso profundo (8 verdaderos positivos para el fibrinógeno radiactivo y 2 falsos positivos para dicha técnica) y los tres "segmentos anatómicos" antes citados, la concordancia entre las dos exploraciones es como sigue:

En 1/2 superior del muslo, un falso positivo para el fibrinógeno radiactivo, un falso negativo y un verdadero positivo.

En 1/2 inferior del muslo, un falso positivo para el fibrinógeno radiactivo y 4 verdaderos positivos.

En la pierna, 8 verdaderos positivos para el fibrinógeno radiactivo.

III.- VALOR DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TVP.

La figura 13 recoge la presencia de síntomas y signos clínicos de los enfermos estudiados. Se aplica la contrastación de la χ^2 de Pearson en las tablas de contingencia para su análisis.

- De 14 enfermos con TVP, 8 (57,14%) presentaban alteraciones tróficas cutáneas, y de 32 sin TVP, 11 (34,37%) tenían este signo. (Tabla VII). No existe significación entre ambos grupos.

- 11 enfermos (78,57%) de 14 con TVP tenían edema, y 12 (37,5%) de los 32 enfermos sin TVP, rechazándose la hipótesis de independencia entre los atributos "tener TVP" y "tener edema" para un 95% de significación ($p < 0,05$), existiendo la relación siguiente entre las modalidades de los atributos:

Asociación positiva entre "tener edema" y "tener TVP", así como entre "no tener edema" y "no tener TVP".

Asociación negativa entre "tener edema" y "no tener TVP" y entre "tener TVP" y "no tener edema". (Tabla VIII).

- Diferencia de perímetro igual o mayor de 1,5 entre ambas piernas y/o muslo, lo presentaban 9 (81,81%) de 11 enfermos con TVP (en los que pudo recogerse este dato), y 10 (33,33%) de 30 sin TVP; esta diferencia es significativa ($p < 0,01$). La relación entre las modalidades de estos atributos, es como sigue:

Asociación positiva entre "tener TVP" y "tener diferencia de perímetro igual o superior a 1,5 cm.", y entre "no tener TVP" y "tener una diferencia de perímetro menor que 1,5 cm.

Asociación negativa entre "no tener TVP" y "tener una diferencia de perímetros igual ó mayor de 1,5 cm.", y entre "tener TVP" y presentar una diferencia de perímetros menor de 1,5 cm. (Tabla IX).

- Dolor espontaneo y/o a la palpación y/o a la presión se recogió en 8 (57,14%) de los 14 enfermos con TVP. Este dato estuvo también presente en 10 (31,25%) de los 32 enfermos sin TVP. Ambos atributos (TVP y dolor) no presentan relación. (Tabla X).

- Cuando se buscó la relación entre TVP y presencia de 3 ó más signos / síntomas de los recogidos en la exploración física, 9 (64,28%) de los 14 enfermos con TVP los presentaban, así como 9 (28,12%) de 32 pacientes sin TVP, rechazándose la hipótesis de independencia para estos atributos con una significación del 95% ($p < 0,05$). La relación entre las modalidades de los atributos es como sigue:

Asociación positiva entre "presentar 3 ó más síntomas" y tener TVP", así como entre "presentar menos de 3 síntomas" y "no tener TVP".

Asociación negativa entre "tener TVP" y "presentar menos de 3 síntomas" y entre "no tener TVP" y "presentar más de 3 síntomas" (Tabla XI).

Aplicando la corrección de Yates para χ^2 :

El signo de Homans no se asocia con la presencia de TVP en los enfermos estudiados ($p = \text{NS}$) (Tabla XII). 4 (28,57%) de 14 enfermos con TVP tenían signo de Homans positivo, y 6 (18,75%) de los enfermos sin TVP.

La presencia de induración (Tabla XIII) se asocia con la existencia de TVP ($p < 0,001$). De los 14 enfermos con TVP, 7 (50%) tenían induración, y de los 32 enfermos sin TVP, la presentaban 2 (6,25%).

La existencia de "clínica sugestiva" de TVP (Tabla XIV), se asocia con trombosis venosa diagnosticada por fibrinógeno radiactivo ($p < 0,05$). 7 (50%) de 14 enfermos con TVP la presentaban, y 6 (18,75%) de los 32 enfermos sin TVP (Tabla XV). Cuando se consideran los signos y síntomas de "dolor más induración más edema" (presentados por 7 de 14 enfermos con TVP y por 2 de 32 enfermos sin TVP), la asociación con presencia de trombo es mayor ($p < 0,001$).

La representación gráfica de estos resultados puede verse en la figura 14.

IV. VALOR DE LOS TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO BIOLÓGICO DE LA TVP.

Los valores medios, desviación standard y número de casos en controles y enfermos estudiados se expresan en la Tabla XVI.

Plaquetas: (Figura 15)

El recuento de plaquetas en los enfermos con TVP es significativamente menor que el observado en el grupo control ($p < 0,005$) siendo también significativamente menor que el encontrado en los enfermos que presentan "factores de riesgo" pero que no tuvieron TVP ($p < 0,05$).

El recuento de plaquetas en el último grupo de enfermos, no difiere significativamente del grupo control.

Fibrinogenemia: (Figura 16)

La cifra de fibrinógeno es significativamente mayor en los enfermos con TVP y de "alto riesgo" sin TVP, respecto al control (P menor de 0,02 y 0,001 respectivamente).

Aunque la cifra de fibrinógeno es mayor en los enfermos de "alto riesgo" sin TVP que en el grupo con TVP, esta diferencia no es significativa.

Tiempo de trombina: (Figura 17).

El grupo de enfermos con TVP tiene un tiempo de trombina

más largo que el control. Dicho tiempo se encuentra también alargado en los enfermos de alto riesgo sin TVP, pero no hay diferencia significativa al comparar dichos grupos de enfermos con el grupo control, ni entre ellos.

Tiempo de protrombina: (Figura 18)

Dicho tiempo se encuentra alargado tanto en los enfermos que presentan TVP como en los que no la tienen (p menor de 0,05 y 0,025 respectivamente) cuando se comparan con el grupo control.

Sin embargo, no existe diferencia significativa al comparar los resultados obtenidos entre el grupo con TVP y sin TVP.

Tiempo de Cefalina-Kaolin: (Figura 19)

El tiempo de Cefalina-Kaolin está acortado en los enfermos que presentan TVP, pero la diferencia con el grupo control y con el grupo sin TVP, no es significativa.

Los enfermos sin TVP presentan un acortamiento significativo del tiempo de Cefalina-Kaolin, cuando se comparan con el grupo control (p menor de 0,01).

Productos de degradación del fibrinógeno (PDF): (Tabla XVII).

De los 14 enfermos con TVP, 6 (42,85%) presentaron PDF positivos (más de 10 microgramos/cc), y 8 (57,14%) negativos. De 30 enfermos sin TVP en los que se practicó dicha determinación, 5 (16,66) fueron positivos y 25 (83,33) negativos. No existe diferencia significativa entre los enfermos con TVP y sin TVP para este parámetro ($p = NS$, χ^2 , corrección de Yates).

Factor V: (Figura 20)

La dosificación de factor V no ofrece diferencias significativas entre el grupo de enfermos con TVP y sin ella, respecto al control, ni entre ambos grupos de enfermos.

Actividad inicial anti Xa (método coagulativo): (Figura 21).

La actividad anti Xa se encuentra disminuida en el grupo con TVP, al compararlos con el control (p menor de 0,02).

Sin embargo no existe diferencia significativa al comparar el grupo de enfermos con TVP y sin ella.

El descenso de la actividad anti Xa entre los enfermos sin TVP y el control, carece de significación.

Actividad anti Xa por substratos cromogénicos: (Figura 22).

No existe diferencia significativa entre los enfermos con

TVP y el control.

Los enfermos sin TVP presentan una actividad anti Xa más alta que los que padecen TVP y que el grupo control (p menor de 0,05).

Plasminógeno: (Figura 23):

La dosificación de plasminógeno en los enfermos con TVP, no difiere significativamente de la hallada en el grupo control.

Tampoco existe diferencia entre los enfermos con TVP y sin TVP.

Los enfermos sin TVP presentan una cifra de plasminógeno significativamente mayor que el grupo control (p menor de 0,05).

Antiplasmina total: (Figura 24):

La actividad antiplasmínica total se encuentra significativamente aumentada en los enfermos con TVP, cuando se compara con el control (p menor de 0,005). Sin embargo, también se encuentra aumentada en los enfermos sin TVP, respecto al control (p menor de 0,01), y no existe significación cuando se comparan entre si los grupos de enfermos con TVP y sin ella.

Antiplasmina rápida: (Figura 25)

La actividad antiplasmina rápida es mayor en los enfermos estudiados, tanto en los que presentaron TVP, como en los que no la

presentaron. Sin embargo, dicho aumento de actividad, no es signifi
cativo en ninguno de los dos grupos cuando se comparan entre sí, o
con el grupo control.

DISCUSION

I.- DIAGNOSTICO DE LA TVP CON FIBRINOGENO RADIOACTIVO

De las técnicas incruentas existentes para el diagnóstico de la TVP, hemos elegido la técnica del fibrinógeno radiactivo por los siguientes motivos:

1. Porque es la que tiene más alto porcentaje de correlación con la flebografía, representando del 84 al 93% (Flanc y cols., 1968; Browse, 1969; Negus y cols., 1968).
2. Porque el fibrinógeno radiactivo permite detectar el trombo venoso en el territorio soleo (Kakkar, 1972; Negus, 1972).
3. Porque es la técnica incruenta que más directamente se relaciona con la formación y evolución del trombo venoso - (Flute, 1977), ya que el fundamento de la misma es la incorporación de fibrinógeno radiactivo circulante a un trombo que se está formando o que se ha formado recientemente.

Entre las ventajas de esta técnica, cabe destacar su utilidad en los estudios de screening de TVP en enfermos de "alto riesgo" y en la valoración de medidas de posible utilidad en la profilaxis de la misma (Negus y cols., 1968; Kakkar y cols., 1970; Browse y cols., 1974; Hume y cols., 1973; Hume y cols., 1977), pues permite la búsqueda del trombo venoso durante 10 días consecutivos.

También constituye una técnica excelente para seguir el curso de la TVP y su tratamiento (Kojisch, 1978).

Un aspecto de interés para el clínico es la posibilidad de distinguir un episodio de TVP de la reagudización de un síndrome post trombótico, situación frecuente y que conlleva importantes repercusiones en la valoración del tratamiento anticoagulante a corto y largo plazo en estos enfermos.

Como ya señalamos, es una técnica aplicable en investigación, y que puede ofrecer información acerca de la historia natural de la enfermedad tromboembólica, ayudar a conocer la incidencia de la TVP en determinados grupos de población, y facilitar el estudio de la rentabilidad en la profilaxis de la misma.

Las desventajas de la técnica del fibrinógeno radiactivo, vienen dadas por las propias limitaciones de la técnica. Así, es una técnica inadecuada para investigar la presencia de trombos en el tercio superior del muslo, y en la zona pélvica (Flanc y cols., 1968; Browse, 1978; Pastakia y Mc Kinney, 1980), si bien esta limitación no es total, ya que rara vez existe trombosis en estas regiones, sin trombosis concomitante en regiones más distales (Hull y Hirsh, 1979), exceptuando los enfermos sometidos a cirugía de cadera.

Así, si se excluyen de la aplicación de la técnica del fibrinógeno radiactivo aquellos enfermos que, en una valoración preliminar, pensamos que pueden dar falsos positivos ó negativos, el grado de seguridad en la coincidencia de exploración positiva y presencia de trombo aumenta, observación que coincide con la de Browse (1978), para el cual dicho grado de seguridad puede alcanzar hasta el 95%.

Para una buena aplicación de la técnica, excluirémos enfermos con ulceraciones varicosas, artritis activas, heridas (Browse y cols., 1971), tromboflebitis superficial, heridas quirúrgicas y hematomas (Salzman, 1975).

Puesto que por otra parte, la exploración puede resultar falsamente negativa en enfermos heparinizados 24 horas antes de comenzar dicha exploración (Moser y cols., 1977), éstos deberán ser excluidos, igualmente.

Por motivos ya señalados, la técnica no es aplicable a mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni a enfermos en los que estén indicadas exploraciones tiroideas.

Asimismo, su uso no debe recomendarse en personas jóvenes, a menos que exista una indicación muy estricta, por el posible riesgo de hipotiroidismo a largo plazo (Hume, 1973). Está contraindicada, obviamente, en enfermos alérgicos al yodo.

La técnica es, pues, de gran utilidad para el estudio diagnóstico-terapéutico de la enfermedad tromboembólica. La correlación del fibrinógeno radiactivo con la flebografía en este trabajo, ha resultado del 80%.

Con la aplicación del fibrinógeno radiactivo a 46 enfermos, hemos encontrado una incidencia de TVP del 30,43%. Admitimos que la selección de enfermos está basada en hechos sin confirmar, ya que la mayoría de los llamados "factores de riesgo" sólo han sido estudiados en enfermos quirúrgicos. A pesar de lo dudoso de

dicha selección, un 30,43% de TVP, supone una alta incidencia del proceso y ello debe alertar al clínico de la alta frecuencia de la enfermedad, y su importancia en los pacientes de clínica médica.

Hemos encontrado dos falsos positivos para la técnica del fibrinógeno radiactivo. En uno de ellos, la flebografía mostró una fractura patológica (subclínica) en el lugar donde se había detectado el aumento de recuentos (figura 26), y en el segundo una miositis osificante (figura 27); en ambos casos, el proceso inflamatorio puede justificar el depósito de fibrina radiactiva extravascular. En el último caso, el enfermo presentaba clínica "sugestiva" de TVP con dolor, induración y edema.

Otras exploraciones isotópicas pueden interferir con la técnica del fibrinógeno radiactivo. En este estudio, hemos podido constatar que la gammagrafía hepática realizada concomitantemente, interfiere los recuentos del fibrinógeno $-I^{125}$ durante 3 ó 4 días, y que la gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina $-I^{131}$, imposibilita realizar la exploración. (Enfermos nº 6 y núms. 4 y 9 respectivamente).

Al comparar la técnica del fibrinógeno $-I^{125}$ con la flebografía para el diagnóstico de la TVP, hemos encontrado que tan solo 2 de 13 positividadades al fibrinógeno radiactivo fueron falsas trombosis venosas. Si tenemos en cuenta aquellas exploraciones flebográficas que rellenan todo el sistema venoso profundo de las piernas (10 casos), obtenemos una correlación del 80% de esta técnica con la flebografía. Ello nos permite considerar la técnica del fibrinógeno radiactivo de gran utilidad para el diagnóstico de certeza de la TVP, permiti

tiendo además localizar anatómicamente el trombo, así como su resolución o progresión (figura 28).

En los enfermos que fueron negativos para la exploración con fibrinógeno radiactivo, no se hizo flebografía, por lo que no se pueden aquilatar los falsos negativos para esta técnica. Ello encuentra su justificación en que:

1. La flebografía es una técnica cruenta y molesta para el enfermo.
2. Para una adecuada contrastación de los resultados, es preciso realizar la flebografía coincidiendo con el día de la exploración con fibrinógeno radiactivo (como se hizo en los casos que fueron positivos). Ello representa un gran problema: Decidir cual de los 10 días que dura la exploración con fibrinógeno radiactivo es el adecuado para hacer la flebografía, pues si un enfermo resultara negativo para el fibrinógeno en los primeros días de exploraciones y positivo después, habría que hacer por lo menos dos flebografías. En cualquier caso, lo idóneo sería practicar flebografía diaria durante 10 días, y ello, obviamente, carecería de justificación, sobre todo con la información bibliográfica de que se dispone en este momento acerca de la técnica del fibrinógeno radiactivo.

En los enfermos estudiados, la localización más frecuente de la TVP, han sido las piernas ($p < 0,01$), comparado con la localización de la misma en 1/2 inferior y 1/2 superior del muslo.

Este dato va a favor de que el lugar más frecuente de comienzo de la TVP son las venas de la pantorrilla, y de que el proceso progresa próximamente (Bauer, 1942; Gibbs, 1957), si bien no excluye el origen del trombo en lugares múltiples del árbol venoso (Sevitt y Gallagher, 1961), ya que hemos podido observar en 3 enfermos más de un área de positividad en la misma pierna, separadas por una ó más zonas de contajes similares a los recogidos en la pierna opuesta que no tenía TVP.

Finalmente, cabe señalar que la técnica del fibrinógeno radiactivo para el diagnóstico de la TVP es de fácil aplicación, durante la exploración unos 15 minutos cada día, no es dolorosa para el enfermo ni precisa de su colaboración, pudiendo realizarse en la misma cama del paciente. Precisa de personal entrenado en su realización, pero es de fácil aprendizaje y su coste no es excesivo.

II.- VALOR DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TVP.

El 50% de los enfermos que fueron diagnosticados de TVP mediante la técnica del fibrinógeno radiactivo y/o flebografía, no presentaban "clínica sugestiva" de TVP (7 de 14 enfermos). Por el contrario, 6 de los 32 enfermos en los que el fibrinógeno radiactivo no demostró presencia de trombo (18, 75%) tenían "clínica sugestiva" de TVP (Tabla XIV) (Recordemos que por "clínica sugestiva" considerábamos la presencia de dolor, induración y edema (Hall y Clark, 1971), o bien la presencia de induración ó edema más tres de los signos/síntomas explorados, y que cuando están presentes dolor más induración más edema, hablamos de "alta probabilidad clínica de padecer TVP" (Tabla XIV).

Considerados los síntomas aisladamente, 9 de 11 enfermos con TVP (81, 81%) presentaban diferencia de perímetro en pierna y/o muslo, igual o superior a 1,5 cm. (este dato sólo pudo recogerse en 11 de los 14 enfermos con TVP estudiados). 11 de 14 enfermos con TVP (78, 57%) presentaron edema, 8 (57, 14%) dolor a la palpación y alteraciones tróficas cutáneas; 7 (50%) induración; 6 (42, 85%) tenían dolor espontáneo, dolor a la presión en la pantorrilla y aumento de temperatura local; 5 (35, 71%), aumento de la circulación venosa superficial y ausencia de pulsos.

Los signos clínicos más infrecuentes en los enfermos con TVP fueron el signo de Homans (28, 57%), el dolor a la presión sua

ve a ambos lados del tendrón de Aquiles y el enrojecimiento, presentes solamente en 2 (14, 28%) enfermos. Ninguno de los enfermos con TVP tuvo frialdad (figura 13).

Una enferma tenía manchas rojo-vinosas en toda la extremidad afectada en adición a la presencia de dolor, induración y edema. La flebografía mostró trombosis del segmento ileo-femoral en este caso (figura 29) y el dato fue interpretado como debido a obstrucción venosa (Browse, 1978).

Tres de los 14 enfermos con TVP no presentaron ningún síntoma ni signo clínico atribuible a la misma.

De los 32 enfermos sin TVP, 26 (81, 25%) presentaron en algún momento de las exploraciones, al menos uno de los signos / síntomas recogidos en dicha exploración. Dos o más síntomas fueron presentados por 18 (56, 25%) de los enfermos sin TVP.

Cuando se buscó la presencia de 3 ó más síntomas en los enfermos sin TVP, fueron encontrados en 9 (28, 12%) de los 32 enfermos y 6 de ellos cumplían los requisitos de "clínica sugestiva" de TVP.

Los signos / síntomas más frecuentes en los enfermos sin TVP, fueron el edema (37, 5%) seguido de la presencia de alteraciones tróficas cutáneas (34, 37%), el dolor a la palpación (21, 87%), seguido de el signo de Homans (18, 75%), presencia de dolor espontáneo (9, 37%) y, aumento de circulación venosa superficial, induración, frialdad y ausencia de pulsos, recogidos cada uno en 2 de 32 enfermos (6, 25%). Aumento de temperatura local estuvo presente en 1 de 32 pa

cientes sin TVP (3, 12%). Ningún enfermo sin TVP, presentó enrojecimiento (figura 13).

Estos datos demuestran el problema de la inexactitud de los signos clínicos para establecer el diagnóstico de TVP, sobre todo cuando se consideran signos tales como el dolor espontáneo, a la palpación, o a la presión, la presencia de alteraciones tróficas cutáneas o el signo de Homans, signos que aparecen como inespecíficos, y que son encontrados igualmente en poblaciones enfermas con o sin TVP.

Otros signos tales como el enrojecimiento, y el aumento de calor local, encontrado en nuestro estudio casi exclusivamente en enfermos con TVP (el último, base de una técnica diagnóstica de TVP, la termografía), no hemos podido evaluarlos por la poca frecuencia de aparición en nuestros enfermos. En cuanto a la ausencia de pulsos periféricos, presentada en 5 (35, 71%) de los enfermos con TVP, no puede descartarse la participación del edema presentado concomitantemente, y que puede dificultar enormemente la palpación de dichos pulsos en las extremidades inferiores.

En la valoración de los signos / síntomas clínicos es preciso, por otra parte, no olvidar el componente subjetivo tanto del observador como del enfermo cuando debe contestar acerca del dolor que le produce una maniobra exploratoria, cuando se valora el aumento de temperatura por palpación de la zona, etc.

Así pues, en nuestro estudio hemos encontrado en un 81, 25% de los enfermos sin TVP, algún signo / síntoma atribuible a patología

venosa, en algún momento de las exploraciones, lo que confirma los hallazgos de autores como Richards y cols. (1976).

Igualmente, en 3 de 14 (21,14%) enfermos con TVP diagnosticada con fibrinógeno radiactivo, no pudimos evidenciar ningún signo / síntoma atribuible a dicha patología venosa. Estas cifras, si bien son inferiores a las encontradas en estudios postoperatorios, están de acuerdo con la existencia de TVP asintomática (Kakkar, 1969; Lambie y cols., 1970; Browse, 1969 y 1978), que plantea importantes problemas clínicos por su morbilidad.

Si consideramos los pacientes del estudio que presentaban "clínica sugestiva" de TVP, sólo 50% de los enfermos con TVP diagnosticada por fibrinógeno radiactivo y/o flebografía, tenían un conjunto de síntomas razonables para orientar dicho diagnóstico desde el punto de vista clínico (Tablas XIV y XV). Además, en un 18,75% (6 de 32) de los enfermos estudiados sin TVP pudo diagnosticarse erróneamente el proceso, en base a la sintomatología clínica.

Estos datos apoyarían la teoría de Hume (1973) en cuanto a la posibilidad de diagnóstico verdaderamente positivo y falsamente negativo, cuando éste se fundamenta en la sintomatología clínica.

Los falsos positivos son, en nuestra experiencia, menos probables (18,75%), al menos en enfermos de clínica médica.

De los 46 enfermos estudiados, y valorando el diagnóstico clínico por los datos de "clínica sugestiva", tenemos (Tabla XVIII):

- a) Diagnóstico clínico verdaderamente positivo, en 7 de 14 enfermos con TVP.
- b) Diagnóstico clínico verdaderamente negativo en 26 de 32 enfermos sin TVP.
- c) Diagnóstico clínico falsamente positivo en 6 de 32 enfermos sin TVP.
- d) Diagnóstico falsamente negativo en 7 de 14 enfermos con TVP.

De donde se deduce que:

- 1) La sensibilidad del parámetro clínico "presencia de clínica sugestiva" es del 50%.
- 2) La especificidad de dicho parámetro es del 81,25%.
- 3) El valor predictivo (o diagnóstico) de la presencia de "clínica sugestiva" es de 53,84%.
- 4) El valor predictivo de la ausencia de "clínica sugestiva" es de 78,78% en la población estudiada.

