

Estados de hipercoagulabilidad

J. ALVARO CAMACHO D. *
INES L. de GOENAGA **
CECILIA N. de BARBUDO ***

INTRODUCCION

La Hipercoagulabilidad es un tema en extremo difícil a discutir. Más aún hasta el presente, existe dificultad para saber cuáles son las pruebas de laboratorio realmente útiles para detectar o seguir la evolución de los estados de Hipercoagulabilidad, si se tiene en cuenta que la mayoría de los parámetros usados en el laboratorio, se practican cuando el fenómeno trombótico ya ha ocurrido.

En general, existen tres factores primarios que favorecen la Hipercoagulabilidad (1,2).

I. Cambios en el flujo sanguíneo como ocurriría en la estasis venosa, la poliglobulina o la hiperviscosidad. En la estasis venosa, por

ejemplo, podría activarse la coagulación por un estímulo de contacto (en las válvulas conniventes o bolsillos venosos) que incidiendo sobre los factores plasmáticos de la coagulación induciría la formación de trombina, generando después la formación de fibrina y estimulando la adhesión y la agregación plaquetaria, con liberación de factores precoagulantes como el factor plaquetario 3, el 4 y el A.D.P. (3,4,5,6,7,8,9).

II. Cambios en la sangre circulante y en el mecanismo hemostático:

a. Aumento en la adhesión y en la agregación plaquetarias (10, 11,11,12,13,14) como se ha detectado en los estados post-operatorios (15,16), en el post-parto (17), en las tromboflebitis recurrentes, en los pacientes con cáncer, diabetes (18,19, 20) y arterioesclerosis.

b. Aumento en los factores de la coagulación como en la eclampsia (21), el embarazo (22,23), los estados post-operatorios

* Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Nacional - Jefe de la Sección de Hematología - Hospital Universitario de San Juan de Dios, Bogotá.

** Instructora Asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección de Hematología.

*** Instructora Asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección de Hematología.

- (24) la sepsis (25,26), la hemofilia (27,28,29) y las enfermedades malignas (30,31,32,33, 34,35).
- c. Disminución en los inhibidores de la coagulación, caracterizados especialmente por las antitrombinas, de las cuales se han descrito seis; pero es la antitrombina III (o inhibidor del Factor Xa) la que tal vez tiene mayor poder antitrombínico (hasta un 70%). Puede encontrarse disminuida favoreciendo la trombosis en la deficiencia congénita (36,37,38,39), primaria o familiar o Trombofilia o como un proceso secundario o adquirido asociado al uso de anticonceptivos (40,41), el infarto del miocardio, el cáncer o los estados post-operatorios.
- d. Disminución en la actividad fibrinolítica que al menos en la teoría predispone a la trombosis, por disminución en los niveles de plasminógeno o de sus activadores. También se ha visto la actividad fibrinolítica disminuida en los pacientes con arterioesclerosis, con infarto agudo del miocardio, con diabetes mellitus y durante episodios de embolismo pulmonar (1,2,42,43,44,45).
- e. Aumento en los inhibidores de la fibrinolisis. Los inhibidores primarios de la fibrinolisis son la alfa 2 macroglobulina y la alfa 1 antitripsina. Se han encontrado aumentadas en la fibrosis pulmonar, las enfermedades malignas, las sepsis, el infarto agudo del miocardio, las trombosis arteriales, en los estados post-operatorios y durante el embarazo (1,2,4,6,47).
- f. Aumento en los lípidos. La sugerencia de que un aumento en los lípidos predispone a la hipercoagulabilidad es altamente controvertida y no se conoce su real papel en la misma o en la génesis de la trombosis, como se ha sugerido en animales de experimentación (48,49, 50).
- III. Cambios de la pared de los vasos sanguíneos. Es probablemente el factor etiológico más común en la formación del trombo arterial y se puede desencadenar por diferentes mecanismos siendo el más conocido el de la exposición de fibras del colágeno, que tiene la capacidad de iniciar la agregación plaquetaria y posteriormente estimular el mecanismo de la coagulación a nivel del Factor XII. Además, el daño en el endotelio vascular se ha descrito asociado a disminución de la actividad fibrinolítica, tal vez porque activadores del plasminógeno se encuentren a nivel del mencionado endotelio (51,52).
- El diagnóstico por el Laboratorio, de los estados de hipercoagulabilidad, se encuentra en la infancia. Numerosas pruebas se han ensayado, se sugieren y se estudian, buscando diagnosticar o seguir el

curso clínico de probables estados de hipercoagulabilidad en paciente con "alto riesgo" de producir trombosis. Se ha ensayado en el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de trombina, la dosificación del fibrinógeno, de los productos de degradación del fibrinógeno (53,54), de las fracciones D y E o de las fracciones D.E.X.Y. de los productos de degradación del Fibrinógeno, la cuantificación de la fracción coagulante del factor VIII (55,60), del antígeno del factor VIII, de la relación entre el antígeno