(Recordemos que la sensibilidad hace referencia a la capacidad del parámetro estudiado para detectar la población afectada de la enfermedad, y la especificidad para detectar la población que carece de la misma, en este caso la TVP. Es decir, que un parámetro o técnica es tanto más sensible cuanto menos falsos negativos tenga, y más específico cuanto menores sean sus falsos positivos).

../..

Estos datos expresan los consignados en el apartado de resultados, en el cual veíamos que la presencia de "clínica sugestiva" de TVP, se asocia con la presencia de TVP diagnosticada por fibrinógeno radiactivo y/o flebografía ($p < 0,05$). Sin embargo, podemos apreciar que este parámetro es poco sensible.

Cuando en el mismo capítulo de resultados se analizaba la presencia de 3 ó más síntomas y la presencia de TVP (Tabla XI), vemos que también existía asociación positiva entre estos atributos - ($p < 0,05$). Esta concordancia no es llamativa, ya que los pacientes en los que se encuentran 3 ó más síntomas, coinciden (en los enfermos de este estudio) prácticamente con los que presentan "clínica sugestiva". Por ello, nos parece importante reseñar que, seguramente, tres o más signos cualesquiera que fuesen, tal vez no resultarían del mismo valor que los reseñados como "clínica sugestiva."

Si hacemos más restrictivo el criterio de "clínica sugestiva" y consideramos solamente aquellos pacientes que presentan "dolor, induración y edema" (expresado en la Tabla XIV como "alta probabilidad clínica de padecer TVP"), observamos que la relación con la presencia de TVP diagnosticada con certeza (fibrinógeno y/o flebografía), es mayor ($p < 0,001$) (Tabla XV), de manera que en cuanto al valor en el diagnóstico clínico tenemos:

- a) Diagnóstico clínico verdaderamente positivo en 7 de 14 enfermos.
- b) Diagnóstico clínico verdaderamente negativo en 30 de 32 enfermos.

c) Diagnóstico clínico falsamente positivo en 2 de 32 enfermos.

d) Diagnóstico clínico falsamente negativo en 7 de 14 enfermos.

De donde se deduce que (Tabla XIX):

1. La sensibilidad del conjunto de datos clínicos "dolor, induración y edema" es del 50%.
2. La especificidad es del 93,75%.
3. El valor predictivo o posibilidad de diagnóstico correcto de TVP ante estos datos, es del 77,78%, y
4. El valor de la ausencia de estos signos / sin tomas, es del 81,08%.

Como puede observarse, al ser más restrictivos en la consideración de signos / síntomas atribuibles a la TVP, la sensibilidad de éstos es la misma. Sin embargo, la especificidad aumenta, ya que disminuyen los falsos positivos.

Por otra parte, esta restricción aumenta la posibilidad de hacer un diagnóstico clínico correcto de un 53,84% (cuando se consideran los datos de "clínica sugestiva") a un 77,78% cuando se considera la presencia de "dolor, induración y edema" ("alta probabilidad clínica de padecer TVP").

El valor predictivo (ó diagnóstico) de la ausencia de estos signos / síntomas es similar (81,08%) al encontrado utilizando todos los

datos comprendidos en "clínica sugestiva" (78,78%).

A la interpretación de estos datos, puede objetarse que se carece de una población sana para comparar y que, obviamente, la especificidad y valor predictivo de estos signos / síntomas, podría variar. Es por ello que creemos necesario insistir en que estos datos solo pueden ser aplicados al grupo de población enferma que constituye el presente estudio, o a grupos similares que entrarán dentro de los criterios de selección que se han aplicado en este trabajo.

Estas observaciones son fácilmente comprensibles si recordamos lo expuesto en el capítulo de diagnóstico clínico de la TVP (introducción), en el que ya se comentaba que el asimilar los datos de la literatura para aplicarlos a una población sana, equivaldría a pensar que un 50% de esta población tendría trombos en su sistema venoso profundo, lo cual carece de toda lógica.

Aun así, los datos analizados están de acuerdo con los de otros autores, al menos en cuanto a la posibilidad de diagnóstico clínico de TVP cuando están presentes el dolor, induración y edema (Salzman, 1975, Browne 1978).

En cuanto a los signos / síntomas clínicos aisladamente, la induración aparece como el más significativo ($p < 0,001$), seguido de la diferencia de perímetro en pierna y / o muslo ($p < 0,01$) y el edema ($p < 0,05$). Estos signos son, además, los que se encuentran con más frecuencia en pacientes con TVP, en un 50%, 81,81% y 78,57% respectivamente, y aceptados como tales en la literatura

(Felder, 1949; Flanc y cols., 1968; Hall y Clark, 1971; Salzman, 1975; Browse, 1978).

III.- FACTORES DE RIESGO.

La incidencia de TVP en los enfermos estudiados ha sido de 30,43%. Como ya ha sido expuesto, la selección de los pacientes para el presente estudio está basada en hechos sin confirmar, aun que considerados generalmente como "factores de riesgo", tales como la edad en enfermos quirúrgicos (Kakkar y cols., 1970) y de clínica médica (Prescott y cols., 1978), enfermedades malignas (Mitchell, 1978) en las cuales, la TVP puede ser una de las primeras manifestaciones (Kasimis y Spiers, 1979), o infecciones (Wessler, 1975), Diabetes (Rawles y cols., 1973), HPN y Policitemia Vera, entre otras.

En los enfermos estudiados en este trabajo, se ha pretendido hacer una valoración de los "factores de riesgo" que presentaban, y de su influencia en el desarrollo de TVP. Se ha buscado dicha relación respecto a la edad, presencia de Neoplasia, largo tiempo de permanencia en cama e inmovilidad.

19 de los 46 pacientes estudiados eran menores de 60 años, y 5 de ellos (26, 31%) presentaron TVP. 27 enfermos tenían más de 60 años, y de ellos, 9 (33, 33%) fueron diagnosticados de TVP. No existe diferencia significativa en cuanto a la incidencia de TVP en ambos grupos ($p = NS$, χ^2 , corrección de Yates).

24 de los 46 enfermos estaban diagnosticados de Neoplasia. De ellos, 6 (25%) tuvieron TVP diagnosticada por fibrinógeno radiacti

vo y/o flebografía. De los 22 restantes, 8 (22%) fueron también diagnosticados de TVP, no existiendo diferencia significativa en cuanto a incidencia de TVP en ambos grupos con o sin neoplasia.

De 16 enfermos entre cuyos "factores de riesgo" se encontraba la inmovilidad, 5 (31,25%) presentaron TVP. De 30 que no tenían inmovilidad de extremidades inferiores, 9 (30%) presentaron TVP. No hay diferencia entre ambos grupos.

Igualmente, no se ha encontrado diferencia significativa en cuanto a la incidencia de TVP entre los enfermos que permanecieron largo tiempo en cama (presentaron TVP 10 de 32 enfermos) y los que no tenían este "factor de riesgo" (14 pacientes, de los cuales, 4 fueron diagnosticados de TVP).

Sin embargo, estos datos no quieren decir, en absoluto, que la edad avanzada, existencia de neoplasia, inmovilidad o largo tiempo de permanencia en cama, no constituyan verdaderos "factores de riesgo" para el desarrollo de la TVP, ya que varios de estos factores coinciden en los enfermos, y por otra parte carecemos de datos objetivos sobre la incidencia de la TVP en una población supuestamente sana.

Además, las exigencias diagnósticas que debían reunir los enfermos para ser incluidos en este estudio, hace que no podamos comparar el grupo estudiado con una población de enfermos seleccionada al azar (en cuanto a la incidencia de TVP y valoración de "factores de riesgo"). Ello queda patente si consideramos, por ejem

plo, que unos de los criterios de selección eran la edad superior a 50 años, existencia de neoplasia, etc.

Es por ello, que en el presente estudio no puede realizarse una valoración adecuada de los "factores de riesgo", aunque si es evidente que, basando la selección de enfermos en esos supuestos "factores de riesgo", se ha conseguido localizar objetivamente - (con técnicas diagnósticas de certeza) una población de enfermos de clínica médica con una alta incidencia de TVP, TVP que, por otra parte no habria sido sospechada clínicamente en un 50% de enfermos que la presentaban, y habria sido falsamente diagnosticada por sintomatología clínica en un 18,75% de enfermos que no la tenían.

IV.- VALOR DE LOS TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TVP.

En los últimos años se han desarrollado múltiples test de coagulación orientados al diagnóstico del estado pretrombótico, así como para intentar proveer de un método sencillo, rápido y poco agresivo para el diagnóstico de TVP y E.P.

El estudio del valor diagnóstico de tales test, cobró mayor importancia cuando se descubrió la asociación de déficit de inhibidores y trombosis (Egeberg, 1965; Marciniack y cols., 1974; Ødegard y Abildgaard, 1977; Tullis y Watanabe, 1978) así como disminución de la actividad fibrinolítica y TVP (Johansson y cols., 1978).

Actualmente, con el desarrollo técnico existente, están estudiándose multitud de parámetros de coagulación, inhibidores y fibrinólisis en este sentido.

Sin embargo, los resultados del estudio de estos parámetros biológicos son difíciles de interpretar, ya que en unas publicaciones se pretende encontrar un estado de "hipercoagulabilidad" y deducir el riesgo que presenta el enfermo para desarrollar enfermedad tromboembólica; otras buscan alteraciones que puedan servir para el diagnóstico del proceso, y otras pretenden investigar la contribución del mecanismo de la hemostasia en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica. En ocasiones estos aspectos están imbricados.

Por otra parte, a veces se carece de un método diagnóstico de certeza, y los resultados no pueden ser valorados objetivamente. Otras veces, se compara una población afecta de TVP ó E.P. con una población sana, sin tener en cuenta un tercer grupo de población enferma sin TVP y/o ó E.P., y en los cuales el test estudiado también podría estar alterado, de manera que puede suceder que dicho test sirva para discriminar el paciente con TVP de una población normal, pero no así de una población hospitalizada sin TVP.

Otro problema importante para valorar los estudios realizados son las diferentes técnicas usadas para determinar un mismo parámetro, y los diferentes resultados obtenidos en distintos laboratorios.

Un test ideal sería aquel que, además de ser reproducible en el propio laboratorio y en otros, fuera suficientemente específico y sensible para detectar el grupo de población enferma y el grupo de población sana (Sherman, 1979).

En nuestro estudio hemos determinado doce parámetros analíticos de coagulación, inhibidores y fibrinolisis (recuento de plaquetas, fibrinogenemia, tiempo de cefalina-kaolín, protrombina y trombina, factor V, PDF, actividad anti-Xa inicial, anti Xa por substratos cromogénicos, antiplasmina total, antiplasmina rápida, plasminógeno y tiempo de lisis de las euglobulinas), en una población de "alto riesgo" con TVP y en una población de "alto riesgo" sin TVP, además de en sujetos controles, supuestamente sanos. La comparación de los resultados se ha hecho aplicando la t de Student (capítulo de resultados).

- 1) El recuento de plaquetas resultó ser significativamente menor

en los pacientes que presentaban TVP que en los que no la tenían, así como respecto al grupo control. Disminución del recuento de plaquetas se ha encontrado en situaciones consideradas de alto riesgo de TVP (Ham y Slack, 1967) y podría estar en relación con una supervivencia plaquetaria disminuída. Sin embargo, la cifra media de plaquetas encontrada en nuestros enfermos con TVP es de 185.000, existiendo además gran dispersión de valores. Esto, y la multitud de causas que pueden sumarse en los enfermos estudiados (tratamientos citotáticos, neoplasias, etc.) hace que desestimemos este dato aunque, técnicamente, aparezca como significativo.

2) La Fibrinogenemia aparece mayor en los enfermos de "alto riesgo" con TVP y sin ella que en los controles ($p = 0,02$ y $p = 0,001$ respectivamente), pero no existe diferencia significativa cuando se compara para la población enferma que tenía o no trombosis ($p = NS$), por lo que la cifra de fibrinógeno no sirve para distinguir estos grupos de enfermos. Al igual que otras proteínas de la coagulación, el fibrinógeno se encuentra aumentado en situaciones tales como infecciones, tumores, etc.; la hiperfibrinogenemia nos serviría, pues, para detectar una situación de enfermedad, y posiblemente un grupo de enfermos de "alto riesgo" (como el estudiado), pero no como indicador de TVP.

3) El alargamiento del tiempo de trombina en los enfermos con TVP y sin TVP carece de significación cuando se compara con el grupo control y entre ellos.

El alargamiento de dicho tiempo en los pacientes que lo presentan puede guardar relación con la presencia de alteraciones hepáticas, aumento de PDF, etc., situaciones conocidas como capaces de modificar dicho tiempo de trombina.

4) El tiempo de protrombina se encontró alargado tanto en los enfermos con TVP como en los que no la presentaban cuando se comparan con el grupo control. No hubo diferencia significativa al comparar el alargamiento observado en los enfermos con TVP con los que no la presentaron. Este test no diferencia, pues, ambos grupos de enfermos, y su alteración puede ser debida a presencia de enfermedad hepática, déficit de factores vitamina - K dependientes, nada infrecuente, por otra parte, en pacientes con infecciones, neoplasia, con anorexia y sometidos a antibioterapia intravenosa, así como hospitalizados largo tiempo.

5) Acortamiento del tiempo de Cefalina-Kaolín ha sido encontrado en pacientes que han desarrollado TVP en el postoperatorio (Gallus y cols., 1973). En nuestro estudio, dicho test se encontró acortado en los pacientes con TVP, pero no existió diferencia significativa al compararlo con los controles. En el grupo de enfermos sin TVP, el acortamiento del tiempo de Cefalina-Kaolín si fué significativo respecto a los valores controles ($p < 0,01$).

En nuestra experiencia, este test no sirve para indicar

presencia de TVP (se encontró acortamiento significativo para el grupo sin TVP y no para el grupo con TVP).

Aunque el acortamiento del tiempo de Cefalina-Kaolín, ha sido considerado como un test biológico de valor para definir "alto riesgo" de enfermedad tromboembólica (Mc Kenna y cols., 1977), su uso como tal es también criticable, ya que el diagnóstico de TVP está basado, en este estudio, en los signos clínicos.

El acortamiento del tiempo de Cefalina-Kaolín es, además, una situación que se encuentra con frecuencia en pacientes con infecciones, enfermedades malignas, etc., y en nuestra opinión expresaría de alguna forma, una situación de "hipercoagulabilidad".

6) Aumento de factor V se ha descrito en enfermos con TVP (Hirsch y Gallus, 1977), al igual que se ha observado aumento en la incidencia de TVP en familias con aumento congénito de factor V (Davies y Mc Nicol, 1978). En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la dosificación de factor V en los pacientes con TVP comparados con los que no la presentaban, ni con el grupo control. Además, es preciso recordar que es necesario ser cautelosos en la valoración del aumento de las tasas factoriales, ya que en ocasiones, el aumento factorial observado en situaciones de TVP se encuentra dentro del rango de actividad encontrado en individuos normales (Stewart, 1978).

7) Como ya fue expuesto en la introducción, aumento de PDF ha

sido descrito en TVP y EF (Gallus y cols., 1973). Otros autores no encuentran diferencia significativa entre el aumento de PDF hallado en pacientes con TVP y en otros pacientes considerados de "riesgo" pero sin TVP (Bynum y cols., 1978). En nuestro estudio no existe diferencia significativa entre los pacientes con TVP y sin TVP, concluyendo al igual que Gurewich y cols. (1973) que este test es de poca ayuda en dicha situación.

8) Actividad anti Xa inicial: Con la determinación de esta actividad inhibidora por método coagulativo, encontramos descenso de la misma en los enfermos con TVP respecto al grupo control ($p < 0,02$); sin embargo este descenso no es capaz de discriminar al grupo con TVP y sin TVP. Al estudiar las dos poblaciones incluídas en este trabajo (con y sin TVP) en las que concurren factores de riesgos similares, y considerando como verdadero positivo para el test el encontrar descenso de la actividad anti Xa (por debajo del valor medio de los controles menos 2 desviaciones standard) y TVP, como falso positivo la disminución de actividad anti Xa sin existencia de TVP, como verdadero negativo una actividad anti Xa normal y ausencia de TVP, y como falso negativo actividad anti Xa normal y presencia de TVP, tenemos que:

Sólo 4 de 14 enfermos con TVP presentaron una actividad anti Xa disminuida, siendo la sensibilidad del test del 28,57% para encontrar los enfermos con TVP entre un grupo de pacientes con los mismos factores de riesgo. De 31 enfermos sin TVP en los que se practicó el test, 4 presentaron disminución de anti Xa, por lo que el valor predictivo de un resultado anormalmente bajo de anti Xa para

coincidir con el diagnóstico de TVP (en el grupo de "riesgo" estudiado) es sólo del 50%.

Considerando los mismos parámetros para comparar el grupo de 14 enfermos con TVP y los 32 sujetos controles (supuestamente sanos, en los que 1 de 32 tuvo anti Xa anormalmente descendido), la sensibilidad del test resulta de 28,57%, la especificidad en el reconocimiento de una población sana del 96,8% y el valor predictivo de un resultado anormal del 80%.

Como puede observarse, un resultado anormal de anti Xa se obtiene en un 28,57% de los enfermos con TVP, y si ellos fueran comparados solamente con una población sana podría deducirse que el valor predictivo del test es alto. Pero el verdadero problema que es discriminar entre pacientes de "alto riesgo" no se soluciona, ya que en este caso el valor predictivo es tan solo de 50%. Es decir, que dicho test sería aplicable a personas supuestamente sanas en las que se sospecha un episodio trombótico; si en ellas obtenemos un resultado positivo podrían indicarse otras técnicas exploratorias de certeza, no así en enfermos médicos de "alto riesgo" como los que constituyen este estudio, en los que encontrar una actividad anti Xa descendida no aportaría, posiblemente, más que el poseer un nuevo dato bioquímico acerca del enfermo. La práctica de este test y/o determinación de AT-III si la consideramos necesaria en enfermos con historia personal y/o familiar de TVP y/o E.P., en los cuales no existe una causa aparente de trombosis ni tienen enfermedades sistémicas subyacentes, ya que el déficit familiar de inhibidores (AT-III) parece claramente implicado en el desarrollo de TVP (Egeberg, 1965; Marciniak y cols., 1974; Barrowchiffe y cols., 1978), constituyendo aproximadamente

un 2% de los episodios trombóticos venosos.

9) Cuando determinamos la actividad anti Xa por substratos cromogénicos, no evidenciamos disminución significativa de la misma en los enfermos que tenían TVP respecto al grupo control, encontrando, por otra parte, que dicha actividad era mayor en pacientes sin TVP que en el control y que en los que presentaban TVP.

Ya hemos comentado que usando el método coagulativo con corto tiempo de incubación, obtenemos que la actividad anti Xa inicial es significativamente menor en pacientes con TVP que en el grupo control. Esta actividad anti Xa no se ha encontrado disminuida usando substratos cromogénicos, por lo que pensamos, puede implicarse a otros factores diferentes de la α_2 -AT-III, como podrían ser el factor V y fosfolípido plaquetario que podrían proteger al factor Xa de su inactivación por la α_2 -AT-III, y que cuando se usa la técnica de substratos cromogénicos con heparina, estos inhibidores diferentes de la α_2 AT-III quedarían muy disminuidos al utilizarse plasma más diluido e introducir heparina en el ensayo (Ødegard y cols., 1976).

De los 11 enfermos con TVP en los que pudo determinarse actividad anti-Xa por método cromogénico, dicha actividad sólo se encontró disminuida en dos. En ellos también se encontró disminución en la actividad anti-Xa inicial por método coagulativo. De 15 enfermos sin TVP en los que se hizo este test, ninguno presentó disminución de actividad anti-Xa determinada por método cromogénico.

.../...

10) Fibrinolisis:

a) El tiempo de lisis de las euglobulinas fue mayor de 120 minutos en los enfermos estudiados, tanto con TVP como sin TVP, por lo que este parámetro no parece útil en este tipo de estudios.

b) La dosificación de plasminógeno por método caseinólítico en enfermos con TVP (\bar{x} : 1,46, DS: 0,68) no difiere significativamente de la encontrada en sujetos controles (\bar{x} : 1,34, DS: 0,33) ni en el grupo de alto riesgo sin TVP (\bar{x} : 1,72, DS: 0,75).

Si bien en algunos estados de especial tendencia a la TVP, como el postoperatorio, se ha descrito disminución de plasminógeno (Ygge, 1970), así como acortamiento de la vida media del plasminógeno en la TVP (Harker y Slichter, 1974) que orientaría a esperar un descenso de esta proteína en la TVP, nosotros no hemos podido evidenciar tal disminución.

Es llamativo, no obstante, que los pacientes considerados de alto riesgo sin TVP tengan una cifra de plasminógeno significativamente aumentada respecto al grupo control. Ello podría indicar de alguna manera, un intento por parte del organismo de "prevenir" la enfermedad trombótica con un aumento de síntesis de esta proteína. Es probable que disminuya su concentración por su conversión en plasmina cuando se produce la TVP, si bien todo esto no deja de ser una especulación. Lo único que podemos decir, es que la dosificación aislada de plasminógeno no orienta hacia un probable diagnóstico o exclusión de TVP.

c) La actividad antiplasminica total, se encuentra significativamente aumentada en los enfermos con TVP cuando se compara con el grupo control ($p < 0,005$), así como en los enfermos sin TVP respecto al control ($p < 0,01$), pero no es capaz de distinguir enfermos de "alto riesgo" con TVP y sin TVP. Estos hallazgos son, superponibles a los de Gallus y cols. (1973) en enfermos quirúrgicos.

d) La antiplasmina rápida (que representa la más potente acción inhibidora del plasma sobre la plasmina) se ha encontrado elevada respecto al grupo control, en todos los pacientes estudiados, pero sin mostrar diferencias significativas. Teger-Nilsson y cols. (1978) no encontraron modificación en este parámetro en el momento agudo del episodio trombótico, pero si posteriormente en el transcurso de la enfermedad.

Estos valores aumentados de antiplasmina total y antiplasmina rápida pueden reflejar una situación reactiva, que por otra parte puede ser esperada en pacientes con neoplasias, infecciones graves, etc. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas que coincidan o se produzcan como consecuencia de la formación del trombo venoso.

Otro aspecto interesante de este problema, sería si la presencia o aumento de estos inhibidores del sistema fibrinolítico afectan la evolución de la enfermedad trombótica, y cómo se modifican con el tratamiento heparínico, si bien este aspecto, excede los límites del presente trabajo.

En resumen, podemos decir que los test de coagulación y/o fibrinólisis de que disponemos, no son capaces de detectar por si solos un episodio trombótico. Ello puede ser debido (como expone Sixma, 1978, en su excelente revisión de "técnicas para el diagnóstico del estado pretrombótico") porque dicha enfermedad da lugar a pocos cambios en los parámetros estudiados, o por la poca sensibilidad y especificidad de los test disponibles.

El planteamiento futuro de la investigación de los parámetros de hemostasia y trombosis, creemos debe orientarse en la combinación de varios test, o la realización de test secuenciales (estudiando aquellos parámetros que en base a estudios previos se hayan mostrado prometedores) y seleccionando aquellos que puedan ser más sensibles y específicos. Es preciso, por otra parte, disponer de técnicas diagnósticas de certeza de TVP para poder valorar con rigor los resultados de los test de laboratorio.

2017

CONCLUSIONES

1. Los criterios utilizados en este trabajo como de "alto riesgo" para la selección de enfermos con posible TVP en pacientes médicos hospitalizados, es adecuada. Aplicando estos criterios la frecuencia real de TVP en enfermos médicos es del 30,43%.

2. La TVP se inicia en el territorio soleo y popliteo en el 57,14% de los enfermos que la padecen simultáneamente en las venas de la pierna y del muslo en el 21,42%. Su inicio es bilateral en el 14,28% de los casos.

3. La técnica del fibrinógeno radiactivo para el diagnóstico de la TVP es de fácil realización. No deben realizarse simultáneamente otras exploraciones isotópicas. Está contraindicada en el embarazo, lactancia, en enfermos que deben ser sometidos a exploraciones tiroideas y en los alérgicos al Iodo. Es imprescindible bloquear previamente al tiroides. Un peligro potencial de la misma es la transmisión de hepatitis.

4. El grado de certeza diagnóstica del fibrinógeno radiactivo en enfermos con TVP es del 80% comparado con la flebografía. Es una técnica que supera a las restantes técnicas incruentas en detectar la trombosis del territorio soleo. Su rentabilidad diagnóstica puede aumentarse evitando los falsos positivos y negativos, si se hace una selección cuidadosa de los enfermos.

5. La técnica del fibrinógeno radiactivo es útil y adecuada para el estudio de la incidencia, evolución y profilaxis de la enfermedad tromboembólica en los enfermos médicos.

6. La presencia del conjunto de síntomas/signos que constituyen el "Patrón clínico sugestivo de TVP" se da en un 50% de los enfermos, y se correlaciona positivamente con el diagnóstico de certeza de TVP con p menor de 0,05. No obstante, su ausencia no descarta tal diagnóstico, ya que el 50% de pacientes con TVP confirmada no lo presentan y el 21,42% de ellos cursaron de forma asintomática.

7. La sensibilidad del parámetro "patrón clínico sugestivo de TVP" es del 50%, y su valor predictivo o diagnóstico del 53,84%. Este patrón se presenta en el 18,75% de enfermos sin TVP confirmada.

8. La presentación parcial del "patrón sugestivo de TVP" incluyendo tres o más signos o síntomas, se da en el 28,12% de los enfermos sin TVP confirmada.

9. Las manifestaciones clínicas de presentación más frecuente en los enfermos sin TVP, pero con alto riesgo de la misma, son el edema 37,5%, las alteraciones tróficas cutáneas 34,37%, dolor a la palpación 21,87% y el signo de Homans es de 18,75%.

10. El aumento del perímetro en pierna y/o muslo (igual o mayor de 1,5 cm.), considerado aisladamente, se presenta en el

81 % de los enfermos con TVP confirmada; el edema se da en el 78,57%, el dolor a la palpación en el 57,14%, y la induración en el 50%. Estos síntomas / signos se correlacionan con el diagnóstico de certeza con unos valores de p inferior a 0,01, p inferior a 0,05, p inferior a 0,001 respectivamente.

11. La presencia de alteraciones tróficas cutáneas en las extremidades inferiores, Homans positivo y dolor espontáneo y/o a la presión, o a la palpación son inespecíficos, y su presencia aislada no se correlacionan con el diagnóstico de certeza de TVP.

12. La asociación simultánea de dolor, induración y edema se presenta en el 50% y se correlaciona con el diagnóstico de certeza de TVP con p inferior a 0,001. La sensibilidad de esta asociación es del 50%, y su valor predictivo o diagnóstico es del 77,78%.

13. Los enfermos con TVP tienen reducción del número de plaquetas con p menor de 0,005 sobre el grupo control, y con p menor de 0,05 sobre el grupo de enfermos de "alto riesgo" sin TVP.

Los enfermos con alto riesgo tienen un número de plaquetas similar a las del grupo control.

14. Los enfermos con TVP tienen la cifra de fibrinógeno elevada sobre el grupo control, p menor de 0,02. Los enfermos de alto riesgo tienen una cifra de fibrinógeno superior al control con p menor de 0,001. No existe diferencias significativas entre el fi

brinógeno de los enfermos con TVP y los de alto riesgo, aunque la cifra es mayor en los de alto riesgo sin TVP.

15. El tiempo de trombina en los enfermos estudiados (con y sin TVP) no presenta diferencia significativa con el encontrado en el grupo control.

16. Los enfermos con TVP tienen un tiempo de protrombina alargado sobre el grupo control con p inferior a 0,05. Los enfermos de alto riesgo tienen un alargamiento del tiempo de protrombina con p inferior a 0,025 sobre el grupo control. No existe diferencia significativa entre los alargamientos del tiempo de protrombina entre los enfermos con TVP y de alto riesgo, pero sin TVP.

17. Los enfermos con TVP tienen acortamiento del tiempo de Cefalina Kaolin sin valor significativo sobre el grupo control y sin valor significativo sobre el grupo de alto riesgo sin TVP.

Los enfermos de alto riesgo sin TVP tienen un tiempo de Cefalina Kaolin acortado con valor significativo sobre el grupo control con p menor de 0,01.

18. El 42,85% de los enfermos con TVP tienen los PDF positivos. Los enfermos de alto riesgo sin TVP tienen en el 16,66% los PDF positivos y en el 83,33% negativos. No hay diferencia significativa entre el grado de positividad de los PDF en los enfermos con TVP y el grado de positividad en los enfermos de alto riesgo sin TVP.

19. En los enfermos con TVP, los valores del factor V no guardan diferencia significativa con los del grupo control y con los enfermos de alto riesgo, pero sin TVP.

20. En los enfermos con TVP la actividad inicial anti Xa está disminuida, con p inferior a 0,02, en relación al grupo control, pero no hay diferencia significativa cuando se compara con el grupo de alto riesgo sin TVP. No hay reducción significativa de la actividad anti Xa encontrada en los enfermos de alto riesgo sin TVP y el grupo control.

21. En los enfermos con TVP no existe diferencia significativa con el grupo control en lo relativo a la actividad anti Xa valorada mediante sustratos cromogénicos.

Los enfermos de alto riesgo tienen mayor actividad anti Xa que los enfermos con TVP y que el grupo control, p menor de 0,05.

22. Las modificaciones en la cifra de plasminógeno en los enfermos con TVP no tiene valor significativo en relación con el grupo control y tampoco con el grupo de enfermos de alto riesgo. Los enfermos de alto riesgo sin TVP tienen una cifra de plasminógeno mayor que el grupo control con p menor de 0,05.

23. Los enfermos con TVP tienen significativamente aumentada la actividad antiplasminica total, en relación con el grupo control con p menor de 0,005. No hay relación significativa con los valores

de antiplasmina de los enfermos de alto riesgo sin TVP. Estos tienen elevación de antiplasmina con una significación de p inferior a 0,01 en relación con el grupo control.

24. En los enfermos con TVP, la elevación de la actividad antiplasmina rápida no tiene valor significativo al compararlo con los valores del grupo control y del grupo de alto riesgo. Tampoco es significativa la diferencia encontrada en el grupo de alto riesgo sin TVP y el grupo control.

25. El tiempo de lisis de las euglobulinas fue mayor de 120 minutos en los enfermos con TVP y en los de alto riesgo sin TVP, no existiendo diferencia con los controles.

26. Consideramos que los hallazgos señalados en las conclusiones nº 13 a la 25 no tienen por sí solos valor diagnóstico absoluto de la TVP, pero tienen un gran valor de orientación y sirven, por otro lado, para justificar el diagnóstico de estado de hipercoagulabilidad primaria o secundaria a la TVP.

BIBLIOGRAFIA

ABILDGAARD, U. (1974). "Heparin cofactor and antithrombin". Rev. Thromb. et Diath. Haem, vol. 33. pág. 38.

ABILDGAARD, U.; LIE, M. y ODEGARD, R. (1976). "A simple Amidolytic Method for Determination of Functionally Active Antithrombin III." Rev. Scand. J. clin. Lab. Invest., vol. 36, pág. 109.

ABILDGAARD, U.; LIE, M., TEITEN, A. y ØDEGARD, O.R. (1975). "Coagulation inhibitors studied with chromogenic substrate". Rev. Abstract Vth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. En: Rev. Thromb. et Diath. Haem., vol. 34, pág. 345.

ABILDGAARD, U.; ØDEGARD, O.R.; KIERULF, P. y PEPPER, D.S. (1974). "Influence of Platelet Factor 4 on Inhibited Thrombin substrate reactions". Rev. Thromb. Res., vol. 5, pág. 185.

ABILDGAARD, U.; ØDEGARD, O.R.; LIE, M. y MILLER-ANDERSSON, M. (1977). "Reactions between thrombin, activated Factor X and antithrombin III studied with amidolytic methods". Rev. Paper read at the First Florence Conference on Haemostasis and Thrombosis. Mayo. Florence.

AH-SEE, A.K.; ARFORS, K.E.; BERGQVIST, D. y DAHLGREN, S. (1976). "The haemodynamic and antithrombotic effects of intermittent pneumatic calf compression on femoral vein blood flow!" Rev. Acta Chir. Scand. vol. 142, pág. 381.

ALBERG, M.; NILSSON, I.M. y HEDNER, U. (1973). "Antithrombin III after operation". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 1.337.

ANGLES-CANO, E.; SULTAN, Y., y CLAUVEL, J. (1979). "Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus". Rev. J. Lab. Clin. Med., vol. 94, pág. 312

- ALKJAERSING. (1959). "The mechanism of clot dissolution by plasmin".
Rev. J. Clin Invest., vol.38. pág. 1086.
- ANDERSEN, P. (1976). "Hyperlipidaemia and Reduced Fibrinolytic Activity associated with Thromboembolic complications in a family", Rev. Acta Med.Scand., vol.200. pág. 289.
- ANSELL, J.E. (1978). "Aspirin for prophylaxis of venous thromboembolism." Rev. N.Engl.J. Med., vol. 298. pág. 1090.
- AOKI, N.; MOROI, M; SAKATA, Y. ; YOSHIDA, N. y MATSUDA, M. -
(1978). "Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found a patient with recurrent thrombosis." Rev. J. Clin. Invest., vol. 61, pág. 1186.
- AOKI, N.; SAITO, H.; KAMIYA, T.; KOIE, K.; SAKATA, Y. y KOBAYASHI, M. (1979). "Congenital deficiency of α_2 -plasmin inhibitor associated with severe hemorrhagic tendency." Rev. J. Clin. Invest., vol. 63, pág. 877.
- ASCHOF, L. (1924) . "Lectures on Pathology. New York Hoeber". Citado por Sevit y Gallagher (1961).
- ASTED, B.; ISACSON, S.; NILSSON, I.M. y PANDOLFI, M. (1973).
"Trombosis y oral contraceptives: possible predisposition".
Rev. British Med. J., vol. 4. pág. 631.
- ASTRUP, T. (1956). "The biological significance of fibrinolysis". Rev. Lancet. vol. 2 , pág. 565.

- ASTRUP, T. y BRAKMAN, P. (1970). "Selective inhibition of tissue plasminogen activator in thrombotic disease". Rev. Abstract. vol. of the XII International Congress of Hematology (Munich), pág. 173.
- ATKINS, P. y HAWKINS, L.A. (1965). "Detection of venous thrombosis in the legs". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 1.217.
- ATKINS, P. y HAWKINS, L.A. (1968). "The diagnosis of deep vein thrombosis in the leg using ^{125}I -Fibrinogen". Rev. British J. Surg. vol. 55, pág. 825.
- AURELL, L.; SIMONSSON, R.; ARIELLY, S.; KARLSSON, G.; FRIEBERGER, P. y CLAESON, G. (1978). "New Chromogenic Peptide Substrates for Factor Xa. Rev. Haemostasis, vol. 7, pág. 92.
- AZNAR, J. (1974). "Effect of contact factor (factor XII-Factor XI) on aggregation of Platelets". Rev. Haemostasis, vol. 3, pág. 20.
- BANERJEE, R.N.; SAHNI, A.L.; KUMAR, V. y ARYA, M. (1974). "Antithrombin III Deficiency in Maturity onset Diabetes Mellitus and Atherosclerosis". Rev. Thromb. et Diath. Haem., vol. 31, pág. 339.
- BAGDASARIAN, A. y COLMAN, R.W. (1978). "Subcellular Localization and purification of platelet α_1 -antitrypsin." Rev. Blood vol. 51, pág. 139.
- BANKS, D.C. y MITCHELL, J.R.A. (1974). "Leucocytes and Thrombosis. I.A. Simple test of Leucocyte Behaviour". Rev. Thromb. et Diath. Haem., vol. 30, pág. 36.

- BANG, N. y MATTLER, L.E. (1978). "Sensitivity and Specificity of Plasma Serine Protease Chromogenic Substrates". - Rev. Haemostasis, vol. 7, pág. 98.
- BARKER, N.; NYGAARD, K.; WALTERS, W. y PRIESTLEY, J. (1941) "A statistical study of postoperative venous thrombosis and pulmonary embolism". Rev. Proc. Mayo Clin., vol. 16, pág. 17.
- BROWSE, N. (1969). "Deep vein thrombosis: Diagnosis". Rev. Brit. Med. J., vol. 4, pág. 676.
- BROWSE, N. (1978). "Diagnosis of deep-vein thrombosis". Rev. Br. Med. Bull., vol. 34, pág. 163.
- BROWSE, N.L.; CLAPHAM, W.F.; CROFT, D.N.; JONES, D.J. & THOMAS, M.L. y WILLIAMS, J.O. (1971). "Diagnosis of established deep vein thrombosis with the ¹²⁵I-Fibrinogen uptake test." Rev. Br. Med. J., vol. 4, pág. 325.
- BARROW CLIFFE, T.W.; JOHNSON, E.A. y THOMAS, D. (1978) "Antithrombin III and Heparin". Rev. Brit. Med. Bull, vol. 34, pág. 143.
- BAUGH, R.F. y HOUGIE, C. (1977). "Biochemistry of blood coagulation." En: Recent advances in blood coagulation 2. pág. 1. Ed. L. Poller, Churchill Livingstone. Edinburgh, London and New York.
- BAUMGARTNER, H.R. (1977). "Platelet and fibrin deposition of subendothelium: opposite dependence on blood shear rate." Rev. Thrombos. Haemostas., vol. 38, pág. 133.

- BECKER, J. (1972). "The diagnosis of venous thrombosis in the legs. using I-labelled fibrinogen". *Rev. Acta Chir. Scand.*, vol. 138. pág. 667.
- BENNETT, N. B. (1970). "Further studies on an inhibitor of plasminogen activation in human serum. Release of the inhibitor during coagulation and Thrombus formation". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.* vol. 23. pág. 553.
- BENNET, B. y OGSTON, D. (1973). "Natural and drug induced inhibition of fibrinolysis". En: *Clinics in Haematology*, ed. Douglas, A.S., vol. 2. Ch. 8. WB. Saunders: London.
- BERGSTROM, K. y LAMBORG, G. (1975). "The effect of major surgery, low doses of heparin and Thromboembolism on plasma antithrombin. Comparison of immediate Thrombin inhibiting capacity and the antithrombin III content". *Rev. Thromb. Res.* vol. 6. pág. 223.
- BIGDEMAN, S.; ELIASSON, R.; y JOHNSON, S. (1966). "Relationship between postoperative changes in Adenosine-Diphosphate induced Platelet Adhesiveness and venous Thrombosis". *Rev. Lancet*, vol. 1, pág. 1301.
- BIGGS, R. (1972). "Human blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis". pág. 609, 596, 634. Ed. Blackwell-Oxford.
- BIGGS, R.; DENSON, K. W. E.; AKMAN, N., BORRETT, R. y HADDEN, M. (1970). "Antithrombin III, antifactor Xa and heparin". *Rev. Brit. J. Haematol.* vol. 19; pág. 283.

- BIGGS, R.; MACFARLANE, R.G.; DENSON K.W.E. y ASH, B.J. (1965). "Thrombin and the interaction of factors VIII y IX", Rev. Brit. J. Haematol, vol. II, pág. 276.
- BILLING, F.T.. (1921). "Primary thrombosis of the pulmonary artery", Rev. Pennsylvania, M.J., vol. 25, pág. 152., citado por Mac Lachlin y Paterson (1951).
- BLAISDELL, F.W. (1979). "The limited Utility of Fibrinogen I¹²⁵ leg Scanning", Rev. Arch. Intern. Med.vol. 139, pág. 143.
- BLOMBACK, M.; BLOMBACK, B.; OLSSON, P. y SVENDSEN, L. (1974). "The Assay of Antithrombin using a synthetic chromogenic substrate for thrombin". Rev. Thromb. Res., vol. 5, pág. 621.
- BLOOM, A.L. (1977). "Physiology of Factor VIII". En: Recent Advances in Blood Coagulation, 2. Ed. Poller, Churchill Livingstone, pág. 141.
- BLOOM, A.L.; GIDDINGS, J.C. y SHEARN, S.A.M. (1975). "Immunohistological studies of coagulation factors in normal blood vessels and platelets. (Abstract)". Rev. Thromb et Diath. Haem. vol. 34, pág. 599.
- BORSODI, A. y NARASIMHAN, T.R. (1978). "Microheterogeneity of Human Antithrombin III". Rev. Brit. J. Haematol, vol. 39, pág. 121.
- BOTTI, R.E. y RATNOFF, O.D. (1964). "Studies on the pathogenesis of thrombosis: An experimental "hypercoagulable" state induced by the intravenous injection of ellagic acid". Rev. J. Lab. Clin. Med., vol. 64, pág. 385.

- BOUGHTON, B.J.; ALLINGTON, M.J. y KING, A. (1978). "Platelet and Plasma β Thromboglobulin in Myeloproliferative Syndromes and Secondary Thrombocytosis". Rev. Brit. J. Haematol, vol. 40, pág. 125.
- BRAUNSTEIN, K.M.; DODDS, K.A.; STEWART, G.; SHULL, K.C. y EURENIUS, K. (1978). "Heparin Cofactor Activity following thermal injury". Rev. Am. J. Clin. Pathol., vol. 70, pág. 632.
- BRECHEV, G. y CRONKITE, E.P. (1950). "Morphology and Enumeration of Human Blood Platelets". Rev. J. App. Physiol, vol. 3, pág. 365.
- BROWN, D.L. (1975). "Complement and coagulation", Rev. Brit. J. Haematol, vol. 30, pág. 377.
- BUCKELL, M. (1958). "The Effect of Citrate on Euglobulin Methods of Estimating Fibrinolytic Activity", Rev. J. Clin. Path., vol. 11, pág. 403.
- BURROWS, A.W.; CHAVIN, S.I. y HOCKADAY, T.D.R. (1978). "Plasma β Thromboglobulin concentrations in Diabetes Mellitus", Rev. Lancet, vol. 1, pág. 235.
- BYNUM, L.; CROTTY, C.M. y WILSON, J.E. (1978). "Diagnostic value of tests of fibrin metabolism in patients predisposed to Pulmonary Embolism". Rev. Arch. Intern. Med., vol. 139, pág. 283.
- CADE, J.; HIRSH, J. y REGOECZI, E. (1975). "Mechanism for elevated fibrin/fibrinogen degradation products in acute experimental pulmonary embolism". Rev. Blood, vol. 45, pág. 563.

- CAEN, J. LARRIEU, M. J. y SAMAMA, M. (1975). "Diagnostic Biologique d'une maladie thrombo-embolique". En: L'Hémostase. Methodes d'exploration et Diagnostic pratique. Ed.: Expansion Scientifique Francaise. pág. 358.
- CASH, J. D. (1977). "Disseminated intravascular coagulation". En: Recent advances in blood coagulation 2. p. 293. Ed.: Polle, Churchill Livingstone.
- CHAN, V. WONG, C. V.; TSO, S. C. y TOOD, D. (1979). "The determination of antithrombin III by radioimmunoassay and its clinical application". Rev. Brit, J. Haematol, vol. 41, pág. 563.
- CHESTERMAN, C. N.; MCGREADY, J. R.; DOYLE, D. J. y MORGAN, F. J. (1978). "Plasma Levels of Platelet Factor 4 Measured by Radioimmunoassay". Rev. Brit, J. Haematol, vol. 40 pág. 487.
- CLARK, R. A. y KLEBANOFF, S. (1979). "Myeloperoxidase-Mediated platelet release reaction". Rev. J. Clin. Invest. vol. 63, pág. 177.
- CLAESON, G.; EKENSTAM, B.; AURELL, L.; ARWIN, H. y LUNDS-
TROM, I. (1978). "New Electric Method to Determine Enzymatic Activity. Determination of Antithrombin in whole blood." Rev. Haemostasis. Vol. 7. pág. 135.
- CLARK, W. B.; MACGREGOR, A. B.; PRESCOTT, R. J. y RUCKLEY, C. V. (1974). "Pneumatic compression of the calf and postoperative deep vein thrombosis". Rev. Lancet, vol. 2, p. 5.
- CLAYTON, J. K.; ANDERSON, J. A. y McNICOL, C. P. (1976). "Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis". Rev. Br. Méd. J., vol. 2, pág. 910.

- COLLEN, D.; BILLIAV, A.; EDY, J. y DE SOMER, P. (1977). "Inhibition of Fibrinolysis, Associated with oncogenic Transformation by Normal and Antiplasmin - Depleted Human Plasma". *Rev. Thrombos. Haemostas.* vol. 38 pág. 146.
- COLLEN, D.; SEMERANO, N.; TELESFORO, P. y VERSTRAETE, M. (1978). "Inhibition of plasmin by antithrombin-heparin - complex. II During thrombolytic therapy in man". *Rev. Brit. J. Haematol.*, vol. 39, pág. 101.
- COLLEN, D. y WIMAN, B. (1978a). "Fast-acting plasmin inhibitor in human plasma". *Rev. Blood*, vol. 51. pág. 563.
- COLLEN, D., y WIMAN, B. (1978b). "Physiological inhibitors of Fibrinolysis". En: *Fibrinolysis Current Fundamental and Clinical Concepts*. Edited by P.J. Gaffney and S. Balkov -- Ulutin. Ed. Academic Press. London, pág. 17.
- COLLEN, D. y WIMAN, B. (1979). "Turnover of antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor of plasma". *Rev. Blood*, vol. 53 pág. 313.
- COMP, P.C.; JACOCKS, R.M. y TAYLOR; F.B. (1979). "The dilute - whole blood clot lysis assay: a screening method for identifying postoperative patients with a high incidence of - deep venous thrombosis". *Rev. J. Lab. Clin. Med.*, vol. 93 pág. 120.
- CONARD, J.; DURAND, G.; FEGER, J. y SAMAMA, M. (1973). "Acquired abnormal antithrombin III in L-asparaginase treated patients." IV th. International Congress on thrombosis and Haemostasis, Vienna.
- CONARD, J.; SAMAMA, M. y SALOMON, Y. (1972). "Antithrombin III and the oestrogen content of combined oestro-progestagen contraceptives". *Rev. Lancet*, vol. 2. pág. 1148.

- COOKE, E.D. y PILCHER, M.F. (1973). "Thermography in Diagnosis of deep venous thrombosis". *Rev. Br. Med. J.*, vol. 2, pág. 523.
- COOKE, E.D. y PILCHER, M.F. (1974). "Deep vein thrombosis: - Preclinical diagnosis by thermography". *Rev. Br. J. Surg.*, vol. 61, pág. 971.
- COOKE, E.D.; GORDON, Y.B.; BOWCOCK, S.A.; SOLA, C.M.; PILCHER, M.F.; CHARD, T.; IBBOTSON, R.M. y AINS WORTH, M.E. (1975). "Serum fibrin (ogen) degradation products in diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after hip surgery". *Rev. Lancet*, vol. 2, pág. 51.
- CRAWFORD, G. P.M. (1976). "Assays of the inhibitors of the fibrinolytic enzyme system. Functional and immunological. En: *Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis*, vol. 2. Ed. Davidson J.F. Raven Press, New York, pág. 157.
- CRAWFORD, G.P.M. y OGSTON, D. (1975). "The action of Antithrombin III on Plasmin and Activators of Plasminogen". *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 391, pág. 189.
- CZERVIONKE, R.L.; HOAK, J.C. y FRY, G.L. (1978). "Effect of aspirin on thrombin-induced adherence of platelets to cultured red cells from the blood vessel wall". *Rev. J. Clin. Invest.*, vol. 62, pág. 847.
- DAVES, J.; SMITH, R.C. y PEPPER, D.S. (1978). "The release distribution, and clearance of Human β -Thromboglobulin and platelet factor 4". *Rev. Thromb. Res.*, vol. 12, pág. 851.
- DAVIDSON, F.J. (1977). "Recent advances in fibrinolysis. En: *Recent advances in blood coagulation*, 2. Ed. Poller. Churchill Livingstone, pág. 91.

- DAVIES, J.A. y Mc NICOL, G.P. (1978). "Blood coagulation in pathological thrombus formation and the detection in blood of a thrombotic tendency". Rev. Brit. Med. Bull. vol. 34, pág. 113.
- DAVIS, H.H. y WELCH, M.J. (1979). "Radioisotopic detection of arterial thrombi". En: Venous and arterial thrombosis. Ed. por Joist, J.H. y Sherman, L.A. Grune Stratton Inc. - London. pág. 295.
- DAY, T.K.; COWPER, S.V.; KAKAR, V.V., y CLARK, K.G.A. (1977). "Early Venous Thrombosis. A Scanning Electron Microscopic Study". Rev. Thrombos. Haemostas., vol. 37, pág. 477.
- DERKOLISCH, P. (1978). "Recurrent venous thrombosis". Rev. JAMA, vol. 240, pág. 2154.
- DIDISHEIM, P. y FUSTER, V. (1978). "Actions and Clinical Status of Platelet-suppressive Agents." Rev. Sem. Hematol. vol. XV pág. 55.
- DIDISHEIM, P.; KAZMIER, F.J. y FUSTER, V. (1974). "Platelet Inhibition in the Management of Thrombosis". Rev. Thromb. et Diath Haem. vol. 32, pág. 21.
- DONNER, L., KLENER, P. y ROTH, Z. (1977). "The plasminogen Activator of the Arterial Wall". Rev. Thrombos. Haemostas. vol. 37, pág. 436.
- DORMANDY, J.A. (1975). "Abnormal blood viscosity and deep venous thrombosis." En: Thromboembolism. A etiology, Advances in Prevention and Management. Ed. Nicolaides. pág. 79.

- DOUGLAS, A.S. y Mc NICOL, G.P. (1976). "Anticoagulant therapy"
En: Human Blood Coagulation, Haemostasis and thrombosis.
Blackwell Scientific Publications", pág. 557.
- DUFFY, G.J.; DAURA, D.; BRIEN, T.G.; ORMOND, D. y MEHIGAN,
J.A. (1973). "New radiosotope test for detection of deep ve--
nous thrombosis in the legs". Rev. Brit. Med. J., vol. 1,
pág. 712.
- EGEBERG, O. "Inherited antithrombin deficiency causing thrombophi
lia". Rev. Thrombos et. Diath. haemorr, vol. 13, pág. 516.
- ELION, J.R.; BENAROUS, R. y LABIE, D. (1976). "Isolation and
preliminary characterization of vit. K dependient peptide
from human prothrombin". Rev. Thrombos Haemostas,
vol. 35, pág. 82.
- EMMONS, P.R. (1965). "Postperative changes in platelet-clumping
activity". Rev. Lancet. vol. 1, pág. 71.
- EVANS, D.S. (1970). "The Early Diagnosis of Deep-Vein Thrombo
sis by Ultrasound". Rev. Brit. J. Surg., vol. 57. pág.
726.
- EVANS, D.S. y COCKETT, F.B. (1969). "Diagnosis of Deep vein
thrombosis with an ultrasonic doppler technique". Rev.
Brit. Med. J., vol. 2, pág. 802.
- FASSLER, H.; DUCKERT, F. y MARBET, G. (1978). "Assay with
chromogenic Substrates of in vivo Activated Proteases".
Rev. Haemostasis, vol. 7, pág. 158.

- FELDER, D. A. (1949). "Evaluation of various clinical signs of thrombophlebitis and experience in therapy with anticoagulants." *Rev. Surg. Gyn. Obst.*, vol. 88, pág. 337.
- FLANC, C.; KAKKAR, V. V.; y CLARKE, M. B. (1968). "The detection of venous thrombosis of the legs using ¹²⁵I-labelled fibrinogen." *Rev. Brit. J. Surg.*, vol. 55, pág. 742.
- FLETCHER, A. P.; ALKJAERSIG, N. K.; O'BRIEN, J. R. y TULEWSKI, V. (1977). "Fibrinogen catabolism in the surgically treated patient and in those with postoperative venous thrombosis. Correlation of plasma fibrinogen chromatographic findings with ¹²⁵I-labelled fibrinogen scan findings." *Rev. J. Lab. Clin. - Med.*, vol. 89, pág. 1349.
- FLUTE, P. T. "Thromboembolic Disease". En: *Clinics in Haematology* v. 6/N.3, pág. 731, October. (1977)
- FONTCUBERTA, J.; FELEZ, J.; BORRELL, M. y RUTLLANT, M. L. (1979 a) "Inhibidores fisiológicos de la coagulación y la fibrinólisis. La antitrombina III y el complejo antitrombina III-heparina." *Rev. Biol. Clin. Hematol.*, vol. 3, pág. 215.
- FONTCUBERTA, J.; FELEZ, J.; BORRELL, M. y RUTLLANT, M. L. (1979 b), "Déficit congénito de AT-III". *Rev. Biol. Clin. Hematol.*, vol. 3, pág. 229.
- FOWLER, W. M. (1934). "Obliterating thrombosis of the pulmonary - arteries". *Rev. Ann. Int. M.*, vol. 7, pág. 1101. Citado por McLachlin y Paterson (1951).
- FRIBERGER, P.; KNOS, M.; GUSTAVSSON, S.; AURELL, L. y CLAESON, G. (1978). "Methods for Determination of Plasmin, Antiplasmin and Plasminogen by Means of Substrate S-2251." *Rev. Haemostasis.*, vol. 7, pág. 138.

- FRYKHOLM, R. (1940). "The pathogenesis and mechanical prophylaxis of venous thrombosis". *Rev. Surg. Gyn. Obst.* vol. 71, pág. 307.
- GALLIMORE, M.J. (1975). "Serum inhibitors of fibrinolysis". *Rev. Brit. J. Haematol*, vol. 31, pág. 217.
- GALLIMORE, M.J. (1978). "Inter - α - Antiplasmin: Its distinction from Antiactivator". *Rev. Thromb. Res.*, vol. 12, pág. 687.
- GALLUS, S.A.; HIRSH, J. y GENT, J. (1973). "Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg vein thrombosis". *Rev. Lancet*, vol. 2, pág. 805.
- GANGULY, P. (1977). "Binding of thrombin to functionally defective platelets: a Hypothesis on the nature of the thrombin receptor". *Rev. Brit. J. Haemat.*, vol. 37, pág. 47.
- GANGULY, P. y GOULD, N.L. (1979). "Thrombin receptors of human platelets: Thrombin binding and antithrombin properties of Glycoprotein I". *Rev. Brit. J. Haematol*, vol. 42, pág. 137.
- GANGULY, P. y SONNICHSEN, W.J. (1976). "Binding of thrombin to human platelets and its possible significance". *Rev. Brit. J. Haemat.*, vol. 34, pág. 291.
- GEERSHWIN, M.E., GUDE, J.K. (1975). "Venous thrombosis, pulmonary embolism and factor VII deficiency". *Rev. The New Engl. J. of Med.*, vol. 96, pág. 49.

- GIBBS, N.M. (1957). "Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest". *Rev. Brit. J. Surg.*, vol. 45, pág.15.
- GIDDINGS, J.C.; SHEARN, S.A.M. y BLOOM, A.L. (1978). "Platelet-associated coagulation factors: immunological detection and the effect of calcium". *Rev. Brit. J. Haematol.*, vol. 39, pág. 569.
- GLASGOW, J.G.; SCHADE, R. y PITLICK, A. (1978). "Evidence that ADP hydrolysis by human cells is related to thrombogenic potential". *Rev. Thromb. Res.*, vol. 13, pág. 255.
- GOLDSMITH, H.L. (1974). "Blood flow and thrombosis". *Rev. Trombos et Diath. haemor*, vol. 32, pág. 35.
- GOLDSMITH, G.; SAITO, H. y RATNOFF, O.D. (1977). "The Activation of Plasminogen by Hageman Factor and Hageman Factor Fragments". *Rev. Thrombos. Haemostas.*, vol. 38, pág.136.
- GORDON, Y.B.; COOKE, E.D.; BOWCOCK, S.A.; RATKY, S.M.; PILCHER, M.F. y CHARD, T. (1977). "Non-invasive screening for venous thromboembolic Disease". *Rev. Brit. J. Haematol.*, vol. 35, pág. 505.
- GRAM, M.C. (1921). "A New Method for the Determination of the Fibrin percentage in Blood and Plasma". *Rev. J. Biol Chem.*, vol. 49, pág. 279.
- GRIFFIN, J.H. (1977). "Molecular mechanism of contact activation". *Rev. Thrombos. Haemostas.* vol. 38, pág. 117.

- GRYGLEWSKI, R.J.; SZCZEKLIK, A. y NIZANKOWSKI, R. (1978). "Anti-platelet action of intravenous infusion of prostacyclin in man". *Rev. Thromb. Res.* vol. 13, pág. 153.
- GUREWICH, V.; HUME, M. y PATRICK, M. (1973). "The laboratory diagnosis of venous thromboembolic disease by measurement of fibrinogen/fibrin degradation products and fibrin monomer". *Rev. Chest.*, vol. 64, pág. 585.
- HALL, C.M. y CLARK, C.G. (1971). "Clinical signs in deep-vein thrombosis". *Rev. Brit. J. Surg.*, vol. 58, pág. 101.
- HALL, G.; RAPAPORT, S.I. y AMES, S.B. (1964). "A clinical and family study of hereditary proconvertin (factor VII) deficiency". *Rev. Am. J. of Med.*, vol. 37, pág. 1.972.
- HAM, J.M. y SLACK, W.W. (1967). "Platelet Adhesiveness after operation". *Rev. Brit. J. Surg.*, vol. 54, pág. 385.
- HARKER, L.A. (1979). "Platelet and fibrinogen. Kinetic evaluation of thrombogenesis". *Rev. Scan. J. Haematol.*, suppl. vol. 34, pág. 31.
- HARKER, L.A.; JOY, N.; WALL, R.T.; QUADRACCI, L. y STRIKER, G. (1977). "Inhibition of Platelet Reactivity by Endothelial cells". *Rev. Thrombos. Haemostas.*, vol. 38, pág. 137.
- HARKER, L.A. y SLICHTER, S.J. (1972). "Platelet and fibrinogen consumption in man". *Rev. New Engl. J. Med.*, vol. 287, - pág. 1.000.

- HARKER, L.A. y SLICHTER, S.J. (1974). "Arterial y venous thromboembolism: Kinetic Characterization and evaluation of the therapy". *Rev. Thrombos et Diath. haemor*, vol. 31, pág. 188.
- HARKER, L.A.; SLICHTER, S.J. y SCOTT, R. (1972). "Platelet thromboembolism and its prevention in homocystinuria." *Rev. Blood (Abstract)*, vol. 40, pág. 938.
- HARPEL, P.C. (1970). "C1 inactivator inhibition by plasmin." *Rev. J. Clin. Invest.*, vol. 49, pág. 568.
- HEDNER, U. (1973). "Studies on an Inhibitor of Plasminogen Activation in Human Serum." *Rev. Thrombos et Diath. haemor*, vol. 30, pág. 414.
- HEDNER U. y GALLIMORE, M. (1977). "Two Human Immunochemically Distinct low Molecular Fibrinolytic Inhibitors". *Rev. - Thrombos. Haemostas*, vol. 38, pág. 145.
- HEMKER, H.C. y KAHN, M.J. (1972). "Studies on blood coagulation factor V.-VI, activation of factor V and prothrombinase". *Rev. Thromb. et Diath. Haemor*, vol. 27, pág. 33.
- HIRSH, A.G.G. (1978). "Platelet suppressive therapy". (1978). *Rev. Br. Med. Bull.*, vol. 34, pág. 183.
- HIRSH, J. (1978). "Anticoagulant therapy and recurrent venous thrombosis". *Rev. JAMA*, vol. 240, pág. 284.

- HIRSH, J. y GALLUS, S.A. (1977). "Hypercoagulability". En: Recent advances in Haematology. Ed. por Hoffbrand, A.V. y Cols. Churchill Livingstone, pág. 432.
- HIRSH, J.; GALLUS, A.S. y CADE, J.F. (1974). "Diagnosis of Thrombosis. Evaluation of 125 I-fibrinogen scanning and Blood Tests". Rev. Thrombos et Diath. Haemor., vol. 32, pág. 11.
- HIRSH, J. y Mc. BRIDE, J.A. (1965). "Increased Platelet Adhesiveness in Recurrent venous Thrombosis and Pulmonary Embolism." Rev. Brit. Med. J., vol. 2, pág. 797.
- HOBBS, J.T. y DAVIES, J.W.L. (1960). "Detection of venous thrombosis with 131 I-labelled fibrinogen in the rabbit". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 134.
- HORNSTRA, G.; HADDEMAN, E. y DON, J.A. (1978). "Some Investigations Into the Role of Prostacyclin in Thromboregulation". Rev. Thromb. Res., vol. 12, pág. 367.
- HULL, R. y HIRSH, J. (1979). "Diagnosis of venous thrombosis by invasive and non-invasive Techniques". En: Venous and arterial thrombosis. Ed. por Joist, J.H. y Sherman, L.A. Grune Stratton, Inc. Londres, p. 33.
- HUME, M. (1973). "The clinical Diagnosis of venous thrombosis". En: Recent Advances in thrombosis. Ed. Churchill Livingstone, p. 79. Edimburgo.
- HUME, M. (1978). "Aspirin for prophylaxis of venous thromboembolism." Carta al editor. Rev. New Engl. J. Med., vol. 298, pág. 1.090.

- HUME, M.; BIERBAUM, B.; KURIAKOSE, T.X. y SURPRENANT, J. (1977). "Prevention of Postoperative Thrombosis by Aspirin". Rev. Am. J. Surg. vol. 133, pág. 420.
- HUME, M.; KURIAKOSE, T.X.; ZUCH, L. y TURNER, R.H. (1973). "¹²⁵I Fibrinogen and the Prevention of Venous Thrombosis". Rev. Archiv. Surg., vol. 107, pág. 803.
- HUSTED, S. y ANDREASEN, F. (1976). "Problems encountered in - Long-term treatment with anticoagulants". Rev. Acta Med. Scand., vol. 200, pág. 379.
- INNERFIELD, I. (1976). "Acquired thrombophilia: A Hitherto Unrecognized Procoagulant-Antithrombin Imbalance". Rev. Scand. J. Haematol, vol. 16, pág. 202.
- INNERFIELD, I.; STONE, M.; MERSHEIMER, W.; CLAUS, R.; GREENBERG, J. (1976). "Antithrombin and Heparin Antithrombin Patterns in Pre-thrombosis and thrombosis." Rev. A.J.C.P., vol. 65, pág. 384.
- ISACSON, S., y NILSSON, I.M. (1972). "Coagulation and platelet - adhesiveness in recurrent idiopathic venous thrombosis. Rev. Acta Chir. Scand. vol. 138, pág. 263.
- IWANAGA, S., KATO, H. y HAN, Y (1977). "Plasma high-molecular-weight and low-molecular-weight Kininogeno. Their structures and physiological functions". Rev. Thrombos. Haemostas, vol. 38, pág. 118.
- JAFFE, E.A., y WEKSLER, B.B. (1979). "Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin". Rev. J. Clin. Invest. vol. 63, pág. 532.

- JANDROJ-PERRUS, M., LENOUR, G. y JOSSO, F. (1978). "Comportement des proteines du systeme hemostatique au cours du - syndrome nephrotique". Rev. Nouv. Rev. Franc d'Hemat, vol. 20, pag. 482.
- JICK, H.; SLONE, D.; WESTERTHOLM, B.; INMAN, W. H. W.; VESSEY; M. P.; SHAPIRO, S.; LEWIS, G. P. y WORCESTER; J. (1969). "Venous thromboembolic disease and ABO blood type". Rev. Lancet. vol. 1, pag. 539.
- JOHANSSON, L.; HEDNER, U. y NILSSON, I. M. (1978). "Familial - thromboembolic disease associated with deficient fibrinolytic activity in vessel wall". Abst. Cong. Int. Haemat. Paris. p-30.
- JOIST, H.; COWAN, J. y KHAN (1977). "Rapid loss of factor XII and - XI activity in ellagic activated normal plasma: role of plasma inhibitors and implications for automated partial thromboplastin time recording". Rev. J. Lab. Clin. Med., vol. 90, pag. 154.
- JOHNSTON, K. W.; KAKKAR, V. V., SPINDLER, J. J.; CORRIGAN, T. P. y FOSSARD, D. P. (1974). "A simple Method for Detecting Deep Vein Thrombosis. An Improved Electrical Impedance - Technic". Rev. Am. J. Surg., vol. 127, pag. 349.
- KAKKAR, V. V. (1969). "The problems of Thrombosis in the deep veins of the leg". Lecturer in surgery, King's College Hospital Medical School, London.
- KAKKAR, V. V. (1972). "Carta al Editor". Rev. Lancet, vol. 2, pag. 90.
- KAKKAR, V. V.; CORRIGAN, T. P. y FOSSARD, D. P. (1975). "Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An International multicentre trial. Rev. Lancet. vol. 2, pag. 45.

- KAKKAR, V.V.; HOWE, C.T., FLANC, C. y CLARKE, M.B. (1969). "Natural history of post-operative deep-vein thrombosis". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 230.
- KAKKAR, V.V.; HOWE, C.T.; NICOLAIDES, A.N.; RENNEY, J.T.G. y CLARKE, M.B. (1970). "Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "High Risk" Group?". Rev. Am. J. Surgery, vol. 120, pág. 527.
- KAKKAR, V.V.; LAWRENCE, D.; BENTLEY, P.G.; DE HAAS, H.A.; WARD, V.P. y SCULLY, M.F. (1978). "A comparative study of low doses of Heparin and a Heparin analogue in the prevention of postoperative deep vein thrombosis". Rev. Thromb. Res., vol. 13, pág. 111.
- KAKKAR, V.V.; NICOLAIDES, A.N.; FIELD, E.S.; FLUTE, P.T.; WESSLER, S. y YIN, E.T. (1971). "Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis". Rev. Lancet, vol. 12, pág. 669.
- KAKKAR, V.V.; NICOLAIDES, A.N.; RENNEY, J.T.G.; FRIEND, J.R. y CLARKE, M.B. (1970). "¹²⁵I-Labelled Fibrinogen test adapted for routine screening for deep-vein thrombosis". Rev. Lancet, vol. 1, pág. 540.
- KAKKAR, V.V. y SCULLY, M.F. (1978). "Thrombolytic therapy". Rev. Brit. Med. Bull, vol. 34, nº 2, pág. 191.
- KANDALL, C.L.; SHOMET, S.B. y AKIMBAMI, T.K. (1975). "Determination of the formation and activity of factor V. Phospholipid complexes. II Molecular properties of the complexes". Rev. Thrombos. et Diath. Haemorr, vol. 34, pag. 271.
- KANN, M.S. y HENKER, H.C. (1972). "Studies on blood coagulation factor V. Changes of molecular weight accompanying activation of factor V by thrombin and the procoagulant protein of Russell viper venom". Rev. Thromb. et Diath. Haemorr, vol. 27, pág. 25.

- KAPLAN, P. y MANDLE, R. (1977). "Hageman factor (H F) dependent fibrinolysis". Rev. Thrombos. Haemostas, vol. 38, pág.60.
- KAPLAN, K.L.; NOSSEL, H.L.; DRILLINGS, M. y LESZNIK, G. - (1978). "Radioimmunoassay of platelet factor 4 and β -thromboglobulin: Development and application to studies of platelet release in relation to fibrinopeptide A generation". Rev. Brit. J. Haematol., vol. 39, pág. 129.
- KASIMIS, B.S. y SPIERS, A.S. (1979). "Inferior vena cava obstruction. A complication of prostate cancer." Rev. Arch. Intern. Med., vol. 139, pág. 1.056.
- KAUFFMANN, R.H.; VELTKAMP., J.J.; VAN TILBURG, N. y VAN ES, L.A. (1978). "Déficit adquirido de antitrombina III y trombosis en el síndrome nefrótico". Rev. Am. J. Med. (ed. en español), vol. 65, pág. 607.
- KAY, A.S. y KAPLAN, A.P. (1975). "Chemostasis and haemostasis". Rev. Brit. J. Haematol., vol. 31, pág. 417.
- KELTON, J.G.; HIRSH, J.; CARTER, C.J. y BUCHANAN. (1978a). "Relationship to inhibition of vessel wall synthesis of prostaglandin I₂-like activity". Rev. J. Clin. Invest., vol. 62, pág. 892.
- KELTON, J.G.; HIRSH, J.; CARTER, C.J. y BUCHANAN, M.R. (1978b) "Sex Differences in the Antithrombotic Effects of Aspirin". Rev. Blood, vol. 52, pág.1.073.
- KLUFT, C. (1978). "C₁-Inactivador-resistant fibrinolytic activity in plasma euglobulin fractions: its relation to vascular activator in blood and its role in euglobulin fibrinolysis". Rev. Thrombos. Res. vol. 13, pág. 135.

- LAMBIE, J.M.; MAHAFFY, R.G.; BARBER, D.C., KARMODY, A.M.; SCOTT, M.M. y MATHESON, N.A. (1970). "Diagnostic Accuracy in venous thrombosis". Rev. Brit. Med. J., vol. 2, pág.142.
- LANE, J.L. (1978). "Some immunological investigations on Antithrombin III "Budapest". Rev. Brit. J. Haematol., vol. 40, pág. 459.
- LANE, J.L. y BIGGS, R. (1977). "The natural inhibitors of coagulation: Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa". En: Recent advances in blood coagulation 2. Ed. L. Poller. Churchill Livingstone. p. 123.
- LANE, J.L.; BIRD, P. y RIZZA, C.R. (1975). "A New Assay for the Measurement of total Progressive Antithrombin". Rev. Brit. J. Haematol, vol. 30, pág. 103.
- LANG PHILLIPS, J. y DAVIDSON, E.C. (1972), "Procoagulant properties of amniotic fluid". Rev. Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 113, pág. 911.
- LATALLO, Z.S.; TEISSEYRE, E. y LOPACIUK, S. (1978). "Assessment of Plasma Fibrinolytic System with use of Chromogenic Substrate". Rev. Haemostasis, vol. 7, pág. 150.
- LEWIS, J.H.; LAMMARINO, R.M.; SPERO, J.A. y HASIBA, U. (1978). "Antithrombin Pittsburgh: An α_1 -Antitrypsin variant causing hemorrhagic Disease." Rev. Blood, vol. 51, pág. 129.
- LOSKUTOFF, D.J. y EDINGTON, T.S. (1977). "Characterization of the Fibrinolytic Components specified by vascular Endothelial cells". Rev. Thrombos. Haemostas., vol. 38, pág. 139.

- LUDLAM, C.A. (1977). " β -Thromboglobulin Test. Carta al Editor." Rev. Lancet, vol. 1, pág. 1.311.
- LUDLAM, C.A. (1979). "Evidence for the platelet specificity of β -Thromboglobulin and studies on its plasma concentration in healthy individuals". Rev. Brit. J. Haematol, vol. 41, pág. 271.
- LUDLAM, C.A. y CASH, J.D. (1976). "Studies on the Liberation of β -Thromboglobulin from Human Platelets in vitro." Rev. Brit. J. Haematol, vol. 33, pág. 239.
- LUDLAM, C.A.; MOORE, S.; BOLTON, A.E. y CASH, J.D. (1975). "New rapid Method for diagnosis of deep venous thrombosis". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 259.
- LUDLAM, C.A.; MOORE, S.; BOLTON, A.E.; PEPPER, D.S. y CASH, J.D. (1975). "The release of a human platelet specific protein measured by a radioimmunoassay". Rev. Thromb. Res., vol. 6, pág. 543.
- MACINTYRE, I.M.C.; WEBBER, R.G.; CRISPIN, J.R.; JONES, D.R.B.; WOOD, J.K.; ALLAN, N.C.; PRESCOTT, R.J. y RUCKLEY, C.V. (1976). "Plasma fibrinolysis and postoperative deep vein thrombosis." Rev. Br. J. Surg., vol. 63, pág. 694.
- MARCINIAK, E. (1977). "Antithrombin III and Heparin Inactivation in Thrombin involving reactions". Rev. Thrombos. Haemostas, vol. 38, pág. 486.
- MARCINIAK, E.; FARLEY, C.H. y DE SIMONE, P.A. (1974). "Familial Thrombosis Due to Antithrombin III Deficiency". Rev. Blood, vol. 43, pág. 219.

- MATTLER, L.E. y BANG, N.U. (1977). "Serine Protease Specificity for Peptide Chromogenic Substrates". Rev. Thrombos Haemostas. vol. 38, pág. 776.
- MAVOR, G.E. y GALLOWAY, J.M.D. (1967). "Collaterals of the - deep venous circulation of the lower limb". Rev. Surg., Gynecol. and Obstet., Vol. 125, pág. 565.
- MAVOR, G.E. Y GALLOWAY, J.M.D. (1969). "Iliofemoral venous thrombosis. Pathological considerations and surgical management". Rev. Brit. J. Srg., Vol. 56, pág. 45.
- MAVOR, G.E.; MAHAFFY, R.G.; WALKER, M.G.; DUTHIE, J.S.; GADDIE, J.; y DHALL, D.P. (1972). "Peripheral venous - scanning with ¹²⁵I-tagged Fibrinogen". Rev. Lancet, Vol. 2, pág. 661.
- MAYROVITZ, H.V., WIEDEMAN, M.P. y TUMA, R.F. (1977). "Factors Influencing Leukocyte Adherence in Microvessels". Rev. Thrombos Haemostas, Vol. 38, pág. 823.
- MACKENNA, R., BACHMANN, F. y MIRO-QUESADA, M. (1977). -- "Thrombo-Embolism in Patients with abnormally short Activated Partial Thromboplastin Time". Rev. Thrombos. Haemostas, vol. 38, pág. 893.
- McLACHLIN, J. y PATERSON, J.C. (1951). "Some basic observation on venous Thrombosis and pulmonary embolism". Rev. Surg., Gynecol. and Obstet., Vol. 93, pág. 1
- MEIR, H.J. y RUSSELL, E. (1977) "Activation of Hageman factor by factor XI- HMW Kininogeno." Rev. Thrombos. Haemostas, Vol. 38, pág. 14.

- MERSKEY, C.; CALEZAR, P. y JOHNSON, A.J. (1969). "A rapid, simple, sensitive, method for measuring fibrinolytic split products in human serum". Rev. Proc. Exp. Biol. Med., vol. 131, pág. 871.
- MESSMORE, H.L. y FAREED, J. (1978). "Antithrombin III assays". Rev. JAMA, vol. 240, pág. 345.
- MILNE, R.M.; GUNN, A.A.; GRIFITHS, J.M.T., y RUCKLEY, C.V. (1971). "Postoperative Deep venous thrombosis. A comparison of Diagnostic Techniques". Rev. Lancet, vol. 2, pág. 445.
- MILLER, R.R.; LIES, J.E.; CARRETTA, R.F.; WAMPOLD, D.B.; DE NARDO, G.L.; KRAUS, J.E.; AMSTERDAM, E.A. y MASON, D.T. - (1976). "Prevention of Lower extremity venous thrombosis - by early mobilization. Confirmation in patients with acute myocardial infarction by ^{125}I - Fibrinogen Uptake and venography", Rev. Lancet, vol. 2, pág. 805.
- MITCHELL, J.R.A. (1978). "Clinical events resulting from thrombus formation". Rev. Br. Med. Bull, vol. 34, pág. 103.
- MITCHELL, G.A.; HUDSON, P.M.; HUSEBY, R.M., POCHRON, S.P.; y GARGIULO, R.J. (1978). "Fluorescent substrate assay for Antithrombin III". Rev. Thromb. Res., vol. 12, pág. 219.
- MONCADA, S.; HIGGS, E.A. y VANE, J.R. (1977). "Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (Prostaglandin I_2), a potent inhibitor of platelet aggregation". Rev. Lancet, vol. 1 pág. 18.
- MONCADAS, S. y VANE, J.R. (1978a). "Prostacyclin, platelet aggregation, and thrombosis". En: Platelets: A multidisciplinary approach, Ed. G. de Gaetano y S. Garattini, p. 239, Raven Press, New York.

- MONCADA, S. y VANE, J.R. (1978) "Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis". Rev. Brit.Med.Bull, Vol. 34, pág. 129.
- MOORE, S.; PEPPER, D.S., y CASH, J.D. (1975). "The isolation - and characterisation of a platelet-specific B-globulin (B-Thromboglobulin) and the detection of antiurokinase and antiplasmin released from thrombin-aggregated washed - human platelets". Rev. Biochim.Biophys. Acta. Vol. 379, pág. 360.
- MOSHER, D.F. y WILLIAMS, E.M. (1978). "Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation". Rev. J.Lab.Clin. - Med., Vol. 91, pág. 279.
- MORGAN, F.J.; BEGG, G.S.; CHESTERMAN, C.N. y PEPPER, D.S. (1978). "Partial Amino Acid Sequence of Human B-Thromboglobulin: structural Relationship with Platelet Factor 4". Rev. Throb. Res., Vol. 12, pág. 171.
- MORRIS, G.K. y MITCHELL, J.R.A. (1977). "Evaluation of ¹²⁵I-fibrinogen test for venous thrombosis in patients with hip fractures: comparison between isotope scanning and necropsy findings". Rev. Brit.Med.J., Vol. 1, pág. 264.
- MORRIS, G.K. y MITCHELL, J.R.A. (1977). "Preventing venous - thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin, and flurbiprofen. Rev. Brit.Med.J. Vol. 1, pág. 535.
- MORRIS, G.K., y MITCHELL, J.R.A. (1978). "Clinical management of venous thrombo-embolism. Rev.Br. Med.Bull. Vol. 34, pág. 169.

- MOSER, K. M.; BRACH, B. B. y DOLAN, G. F. (1977). "Clinically suspected Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities. A comparison of venography, Impedance plethysmography, and Radiolabelled Fibrinogen". Rev. Jama, Vol. 237, pág. 2.195.
- MULLERTZ, S. (1979). "The fibrinolytic system". Rev. Scand. J. - Haematol., supl. nº 34, pág. 15.
- MURLEY, R. S. (1950). "Post-operative venous thrombosis and pulmonary embolism with particular reference to current methods of treatment". Rev. Annals of the Royal College of Surgeons of England, Vol. 6, pág. 283.
- NALLI, G.; MAJOLINO, I.; PANIZZA, P. y ASCARI, E. (1978). "Anti-thrombin III. Immunoelectrophoretic pattern in CID". Rev. Thromb. Res., Vol. 13, pág. 303.
- NEGUS, D. (1972). "The diagnosis of Deep-vein Thrombosis". Rev. - Brit. J. Surg., Vol. 59, pág. 830.
- NEGUS, D., PINTO, D. y BROWN, N. (1969). "Platelet adhesiveness in postoperative deep-vein thrombosis". Rev. Lancet, Vol. 1, pág. 220.
- NEGUS, D., PINTO, J., LEQUESME, L. P., BROWN, N. y CHAPMAN, M. (1968). "Diagnosis of deep vein thrombosis. ¹²⁵I-Labelled fibrinogen in the diagnosis of deep-vein thrombosis and its correlation with phlebography". Rev. Brit. J. Surg., Vol. 55, pág. 835.
- NEMERSON, Y. (1976). "Biological control of factor VII". Rev. Thrombos haemostas, Vol. 35, pág. 96.

- NEUMANN. (1938). "Ursprungszentren und Entwicklungsformen der Bein-Thrombosen." *Rev. Arch.G.path.Anat.*, Vol.301, pág. 708. Citado por Frykhol, 1940.
- NICOLAIDES, A.N. (1975). "Venous stasis in lower limb." En: *Thromboembolism. Aetiology, Advances in Prevention and Management*, Ed. Nicolaides MTP Págs. 137.
- NICOLAIDES, A.N., KAKKAR, V.V., FIELD, E.S., y FISH, P. (1972), "Optimal electrical stimulus for prevention of deep vein thrombosis". *Rev. Brit.Med. J.* Vol. 3, pág. 756.
- NICOLAIDES, D.N., KAKKAR, V.V., FIELD, E.S., y RENNEY, J.T.G. (1971). "The origin of deep vein thrombosis : a venographic study." *Rev. Brit.J.Radiol.* Vol. 44, pág. 653.
- NILSSON, I.M., e ISACSON, S. (1973). "New Aspects of the Pathogenesis of Thrombo-Embolism". *Rev. Progr. Srug.*, Vol. 11 pág. 46.
- NOORDHOEK HEGT, V.N. (1977). "Relations between Activation and Inhibition of Fibrinolysis in the walls of Human Arteries and veins." *Rev. Thrombos. Haernostas*, Vol. 38, pág. 407.
- NORDENMAN, B. y BJORK, I. (1978). "Studies on the binding of Heparin to prothrombin and thrombin and the effect of Heparin binding on thrombin activity". *Rev. Thromb.Res.*, Vol.12 pág. 755.
- NORDBY, A., SVENSSON, B. y HOAK, J.C. (1978). "The Inhibitory effect of Human Endothelial cell Monolayers on Platelet Reactions and its inhibition by Aspirin." *Rev. Thromb. Rev.* vol. 12, pág. 597.

- O'BRIEN, J. R. (1974). "Antithrombin III Heparin Clotting times in thrombosis and Atherosclerosis". *Revista Throm. et Diath. Haem.*, Vol. 32, pág. 116.
- O'BRIEN, J. R. (1977). "The prothrombotic state". En: *Recent advances in Blood coagulation 2*. Ed. Poller. Churchill Livingstone, pág. 242.
- O'BRIEN, J. R., ETHERINGTON, M. D., JAMIESON, S., KLABER, M. R. y LINCOLN, S. V. (1974). "Platelet function long after arterial and venous thrombosis". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.* Vol. 31, pág. 279.
- ØDEGARD, O. R. y ABILDGAARD, U. (1975). "Coagulation Inhibitors in plasma and serum." Abstract Vth. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. En: *Thromb. et Diath. Haem.*, vol. 34, pág. 346.
- ØDEGARD, O. R. y ABILDGAARD, U. (1977). "Antifactor Xa activity in Thrombophitia. Studies in a family with At-III deficiency". *Rev. Scand. J. Haematol.*, Vol. 18, pág. 86.
- ØDEGARD, O. R., y ABILDGAARD, U. (1978). "Antithrombin III: Critical Review of Assay Methods. Significance of variations in Health y Disease". *Rev. Haemostasis*, Vol 7, - pág. 127.
- ØDEGARD, O. R., y LIE, M. (1978 a) "On Use of Chromogenic Substrates for Studies of Coagulation Inhibitors". *Rev. Haemostasis*, Vol. 7, pág. 121.
- ØDEGARD, O. R. y LIE, M. (1978 b) "Simultaneous inactivation of Thrombin and Factor Xa by AT-III: Influence of Heparin". *Rev. Thromb. Res.*, Vol. 12, pág. 697.

- ØDEGARD, O. R.; LIE, M. y ABILDGAARD, U. (1975). "Heparin Cofactor Activity Measured with an Amidolytic Method". Rev. - Thromb. Res., Vol. 6, pág. 287.
- ØDEGARD, O. R., LIE, M. y ABILDGAARD, U. (1976). "Antifactor Xa Activity Measured with Amidolytic Methods." Rev. Haemostasis, Vol. 5, pág. 265.
- OKUNO, T., y CROCKATT, D. (1977). "Platelet factor 4 activity and thromboembolic episodes". Rev. Am. J. Clin. Pathol. Vol. 67 pág. 351.
- PANDOLFI, M. D., NILSSON; I. M., ROBERTSON, B., e ISACSON, S. (1967). "Fibrinolytic activity of human veins". Rev. Lancet, Vol. 2, pág. 127.
- PASTAKIA, B. Mc KINNEY, A. A. (1980). "Carta al editor". Rev. Arch. Intern. Med., Vol. 140, pág. 286.
- PECK, B., HOFFMAN, G. S. y FRANCK, W. A. (1978). "Thrombophlebitis in Systemic Lupus Erythematosus". Rev. JAMA, Vol. 240, pág. 1728.
- PEPPER, D. S.; BANHEGYI, D. y CASH, J. D. (1977). "The Different Form of Antithrombin III in Serum. Rev. Thrombos. Haemostas, Vol. 38, pág. 494.
- PITNEY, W. R. (1972a). "Mechanisms of Thrombosis". En: Clinical Aspects of thrombembolism. Ed. Churchill Livingstone. Edimburgh, pág. 1.

- PITNEY, W. R. (1972b), "Incidence and Pathology of Deep vein thrombosis." En: Clinical Aspects of thromboembolism. Ed. Churchill Livingstone. Edimburgh. Pág. 16.
- PITNEY, W. R. (1972c), "Diagnosis of venous thrombosis and Pulmonary Embolism". En: Clinical Aspects of Thromboembolism. Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh. pág. 39.
- PITNEY, W. R. (1975). "Thrombosis: Anticoagulant and Thrombolytic therapy". En: Haematology Hoffbrand and Lewis. Ed. Heinemann, pág. 614.
- POLLER, L. (1977). "Coagulation abnormalities in liver disease". En Recent advances in blood coagulation 2. Ed. Poller. Churchill Livingstone, pág. 267.
- POLLER, L. (1978). "Oral contraceptives blood clotting and Thrombosis". Rev. Br. Med. Bull., Vol. 34. pág. 151.
- PORTER, J. y JICK; H. (1977), "Drug-related Deaths among medical inpatients". Rev. JAMA. Vol. 237, pág. 879.
- PRENTICE, C. R., y RATNOFF, O. D. (1969). "The action of Russell viper venom on factor V and the prothrombin converting principle". Rev. Brit. J. Haematol., Vol. 16. pág. 291.
- PRESCOTT, R. J., JONES, D. R. B., VASILESCU C.; HENDERSON, J. T. y RUCKLEY, C. V. (1978). "Smoking and risk factors in deep vein thrombosis". Rev. Thrombos Haemostas. Vol. 40, pág. 128.

- PRESTON, F. E.; WARD, J. D.; MARCOLA, B. H.; PORTER, N. R. y
TIMPERLEY, W. R. (1978). "Elevated B-Thromboglobulin
levels and circulating platelet aggregates in Diabetic Mi-
croangiopathy". Rev. Lancet, Vol. 1 pág. 238.
- PROVAN, J. L. (1965). "Raised skin temperature in the Early -
Diagnosis of Deep-vein Thrombosis of the legs". Rev. Brit
Med. J., Vol. 2, pág. 334.
- RATNOFF, O. D. y BUSSF, S. (1968). "The decease of John Hage-
man". Rev. New Eng. J. Med., Vol. 279, pág. 760.
- RAWLES, J. M.; OGSTON, D. DOUGLAS, D. S. (1973). "Haemosta
tic Factors in the Diagnosis of Thrombosis. En: Clinics
in Haematology, vol. 2, No. 1. Febrero, pág. 79.
- REDMAN, C. W. G., ALLINGTON, M. J.; BOLTON, F. G., y STIRRAT,
G. M. (1977). "Plasma -B- Thromboglobulin in Pre-eclamp-
sia. Rev. Lancet, Vol. 2, pág. 248.
- RENNEY, J. T. G.; O'SULLIVAN, E. F. y BURKE, P. F. (1976). "Pre
vention of postoperative deep vein thrombosis with dipyrida-
mole and aspirin". Rev. Brit. Med. J., Vol. 1, pág. 992.
- REULER, J., BORTHISTLE, B. K., CHANG, M. K. y BACHHUBER, R.
G. (1979). "Pseudothrombophlebitis Syndrome in the arthro-
pathy of granulomatous colitis". Rev. Arch. Intern. Med.
Vol. 139, pág. 1.178.
- REVAK, S. D. y COCHRANE, C. G. (1976). "Hageman factor its struc
ture and modes of activation". Rev. Thrombos. Haemostas,
Vol. 35, pág. 570.

- RICHARDS, K.L.; ARMSTRONG, J.D.; TIKOFF, G.; HERSHGOLD, E.J.; BOOTH, J.L.; RAMPTON, J.B. (1976). "Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis". *Rev. Arch. Intern. Med.* Vol. 136, pág. 1091.
- RICKMAN, F.D., HANDIN, R., HOWE, J.P., ALPERT, J.S., DEXTER, L., y DALEN, J.E. (1973). "Fibrin Split products in acute pulmonary embolism". *Rev. Ann. Int. Med.* Vol. 79, pág. 664.
- ROBERTS, V.C., COTTON, L.T. (1974). "Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease". *Rev. Brit. Méd. J.*, Vol. 1, pág. 358.
- ROBIN, E.D. (1977). "Overdiagnosis and Overtreatment of Pulmonary Embolism: The Emperor may have no clothes". *Rev. Ann. Int. Med.*, Vol. 87, pág. 775.
- RODEGHIERO, F., y BARBUI, T. (1978). "Two Dimensional Immunoelectrophoresis of Antithrombin III During Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemia". *Rev. Thromb. Res.* Vol. 12, pág. 191.
- ROSENBERG, R.D. (1974). "The Effect of Heparin on Factor XIa and Plasmin". *Rev. Thromb. et Diath. haem.* Vol. 33, pág. 51.
- ROSENBERG, R.D. (1975). "Actions and interactions of Antithrombin and Heparin". *Rev. New Engl. J. Med.*, Vol. 16, pág. 146.
- ROSSLE, R. (1937). "Ueber die Bedeutung und die Entstehungen der Wandnerven Thrombosen." *Rev. Virchows Archiv.* Vol. 300, pág. 180.

- RUCINSKI, B., NIEWIAROWSKI, S., JAMES, P., WALZ, D.A. y BUDZYNSKI, A.Z. (1979). "Antiheparin proteins secreted by human platelets. Purification, characterization, and radioimmunoassay". *Rev. Blood*, Vol. 53, pág. 47.
- RUCKLEY, C.V., DAS, P.C., LEITCH, A.G., DONALDSON, A.A., COPLAND, W.A., REDPATH, A.T., SCOTT, P. y CASH, J.D. (1970). "Serum Fibrin/Fibrinogen Degradation Products Associated with Postoperative Pulmonary Embolus and Venous Thrombosis". *Rev. Brit. Med. J.*, Vol. 4, pág. 395.
- SAGAR, S., STAMATAKIS, J.D.; THOMAS, D.P. y KAKKAR, V.V. (1976). "Oral Contraceptives, antithrombin III activity and postoperative deep vein thrombosis". *Rev. Lancet*, vol. 1, pág. 509.
- SAITO, H.; RATNOFF, O.D. (1975). "Alteration of factor VII activity by activated Fletcher factor (a plasma Kallikrein): A potential link between the intrinsic and extrinsic blood clotting systems". *J. Lab. Clin. Med.*, Vol. 85, pág. 515.
- SALZMAN, E.W. (1975). "Diagnosis of Deep vein Thrombosis". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.*, Vol. 33, pág. 457.
- SAS, G.; BLASKO, G.; BANHEGYI, D.; YAKO, J. y PALOS, L.A. (1974). "Abnormal antithrombin III (antithrombin III "Budapest") as a cause of a familial thrombophilia". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.*, Vol. 32, pág. 105.
- SAS, G.; KOVES, A.; PETO, I. y DOMJAN, G. (1978). "On the inheritance of the abnormal antithrombin III ("AT-III Budapest"). *Rev. Thrombos. Haemostas*, vol. 39, pág. 503.
- SAS, G.; PEPPER, D.S. y CASH, J.D. (1975). "Investigations on antithrombin III in normal plasma and serum". *Rev. Brit. J. Haematol*, vol. 30, pág. 265.

- SAUTTER, R.D., LARSON, D.E., BHATTACHARYYA, S.K., CHEN, H. M., TREUHAFT, P.S., MILBAUER, J.P., MAZZA, J.J., EMANUEL, D. A., KOCH, E.L., LOLLEY, D.M., MYERS, W.O., RAY III, J.F., PLOTKA, E.D., NYCZ, G.R. y WENZEL, F.J. (1979). "The Limited utility of Fibrinogen I-125 leg scanning". *Rev. Arch. Intern. Med.* Vol. 139, pág. 148.
- SCULLY, M.F., LANE, D.A., SAGAR, S., THOMAS, D.P., y KAKKAR, V.V. (1977). "Intermittent Plasminogen-Streptokinase Treatment of Deep vein Thrombosis". *Rev. Thrombos. Haemostas.* Vol. 37, pág. 162.
- SCHIFFMAN, S. y LEE, P. (1974). "Preparation characterization and activation of a highly purified factor XI. Evidence that a hitherto unrecognized plasma activity participated in the interaction of F.XI and XII". *Rev. Brit. J. Haematol.* Vol. 27, pág. 201.
- SCHIFFMAN, S., LEE, P. y FEINSTEIN, I. (1977). "Relationship of activation cofactor (C.A.C.) procoagulant activity to Kininogeno". *Rev. Blood*, Vol. 49, pág. 935.
- SCHONDORF, T.H. y HEY, D. (1978). "Modified "Low-Dose" Heparin prophylaxis to Reduce Thrombosis after Hip Joint Operations". *Rev. Thromb. Res.* Vol. 12, pág. 153.
- SHERMAN, L.A. (1979). "Value of Laboratory test in the diagnosis of thrombosis". En: *Venous and arterial thrombosis*. Ed. por Joist, J.H. y Sherman, L.A. Grune Stratton Inc. Londres pág. 57.
- SCHREIBER, A.D., KAPLAN, A.P. y AUSTEN, K.F. (1973). "Inhibition by CL-INH of Hageman factor fragment activation of coagulation, fibrinolysis and Kinin generation". *Rev. J. Clin. Invest.* Vol. 52, pág. 1402.
- SEEGER, W.H., (1978). "Antithrombin III. Theory and Clinical Applications". *Rev. Am. J. Clin. Pathol.*, Vol. 69, pág. 367.

- SEMERARO, N., COLUCCI, M., TELESFORO, P. y COLLEN, D. (1978). "The inhibition of Plasmin by antithrombin-heparin complex". Rev. Brit. J. Haematol., Vol. 39, pág. 91.
- SEMERANO, N. y VERMYLEN, J. (1977). "Evidence that washed human platelets possess factor-X activator activity". Rev. Brit. J. Haematol., Vol. 36, pág. 107.
- SEVITT, S. y GALLAGHER, N.G. (1959). "Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients". Rev. - Lancet, Vol. 2, pág. 981.
- SEVITT, S. y GALLAGHER, N. (1961). "Venous Thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients". Rev. Brit. J. Surg. Vol. 48, pág. 475.
- SIEGL, A.M., SMITH, J.B., SILVER, M.J., NICOLAU, K.C. y AHERN, D. (1979). "Selective binding site for (³H) Prostacyclin on platelets". Rev. J.Clin.Invest., Vol. 63, pág. 215.
- SIGEL, B., POPKY, G.L., WAGNER, D.K., BOLAND, J.P., MAPP, E. McD y FEIGL, P. (1968). "A Doppler ultrasound method for diagnosing lower extremity venous disease". Rev. Surg. Gynec. Obstet. Vol. 127, pág. 339.
- SILVER, M.J., BILLS, T.K. y SMITH, J.B. (1978). "Platelets and prostaglandins: the Key role of platelet phospholipase A₂ - activity. En: Platelets: A multidisciplinary Approach, Ed. por G de Gaetano y S. Garattini. Raven Press, New York, pág. 213.
- SIXMA, J.J. (1978). "Techniques for diagnosing prethrombotic states. A review". Rev. Thrombos. Haemostas, Vol. 40, pág. 252.

SIXMA, J. y WESTER, J. (1977). "The hemostatic plug". Rev. Seminars in Hematology, Vol. 14, pág. 265.

STEELE, P.P., WEILY, H.S., y GENTON, F. "Platelet survival and adhesiveness in recurrent venous thrombosis". Rev. New Engl. - J. Med., May. Vol. 31, pág. 1148.

STEWART, G. (1977). "The Intravascular Generation of Fibrinogen Derivatives and the Blood vessel wall in venous Thrombosis and Disseminated Intravascular Coagulation". Rev. Thrombos. - Haemostas. Vol. 38, pág. 831.

STEWART, G.J. (1978). "The role of hypercoagulability in thrombosis". Rev. Brit. J. Haematol. Vol. 40, pág. 359.

STEWART, G.T., RITCHIE, W.G.M. y LINCH, P.R. (1974). "Venous - damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes". Rev. Am. J. Pathol, Vol. 74, pág. 507.

STORMORKEN, H. (1979). "Interrelations between the coagulation, the fibrinolytic and the kallikrein - kinin system". Rev. Scand. J. Haematol., Supl. 34, pág. 24.

STRANDNESS, D.E., SCHULTZ, R.D., SUMNER, D.S. y RUSHMER, R.F. (1967). "Ultrasonic flow Detection. A useful technic in the evaluation of peripheral vascular disease". Rev. Am. J. Surg., Vol. 113, pág. 1967,

STRAUB,(1971). "Cronic Intravascular Coagulation. Rev. Acta. Med. Scand. Supp. 526, pág. 5.

SUDHAKARAN MENON, I. McCOLLUM, J.P.K. y GIBSON, A.L. (1971). "Blood Fibrinolytic Activity in Deep- vein Thrombosis". Rev. Lancet, Vol. 1, pág. 242.

SUTTIE, J.M. y LEHRMAN, S.R. (1977). "Prothrombin biosynthesis: the vit. K. dependient carboxilase". Rev. Thrombos Haemostas, Vol. 38, pág. 51.

SWINTON, N.W., EDGETT, J.W. y HALL, R.J. (1968). "Primary Subclavian-axillary vein thrombosis". Rev. Circulation, Vol. 38, pág. 737.

TABERNER, D.A. y POLLER, L. (1978). "Prophylaxis with oral Anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin: a Randomized Trial versus low-dose Heparin in Gynaecological Surgery". Rev. Brit. J. Haematol, Vol. 39, pág. 148.

TEGER-NILSSON, A.C., GYZANDER, E., MYRWOLD, H., NOPPA, H., OLSSON, R. y WALLMO, L. (1977). "Determination of a - Fast Acting Plasmin Inhibitor in Plasma from patients with tendency to thrombosis and Increased Fibrinolysis". Rev. Thrombos. Haemostas. Vol. 38, pág. 145.

TEGER-NILSSON, A.C., GYZANDER, E. MYRWOLD, H., NOPPA, H. - OLSSON, R., y WALLMO, L. (1978). "Determination of Fast-Acting Plasmin Inhibitor (α_2 -Antiplasmin) in Plasma from - Patients with Tendency to thrombosis and Increase Fibrinolysis". Rev. Haemostasis, Vol. 7, pág. 155.

- TULLIS, J.L. y WATANABE, K. (1978). "Deficiencia de antitrombina - plaquetaria: Una nueva entidad clínica". *Rev. Am. J. Med.* (edición española). Vol. 8, pág. 253.
- VIRCHOW, R. (1846). *Rev. Beitr. exper. Path*, Vol. 2, pág. 227. Cita por McLachlin y Peterson, 1951.
- VERMYLEN, J. (1978). "Physiology of haemostasis". En: *Platelets: A multidisciplinary approach*. Ed. por G. de Gaetano y S. - Garattini. Raven Press, New York, pág. 3.
- VESSEY, M.P. y MANN, J.I. (1978). "Female sex Hormones and Thrombosis Epidemiological aspects". *Rev. Br. Med. Bull*, Vol. 34, pág. 157.
- VINAZZER, H. (1975). "Photometric Assay of Antithrombin III with a Chromogenic Substrate". *Rev. Haemostasis*, Vol. 4, pág. 101.
- WALKER, M.G. (1972). "The natural history of venous Thrombo-embolism". *Rev. Brit. J. Surg.*, Vol. 59, pág. 753.
- WALSH, P.N. (1972a). "The effect of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Evidence for an alternative pathway in intrinsic coagulation not requiring factor XII". *Rev. Brit. J. Haematol*, Vol. 22, pág. 393.
- WALSH, P.N. (1972b). "The role of platelets in the contact phase of blood coagulation". *Rev. Br. J. Haematol*, Vol. 22, pág. 237.
- WALSH, P.N. (1975). "The Possible Role of Platelet coagulant Activities in the Pathogenesis of venous thrombosis". *Rev. Thromb.-Diath. haem.* Vol. 33, pág. 435.

- WALSH, P.N., GOLDBERG, R.E., TAX, R.L. y NAGARGAL, L.E. (1977). "Platelet Coagulant Activities and Retinal vein Thrombosis". Rev. Thrombos. Haemostas., Vol. 38, pág. 399.
- WARLOW, C.P., OGSTON, D. (1973). "The ¹²⁵I-Fibrinogen Technique - in the Diagnosis of Venous Thrombosis". En Clinics in Haematology, Vol. 2, No. 1, pág. 199.
- WARLOW, C., OGSTON, D. y DOUGLAS, A.S. (1976a). "Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I-Incidence and predisposing factors. Rev. Brit. Med. J., Vol. 1, pág. 1178.
- WARLOW, C., OGSTON, D. y DOUGLAS, A.S. (1976b). "Deep venous - thrombosis of the legs after strokes. Part II-Natural history". Rev. Brit. Med. J., Vol. 1, pág. 1183.
- WATANABE, K., CHAO, F.C. y TULLIS, J.L. (1975). "Antithrombin activity of intact human platelets". Rev. Thromb. Diath. Haem. Vol. 34, pág. 115.
- WATANABE, K., CHAO, F.C. y TULLIS, J.L. (1977). "Platelet antithrombins: Role of thrombin binding and the release of platelet - fibrinogen". Rev. Brit. J. Haematol, Vol. 35, pág. 123.
- WEINBERG, G. y PASTERNAK, B.M. (1978). "Upper-Extremity Suppurative Thrombophlebitis and septic Pulmonary Emboli". Rev. JAMA, Vol. 240, pág. 1519.
- WEINFELD, A., BRANEHOG, I y KUBBI. (1975). "Platelets in the myeloproliferative syndrome". Rev. Clinics in Haematology, Vol. 4, pág. 373.

- WEIR, G.J.; ROBERTS, R.C.; WENZEL, F. y SAUTTER, R.D. (1976). "Visualisation of thrombi with technetium-99M Urokinasa". Rev. Lancet, Vol. 2, pág. 341.
- WEISS, H.J. y TURITTO, T. (1979). "Prostacyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium". Rev. Blood. Vol. 53, pág. 244.
- WELCH, W.H. (1909). "A system of Medicine" (ed. Allbutt and Rolleston) 2ª ed., vol. 6, pág. 691. Londres: Mc Millan. Citado por Gibbs, 1957.
- WELCH, C.E. y FAXON, H.H. (1941). "Thrombophlebitis and pulmonary embolism". Rev. J. Am. M. Ass., Vol. 117, pág. 1502, citado por Mc Lachin y Paterson, 1951.
- WESSLER, S. (1974). "Small Doses of Heparin and a New Concept of Hypercoagulability". Rev. Thromb. Diath. Haem, Vol. 33, pág. 81.
- WESSLER, S. (1975). "Factors in the initiation of deep venous thrombosis". En: Thromboembolism. Aetiology, Advances in Prevention and Management. Ed. Nicolaidis, M.T.P., pág. 9.
- WESSLER, S. y YIN, E.T. (1968). "The experimental hypercoagulable state induced by factor X. A comparison of the non-activated and activated forms. Rev. J. Lab. Clin. Med., Vol. 72, pág. 256.
- WESSLER, S. y YIN, E.T. (1974). "On the Antithrombotic Action of Heparin". Rev. Thromb. et Diath Haem. Vol. 32, pág. 71.

WESTWICK, J. y LEWIS, G.P. (1977). "The Effect of Prostaglandins G₂, D₂, E₂ y E₁ and Archidonic Acid on Thrombus Formation in vivo". Rev. Thrombos. Haemostas, Vol. 38, pág. 138.

WHEELER, H. B., MULLICK, S. C., ANDERSON, J. N. y PEARSON, D. (1971). "Diagnosis of occult deep vein thrombosis by a noninvasive bedside technique". Rev. Surgery, Vol. 70, pág. 20.

WHITE, A.M. y HEPTINSTALL, S. (1978). "Contribution of platelets to thrombus formation". Rev. Brit. Med. Bull. Vol. 34, pág. 123.

WINTROBE, M.M.; LEE, G.K.; BOGGS, D.R.; BITHELL, T.C.; ATHENS, J. W. y FOERSTER, J. (1974). "Thrombosis and Antithrombotic Therapy" En: Clinical Hematology P: Ed. Lea & Febiger. Filadelfa., pág. 1233.

WOOD, E.H.; PRENTICE, C.R.M.; McGROUTHER, D.A.; SINCLAIR, J. y McNICOL, G.P. (1974). "Trial of Aspirin and RA-233. in Prevention of Post-operative Deep vein thrombosis". Rev. Thromb. et Diath Haem. Vol. 30, pág. 18.

WU, K.K., (1978). "Platelet Hyperaggregability and Thrombosis in Patients with Thrombocytopenia". Rev. Ann. Int. Med., Vol. 88, pág. 7.

WU, K.K.; HOAK, J.C.; BARNES, R.W. y FRANKEL, S.L. (1974). "Critical evaluation of Impedance Phlebography for the Diagnosis of Deep vein Thrombosis". Rev. Thromb. Diath. Hem., Vol. 31, pág. 273.

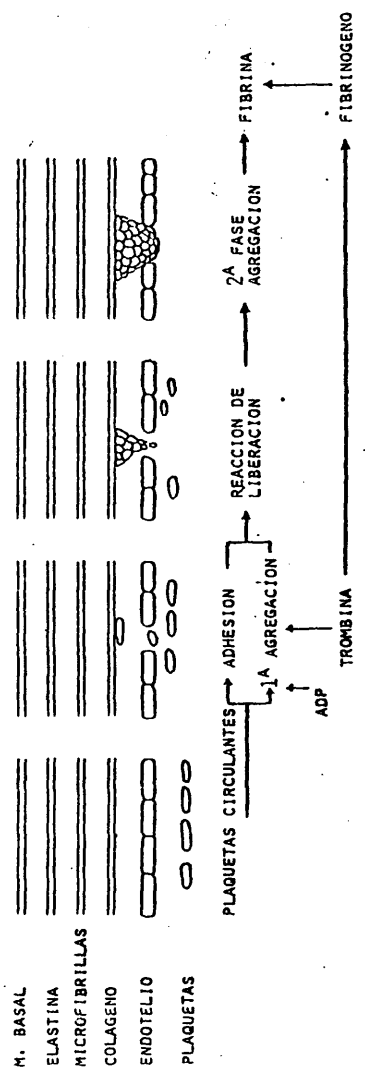
YGGE, J. (1970). "Changes in Blood Coagulation and Fibrinolysis during the postoperative Period". Rev. J. Surg. Vol. 119, pág. 225.

- YIN, E. T. (1974). "Effect of heparin on the neutralisation of factor Xa and trombin by the plasma α_2 -globulin inhibition". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.* Vol. 33. pág. 43.
- YIN, T., WESSLER, S. y BUTLER, J. (1973). "Plasma heparin: A unique, practical, submicrogram-sensitive assay". *Rev. J. Lab. Clin. Med.* Vol. 81. pág. 298.
- YIN, E. T., WESSLER, S. y STOLL, P. J. (1971a). "Rabbit Plasma Inhibitor of the Activated Species of Blood Coagulation Factor X". *Rev. J. Biol. Chem.* Vol. 11, pág. 3694.
- YIN, E. T.; WESSLER, S., y STOLL, P. J. (1971b). "Biological Properties of the Naturally Occurring Plasma Inhibitor to Activated Factor X". *Rev. J. Biol. Chem.*, Vol. 11, pág. 3703.
- YIN, E. T., WESSLER, S., y STOLL, P. J. (1971c). "Identity of Plasma-activated Factor X Inhibitor with Antithrombin III and Heparin Cofactor." *Rev. J. Biol. Chem.* Vol. 11, pág. 3712.
- YUDELMAN, I. M., NOSSEL, H. L., KAPLAN, K. L. e HIRSH, J. (1978). - "Plasma fibrinopeptide A levels in Symptomatic venous thromboembolism". *Rev. Blood*, Vol. 51, pág. 1189.
- YUE, R. H., STARR, J. y GERTLER, M. M. (1973), "Quantitative determination of total antithrombin III in plasma". *Rev. Thromb. et Diath. Haem.*, Vol 30, pág. 84.

ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS

(Por orden de aparición en el texto)

EP	Embolismo Pulmonar .
TVP	Trombosis Venosa Profunda.
PGI ₂	Prostaciclina .
TXA ₂	Tromboxano A ₂ .
FP ₄	Factor 4 Plaquetario.
B-TG	Beta tromboglobulina .
FP ₃	Factor 3 Plaquetario.
AT-III	Antitrombina III.
CSMF	Complejo Soluble Monómero Fibrina.
HMWFC	Complejo Fibrinógeno Fibrina de alto Pm.
FPA	Fibrinopéptido A.
PDF	Productos de Degradación del Fibrinógeno.
CID	Coagulación Intravascular Diseminada.
ACVA	Accidente Cerebro Vascular Agudo.
PTTA	Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada.
HPN	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
IK	Ioduro Potásico.
F-I ¹²⁵	Fibrinógeno radiactivo, marcado con I ¹²⁵



HEMOSTASIA PRIMARIA
(FORMACION DEL "TAPON" PLAQUETARIO)

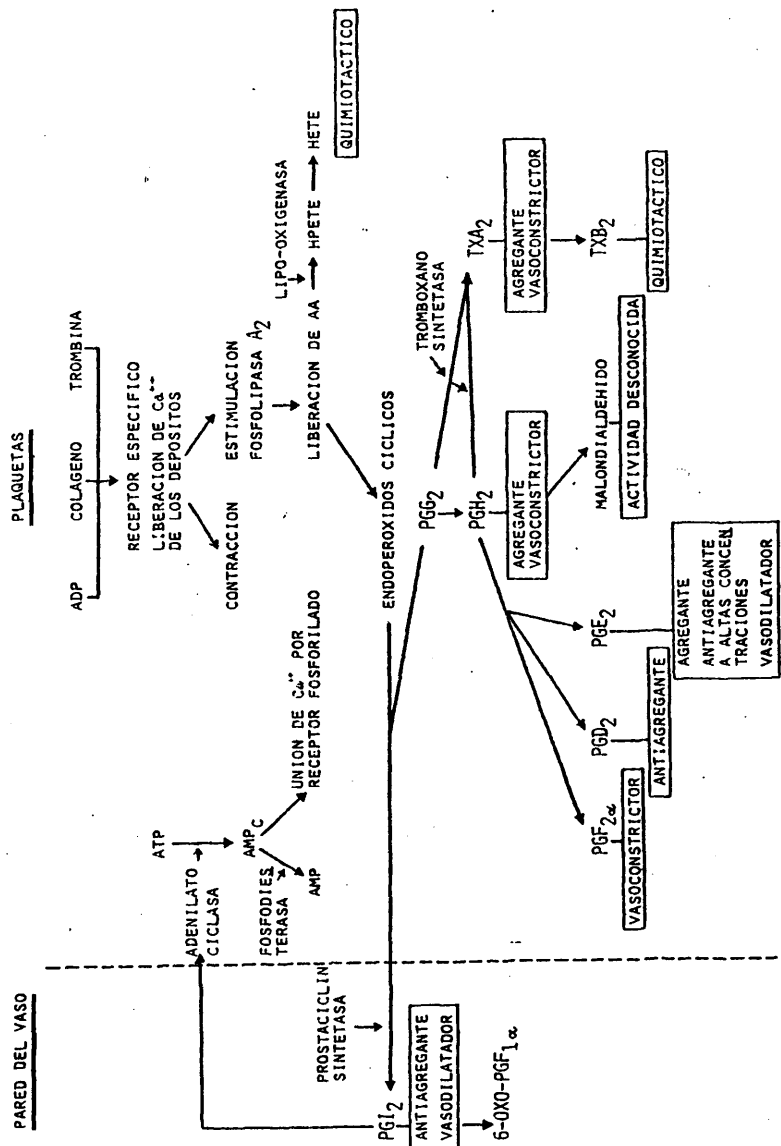


FIGURA 3.- METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO (AA). RELACION CON LA ACTIVIDAD PLAQUETARIA Y ENDOTELIAL. MODIFICADO DE VERMYLEN (1978) Y MONCADA Y VANE (1978).

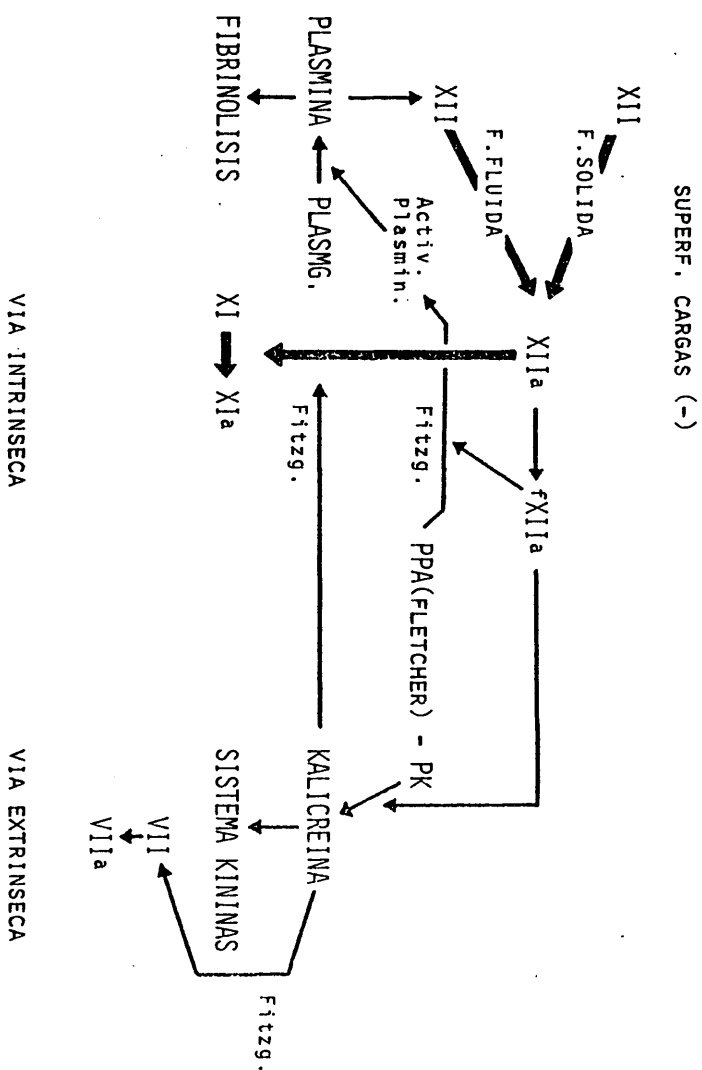


Figura 4.- Mecanismo de activación del sistema contacto. Relación con la fibrinólisis y sistema kininas.

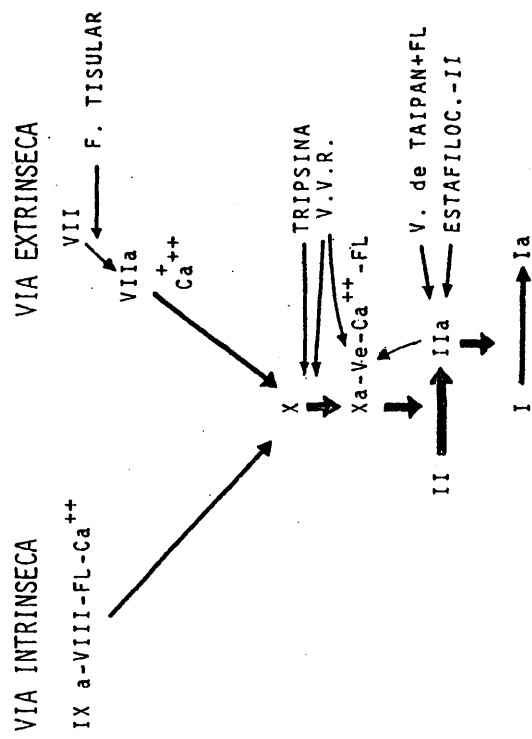


Figure 5.- Formación de Trombina.

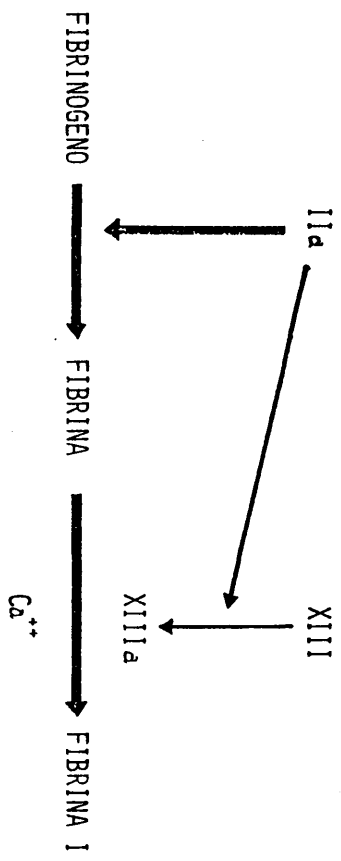


Figura 6.- Formación y estabilización de la fibrina.

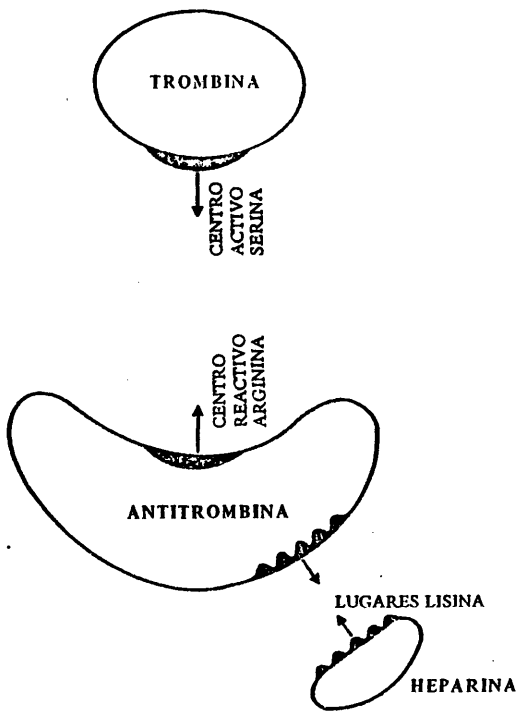


Figura 8.- Interacción trombina - Antitrombina en presencia de heparina.

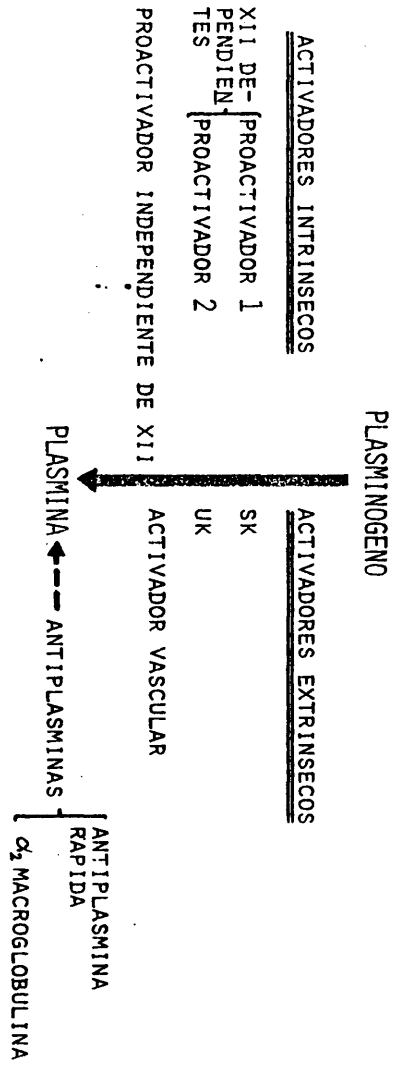


Figura 9. - Sistema fibrinolítico.

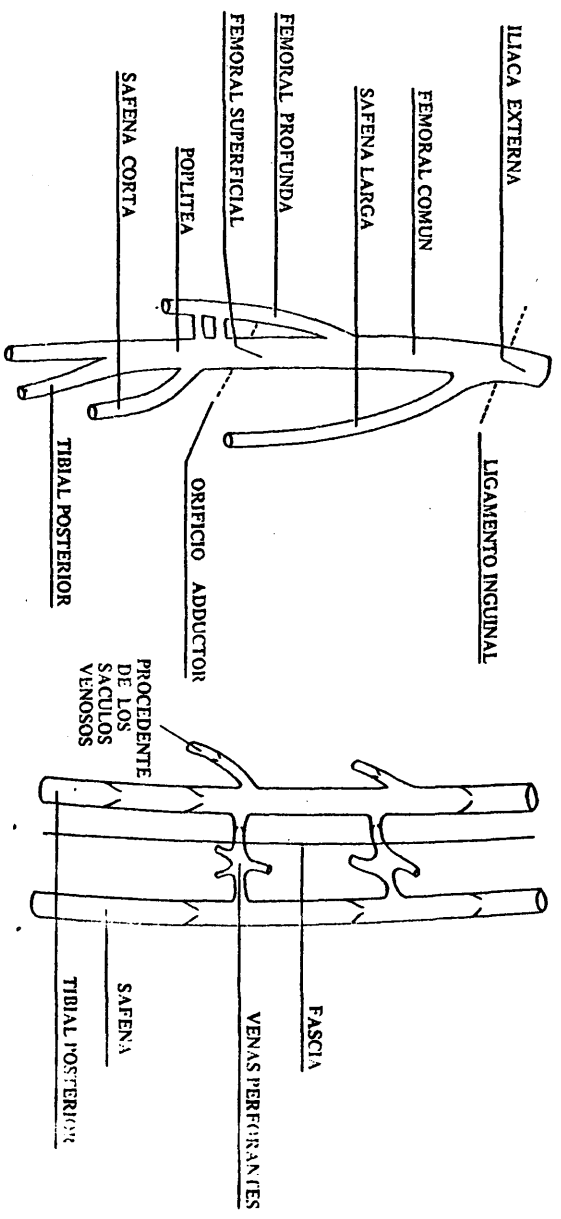


Figura 10.- Anatomía venosa de los miembros inferiores.

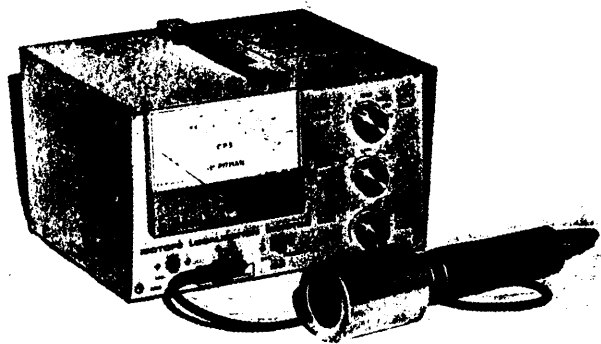


Figura 11.- Contador externo de radiactividad Pitman Ltd.,
utilizado en este trabajo.

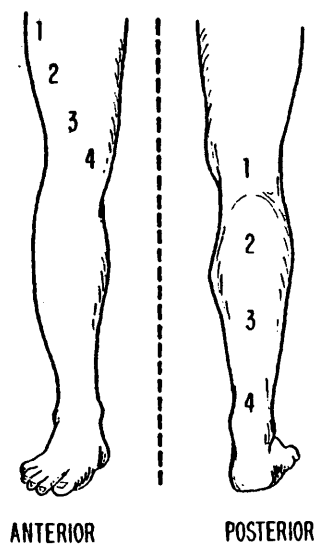


Figura 12.- Representación de los puntos utilizados para efectuar los contajes con fibrinógeno radiactivo en cara anterior del muslo y posterior de la pierna.

Fig. 13

FRECUENCIA DE APARICION DE SINTOMAS / SIGNOS EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS

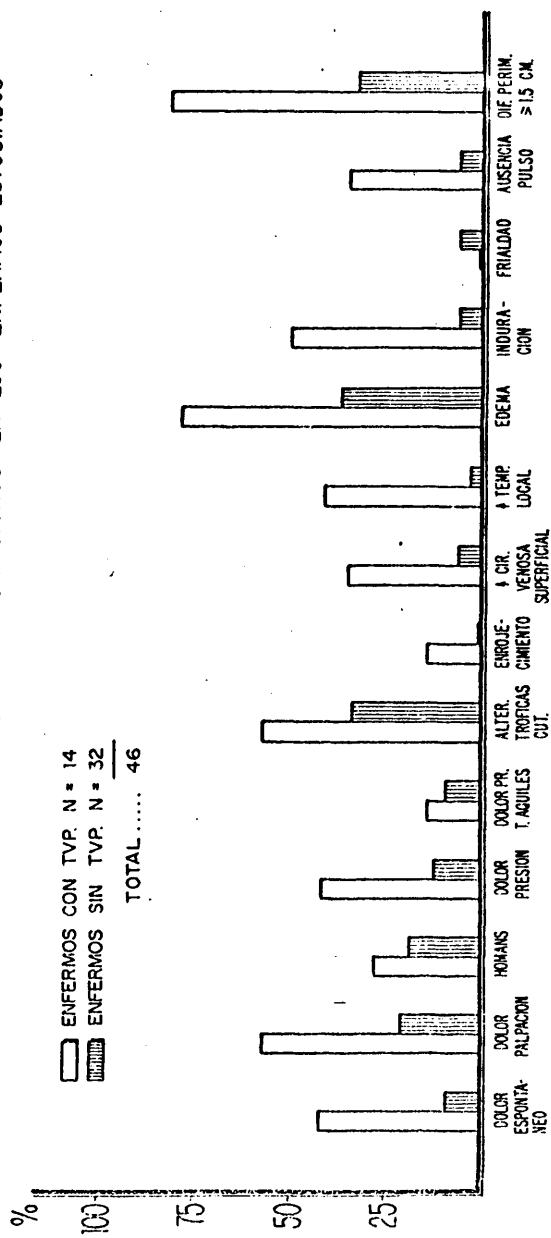
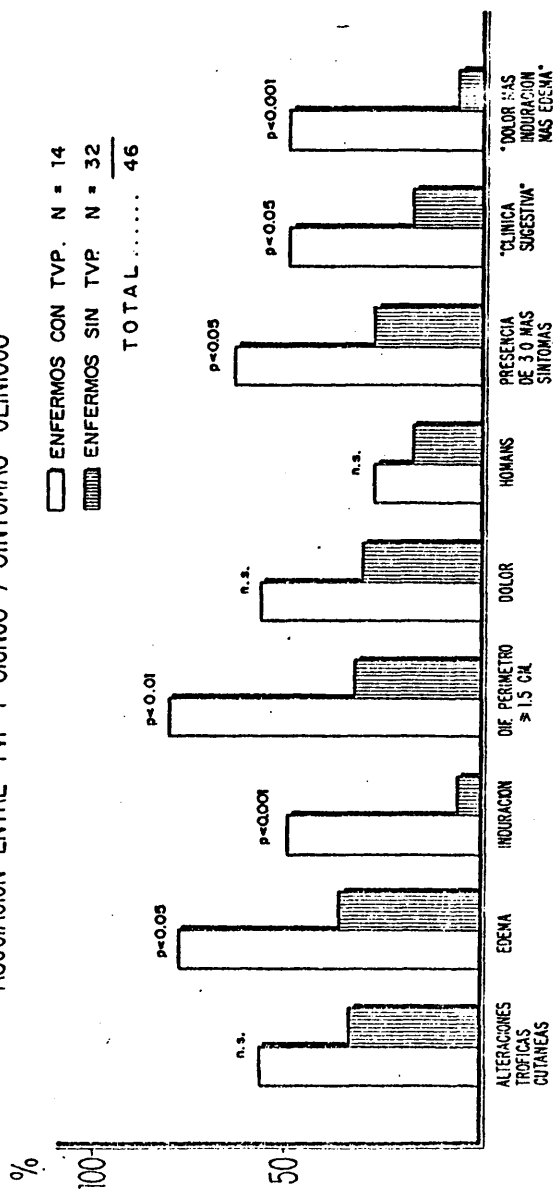


Fig. 14

ASOCIACION ENTRE TVP Y SIGNOS / SINTOMAS CLINICOS



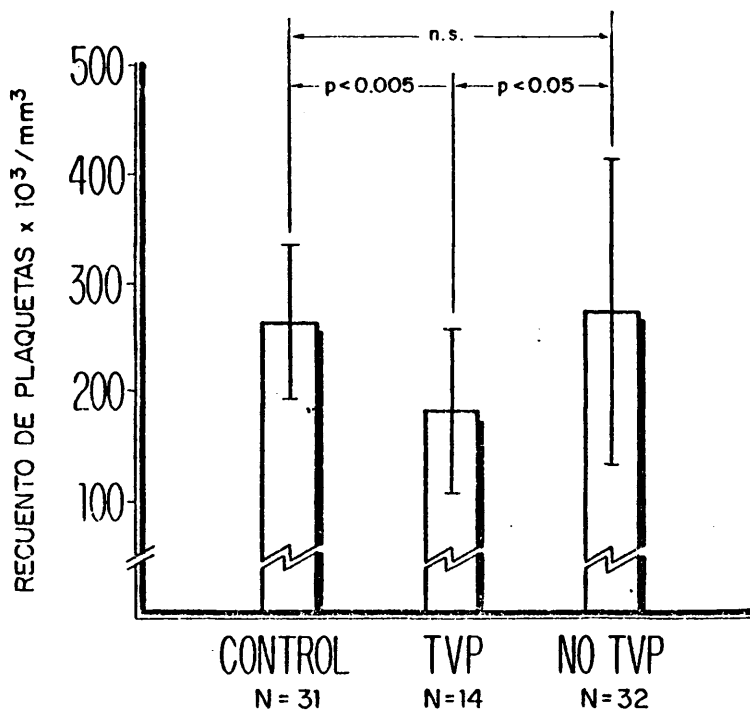


Figura 15.- Recuento de plaquetas en controles (n=31), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=32). Los valores se expresan como media \pm 1 desviación standard.

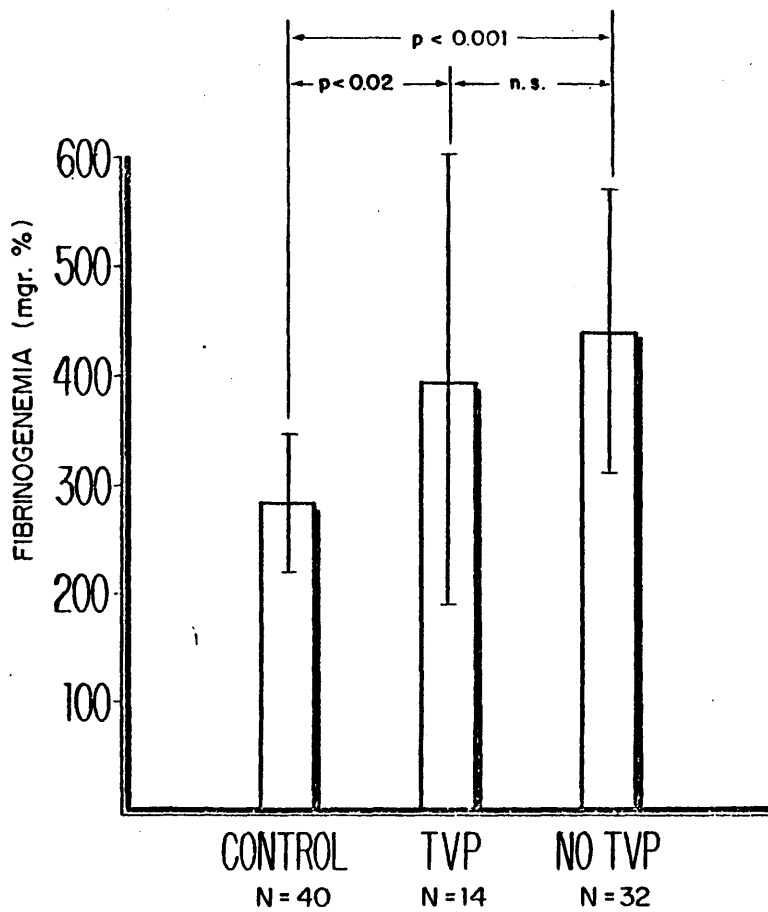


Figura 16.- Fibrinogenemia en controles (n=40), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=32). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

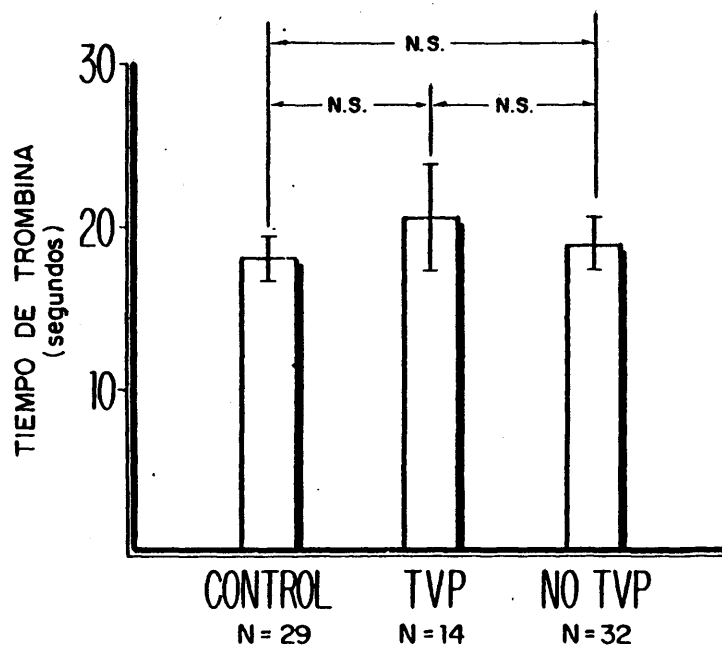


Figura 17. - Tiempo de Trombina en controles (n=29), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=32). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

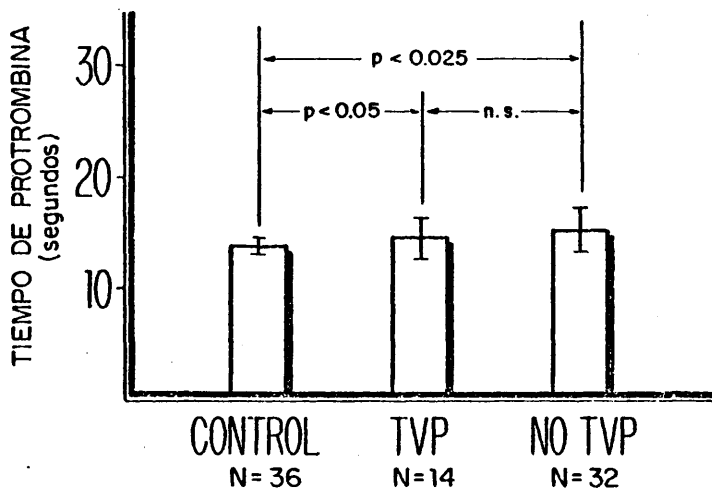


Figura 18.- Tiempo de Protrombina en controles (n = 36), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n = 32). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

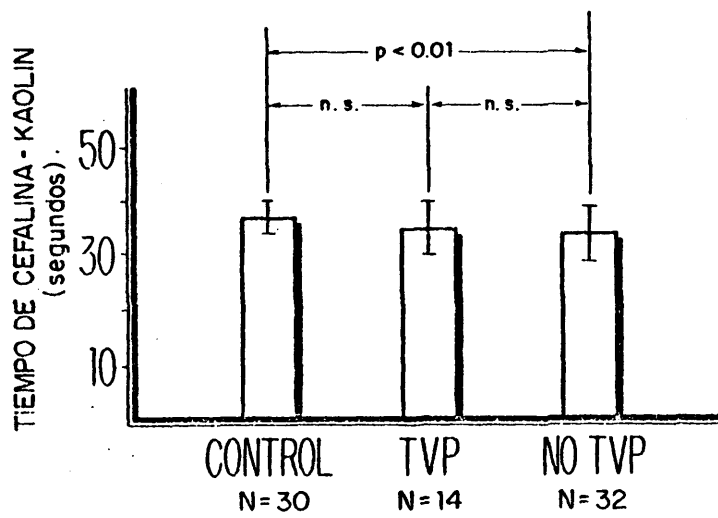


Figura 19.- Tiempo de Cefalina-Kaolín en controles (n=30), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=32). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

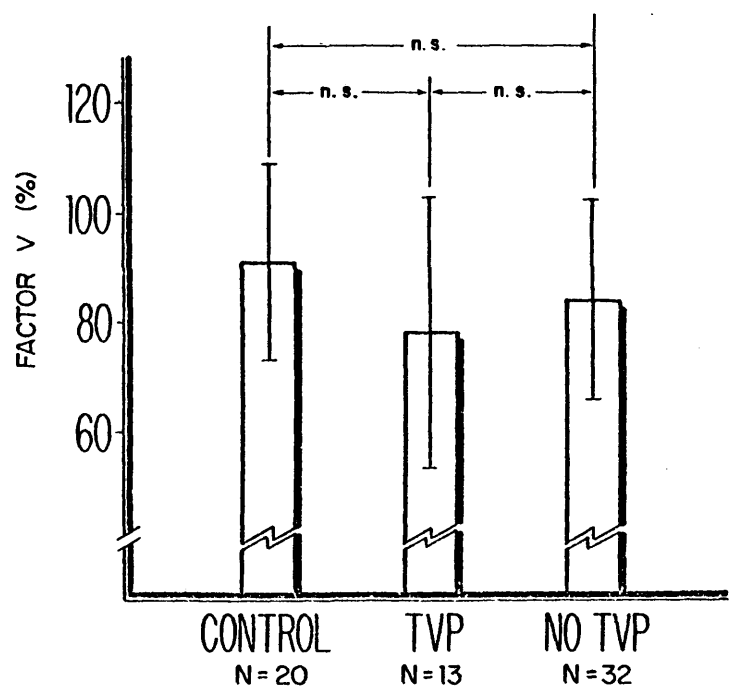


Figura 20.- Dosificación de factor V en controles (n=20), enfermos con TVP (n=13) y enfermos sin TVP (n=32). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

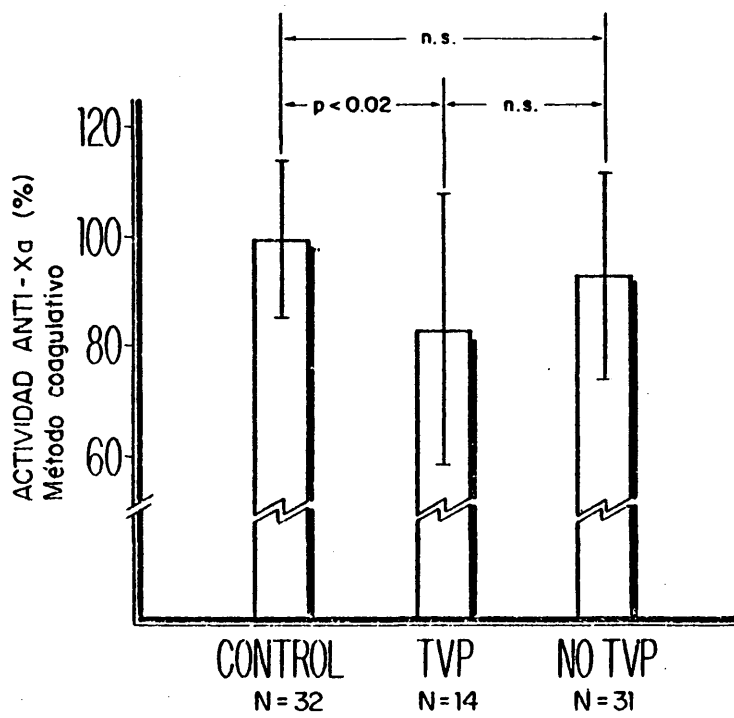


Figura 21.- Actividad anti-Xa (método coagulativo) en controles (n=32), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=31). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

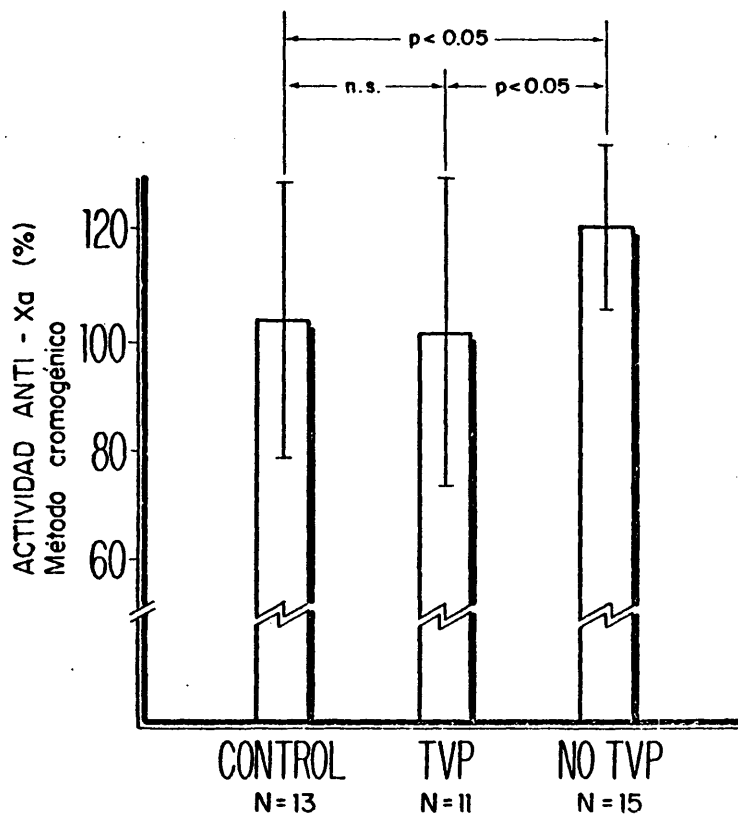


Figura 22.- Actividad anti-Xa (método cromogénico) en controles (n=13), enfermos con TVP (n=11) y enfermos sin TVP (n=15). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

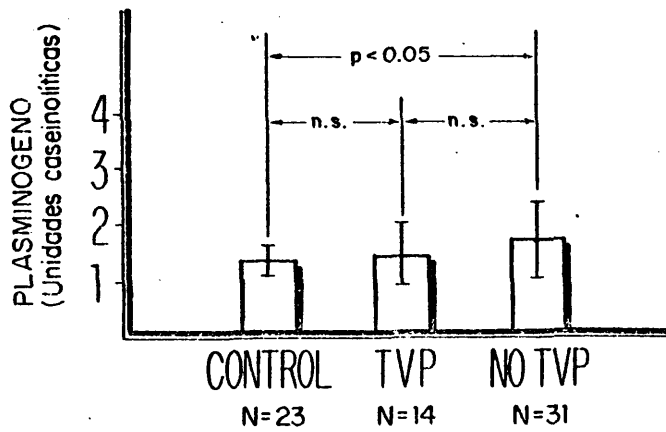


Figura 23.- Dosificación de Plasminógeno en controles (n=23), enfermos con TVP (n=14) y enfermos sin TVP (n=31). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

284

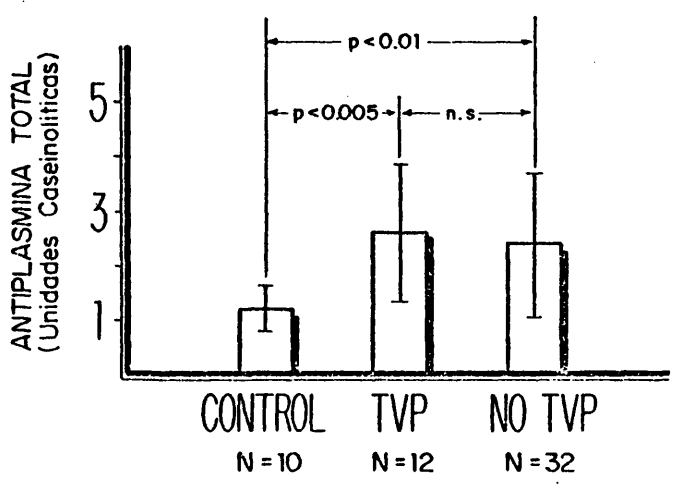


Figura 24.- Dosificación de Antiplasmina Total en unidades caseinolíticas en controles (n=10), enfermos con TVP (n=12) y enfermos sin TVP (n = 32), Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.

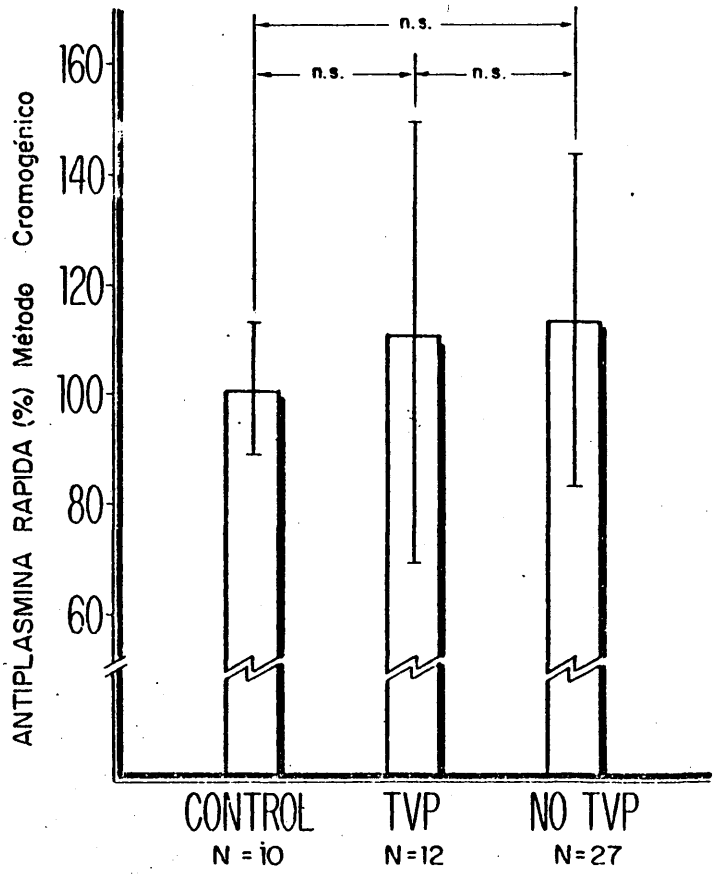


Figura 25.- Dosificación de Antiplasmina rápida (%) en controles (n=10), enfermos con TVP (n=12) y enfermos sin TVP (n=27). Valores expresados como media \pm 1 desviación standard.



Figura 26.- Fractura patológica, causa de falso positivo para la técnica de detección de trombos venosos con fibrinógeno radiactivo (enfermo nº 7).



Figura 27.- Miositis osificante, causa de falso positivo para la técnica de detección de trombos venosos con fibrinógeno radiactivo (enfermo nº 26).

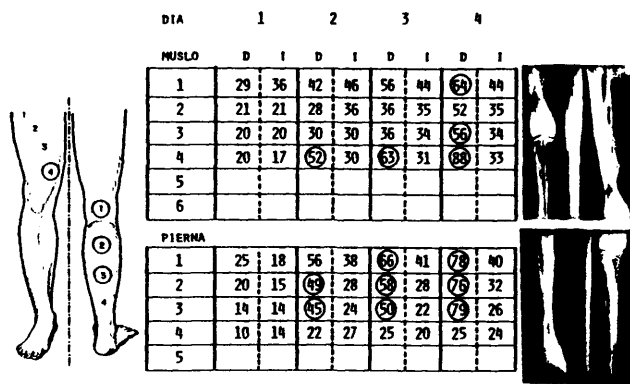


Figura 28.- Correlación de los contajes efectuados con fibri-nógeno radiactivo y flebografía (localización ana-tómica del trombo. Enfermo nº 5).



Figura 29.- Flebografía que muestra la localización de un trombo venoso en el segmento ilio-femoral (enfermo nº 46).

TABLA I

SITUACIONES QUE SE ASOCIAN CON AUMENTO DE RIESGO DE TVP Y EP

1. DE INTERES ESPECIAL POR SU FRECUENCIA

CIRUGIA

Abdominal

Cirugía ortopédica

FRACTURAS DE MIEMBROS INFERIORES

PARAPLEJIAS

INFARTO DE MIOCARDIO

NEOPLASIAS

INMOVILIDAD

LARGO TIEMPO DE PERMANENCIA EN CAMA

EMBARAZO Y PUERPERIO

2. OTRAS SITUACIONES

ENFERMEDADES MEDICAS

Colitis ulcerosa

Síndrome de Behcet

Sepsis

Lupus eritematoso diseminado

Homocistinuria

Diabetes

Hiperlipoproteinemia

OBESIDAD (ESTA SITUACION POR SU FRECUENCIA INCIDE EN EL APARTADO 1)

ENFERMEDADES DE LA SANGRE

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Anemia de células falciformes

Anemia hemolítica inmune

Policitemia vera

Otros síndromes mieloproliferativos

Mieloma múltiple

Esplenectomía con trombocitosis y anemia persistente postesplenectomía

LESION VENOSA LOCAL (POR SU FRECUENTE ASOCIACION CON TVP INCIDE EN APARTADO 1)

ANTICONCEPTIVOS ORALES (POR SU FRECUENCIA INCIDE EN EL APARTADO 1)

FACTORES CONSTITUCIONALES, FAMILIARES Y SOCIALES

TABLA II

DATOS ANALITICOS EN EL DIAGNOSTICO DE LA TVP

TEST DE ACTIVACION PLAQUETARIA	<ul style="list-style-type: none"> AGREGACION ESPONTANEA AGREGADOS CIRCULANTES ACTIVIDAD PROCOAGULANTE SALIDA DE { FACTOR 4 PLAQUETARIO BETATROMBOGLOBULINA TURNOVER
TEST DE ACTIVACION FACTORIAL Y DE TROMBINA	<ul style="list-style-type: none"> RAZON VIII:Ag /VIII:C DOSIFICACION DE FACTOR XIII FIBRINOPEPTIDO A CSMF TURNOVER DE FIBRINOGENO
MEDIDA DE INHIBIDORES	<ul style="list-style-type: none"> ACTIVIDAD ANTI Xa ACTIVIDAD ANTITROMBINA III
MEDIDA INDIRECTA DE FIBRINA	<ul style="list-style-type: none"> PDF FRAGMENTO E
FIBRINOLISIS	<ul style="list-style-type: none"> SALIDA DE ACTIVADOR VASCULAR ACTIVIDAD ANTIPLASMINA

ENFERMO	"CLINICA SUGESTIVA"	"FIBRINOGENO RADIOACTIVO"	FLEBOGRAFIA
1 (4)	PRESENTE	POSITIVO	TROMBO
2 (5)	AUSENTE	POSITIVO	TROMBO
3 (7)	AUSENTE	POSITIVO	FRACTURA PATOLOGICA
4 (14)	AUSENTE	POSITIVO	NO EXCLUYE TROMBO
5 (15)	AUSENTE	POSITIVO	NO EXCLUYE TROMBO
6 (16)	PRESENTE	POSITIVO	TROMBO
7 (18)	AUSENTE	POSITIVO	NO HECHA
8 (24)	AUSENTE	POSITIVO	TROMBO
9 (25)	AUSENTE	POSITIVO	TROMBO
10 (26)	PRESENTE	POSITIVO	MIOSITIS OSIFICANTE
11 (33)	PRESENTE	POSITIVO	TROMBO
12 (34)	PRESENTE	POSITIVO	TROMBO
13 (35)	PRESENTE	POSITIVO	NO HECHA
14 (37)	AUSENTE	POSITIVO	NO HECHA
15 (41)	PRESENTE	POSITIVO	TROMBO
16 (46)	PRESENTE	NO HECHO	TROMBO

Nº ENFERMOS CON CONTAJES POSITIVOS PARA F-I¹²⁵ = 15

Nº FALSOS POSITIVOS PARA EL F-I¹²⁵ = 2

Nº ENFERMOS CON TVP = 14

TOTAL DE ENFERMOS ESTUDIADOS = 46

EL Nº ENTRE PARENTESIS HACE REFERENCIA AL Nº ASIGNADO A CADA ENFERMO EN EL ESTUDIO.

TABLA III.- CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES CLINICAS, POSITIVIDAD AL FIBRINOGENO - I¹²⁵ Y FLEBOGRAFIA EN LOS ENFERMOS CON TVP.

EXTREMIDAD TROMBOSIS	EXTREMIDAD DERECHA	EXTREMIDAD IZQUIERDA	TOTAL
PRESENCIA DE TROMBO	6	10	16
AUSENCIA DE TROMBO	8	4	12
T O T A L	14	14	28

TABLA IV.- LOCALIZACION DE TROMBOS VENOSOS EN EXTREMIDADES INFERIORES EN LOS 14 ENFERMOS CON TVP. (*) LA DIFERENCIA EN LA LOCALIZACION DE LA TVP EN LAS EXTREMIDADES DERECHA O IZQUIERDA, NO ES SIGNIFICATIVA (χ^2 , $p > 0.05$)

(*) DE LOS 46 ESTUDIADOS

SEGMENTO TROMBOSIS	1/2 SUPERIOR MUSLO	1/2 INFERIOR MUSLO	PIERNA	TOTAL
PRESENCIA DE TROMBO	3	5	13	21
AUSENCIA DE TROMBO	25	23	15	63
TOTAL	28	28	28	84

TABLA V.- LOCALIZACION DE TROMBOS VENOSOS POR "SEGMENTOS ANATOMICOS" EN LOS 14 ENFERMOS CON TVP, DE LOS 46 ESTUDIADOS; EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE LA TVP Y SU LOCALIZACION PREFERENTE EN LAS PIERNAS (χ^2 , $p < 0.01$)

TVP LOCALIZADA EN PIERNA _____	8
TVP LOCALIZADA EN PIERNA Y MUSLO__	5
TVP LOCALIZADA SOLAMENTE EN SEGMENTO ILEOFEMORAL _____	<u>1</u>
TOTAL ENFERMOS CON TVP _____	14
TOTAL ENFERMOS ESTUDIADOS _____	46

TABLA VI.- LOCALIZACION DE LA TVP AIS-
LADA O CONCOMITANTE EN UNO O MAS SEG-
MENTOS ANATOMICOS.

ALTERACIONES TROFICAS CUTANEAS ENFERMOS	CON ALTERACIONES TROFICAS CUTANEAS	SIN ALTERACIONES TROFICAS CUTANEAS	TOTAL
CON TVP	8	6	14
SIN TVP	11	21	32
T O T A L	19	27	46

TABLA VII.- PRESENCIA DE ALTERACIONES TROFICAS CUTANEAS Y TVP EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. No existe relacion entre presentar alteraciones troficas cutaneas y TVP (χ^2 , $p > 0.05$)

ENFERMOS \ EDEMA	CON EDEMA	SIN EDEMA	TOTAL
CON TVP	11	3	14
SIN TVP	12	20	32
TOTAL	23	23	46

TABLA VIII.- PRESENCIA DE EDEMA Y TVP EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE LA PRESENCIA DE EDEMA Y LA TVP (χ^2 , $p < 0.05$)

DIFERENCIA DE PERIMETRO ENFERMOS	DIFERENCIA DE PERIMETRO ≥ 1.5 cm.	DIFERENCIA DE PERIMETRO < 1.5 cm.	TOTAL
CON TVP	9	2	11
SIN TVP	10	20	30
TOTAL	19	22	41

TABLA IX.- TVP Y DIFERENCIA EN EL PERIMETRO DE PIERNAS Y/O MUSLO. EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE LA DIFERENCIA DE PERIMETRO ≥ 1.5 cm. Y LA PRESENCIA DE TVP (χ^2 , $p < 0.01$)

DOLOR ENFERMOS	CON DOLOR	SIN DOLOR	TOTAL
CON TVP	8	6	14
SIN TVP	10	22	32
TOTAL	18	28	46

TABLA X.- TVP Y PRESENCIA DE "DOLOR ESPONTANEO Y/O A LA PALPACION Y/O A LA PRESION" EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. NO EXISTE RELACION ENTRE PRESENTAR DOLOR Y TVP (χ^2 , $P > 0.05$)

SINTOMAS ENFERMOS	MENOS DE 3 SINTOMAS	3 O MAS SINTOMAS	TOTAL
CON TVP	5	9	14
SIN TVP	23	9	32
T O T A L	28	18	46

TABLA XI.- PRESENCIA DE 3 O MAS SINTOMAS ATRIBUIBLES A PATOLOGIA VENOSA Y TVP. EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE PRESENTAR 3 O MAS SINTOMAS Y TENER TVP (χ^2 , $P < 0.05$)

SIGNO DE HOMANS ENFERMOS	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
CON TVP	4	10	14
SIN TVP	6	26	32
TOTAL	10	36	46

TABLA XII.- SIGNO DE HOMANS Y TVP EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. NO EXISTE RELACION ENTRE PRESENTAR SIGNO DE HOMANS POSITIVO Y TENER TVP (χ^2 , CORRECCION DE YATES, $p > 0.05$)

INDURACION ENFERMOS	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
CON TVP	7	7	14
SIN TVP	2	30	32
TOTAL	9	37	46

TABLA XIII.- TVP Y PRESENCIA DE INDURACION EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE PRESENTAR INDURACION Y TENER TVP. (χ^2 , CORRECCION DE YATES, $P < 0.001$)

TABLA XIVI.- DEFINICION DE "CLINICA SUGESTIVA" DE TVP

PRESENCIA DE INDURACION O EDEMA, MAS TRES DE LOS SIGNOS / SINTOMAS RESTANTES CONSIDERADOS EN ESTE ESTUDIO, O BIEN PRESENCIA DE "DOLOR MAS INDURACION MAS EDEMA"

II.- DEFINICION DE "ALTA PROBABILIDAD CLINICA DE PADECER TVP"

PRESENCIA DE DOLOR MAS INDURACION MAS EDEMA.

TABLA XV

"CLINICA SUGESTIVA" ENFERMOS	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
CON TVP	7	7	14
SIN TVP	6	26	32
T O T A L	13	33	46

A) TVP Y PRESENCIA DE "CLINICA SUGESTIVA" EN LOS ENFERMOS ESTUDIADOS. EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE PRESENTAR "CLINICA SUGESTIVA" Y TENER TVP. (χ^2 , CORRECCION DE YATES, $P < 0,05$)

DOLOR + INDURACION + EDEMA ENFERMOS	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
CON TVP	7	7	14
SIN TVP	2	30	32
T O T A L	9	37	46

B) TVP Y PRESENCIA DE "DOLOR MAS INDURACION MAS EDEMA", ("ALTA PROBABILIDAD CLINICA DE PADECER TVP"), EXISTE ASOCIACION POSITIVA ENTRE PRESENTAR "DOLOR MAS INDURACION MAS EDEMA" Y TENER TVP (χ^2 , CORRECCION DE YATES, $P < 0,001$)

TABLA XVI
 DATOS ANALITICOS

	CONTROL	ENFERMOS CON TVP	ENFERMOS SIN TVP
PLAQUETAS $\times 10^3/\text{MM}^3$	$\bar{x} = 262.93$ $s = 70.04$ $n = 31$	$\bar{x} = 185.357$ $s = 78.065$ $n = 14$	$\bar{x} = 273.5$ $s = 150.446$ $n = 32$
FIBRINOGENO (MGR %)	$\bar{x} = 287.37$ $s = 60.37$ $n = 40$	$\bar{x} = 391.428$ $s = 237.093$ $n = 14$	$\bar{x} = 443.75$ $s = 132.29$ $n = 32$
T. TROMBINA (SEGUNDOS)	$\bar{x} = 18$ $s = 1.36$ $n = 29$	$\bar{x} = 20.571$ $s = 3.435$ $n = 14$	$\bar{x} = 18.82$ $s = 1.64$ $n = 32$
T. PROTROMBINA (SEGUNDOS)	$\bar{x} = 13.40$ $s = 0.63$ $n = 36$	$\bar{x} = 14.071$ $s = 1.685$ $n = 14$	$\bar{x} = 14.17$ $s = 1.87$ $n = 32$
T.C. - K (SEGUNDOS)	$\bar{x} = 37.38$ $s = 2.97$ $n = 30$	$\bar{x} = 35.142$ $s = 5.070$ $n = 14$	$\bar{x} = 34.37$ $s = 5.29$ $n = 32$
FACTOR V (%)	$\bar{x} = 91.7$ $s = 18.04$ $n = 20$	$\bar{x} = 78.92$ $s = 25.837$ $n = 13$	$\bar{x} = 84.31$ $s = 18.49$ $n = 32$
ANTI Xa COAGULATIVO (%)	$\bar{x} = 99.56$ $s = 14.29$ $n = 32$	$\bar{x} = 83.82$ $s = 25.43$ $n = 14$	$\bar{x} = 93.27$ $s = 19.46$ $n = 31$
ANTI Xa CROMOGENICO (%)	$\bar{x} = 104.46$ $s = 25.67$ $n = 13$	$\bar{x} = 102.90$ $s = 28.05$ $n = 11$	$\bar{x} = 121.2$ $s = 16$ $n = 15$
PLASMINOGENO (U.C.)	$\bar{x} = 1.34$ $s = 0.33$ $n = 23$	$\bar{x} = 1.46$ $s = 0.68$ $n = 14$	$\bar{x} = 1.72$ $s = 0.75$ $n = 31$
ANTIPLASMINA TOTAL (U.C.)	$\bar{x} = 1.21$ $s = 0.45$ $n = 10$	$\bar{x} = 2.62$ $s = 1.32$ $n = 12$	$\bar{x} = 2.47$ $s = 1.40$ $n = 32$
ANTIPLASMINA RAPIDA (%)	$x = 101.07$ $s = 12.51$ $n = 10$	$x = 111.91$ $s = 42.93$ $n = 12$	$x = 113.52$ $s = 31.46$ $n = 27$

DATOS ANALITICOS DE LOS ENFERMOS ESTUDIADOS Y CONTROLES
 (\bar{x} = MEDIA, s = DESVIACION STANDARD, n = NUMERO DE CASOS)

ENFERMOS ESTUDIADOS: 46; ENFERMOS CON TVP: 14

ENFERMOS \ PDF	PDF		TOTAL
	PDF -	PDF -	
CON TVP	6	8	14
SIN TVP	5	25	30
TOTAL	11	33	44

TABLA XVII.- PDF EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS CON Y SIN TVP. NO EXISTE RELACION ENTRE PDF Y TVP. (χ^2 , CORRECCION DE YATES, $P > 0.05$)

TABLA XVIII

VALOR DEL PARAMETRO "CLINICA SUGESTIVA" EN EL DIAGNOSTICO DE LA TVP.

PARAMETRO	ENFERMOS ESTUDIADOS	
	CON TVP	SIN TVP
POSITIVO	VERDADERO POSITIVO (VP) = 7	FALSO POSITIVO (FP) = 6
NEGATIVO	FALSO NEGATIVO (FN) = 7	VERDADERO NEGATIVO (VN) = 26

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} \times 100 = 50 \%$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} \times 100 = 81.25 \%$$

VALOR PREDICTIVO (O DIAGNOSTICO) DE UN RESULTADO POSITIVO =

$$= \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \times 100 = 53.84 \%$$

VALOR PREDICTIVO DE UN RESULTADO NEGATIVO =

$$= \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}} \times 100 = 78.78 \%$$

TABLA XIX

VALOR DEL PARAMETRO "DOLOR + INDURACION + EDEMA"
(O "ALTA PROBABILIDAD CLINICA DE PADECER TVP")
EN EL DIAGNOSTICO DE TVP.

PARAMETRO	ENFERMOS ESTUDIADOS	
	CON TVP	SIN TVP
"DOLOR + INDURACION + EDEMA"		
POSITIVO	VP = 7	FP = 2
NEGATIVO	FN = 7	VN = 30

SENSIBILIDAD = 50 %

ESPECIFICIDAD = 93.75 %

VALOR DE UN RESULTADO POSITIVO = 77.78 %

VALOR DE UN RESULTADO NEGATIVO = 81.08 %

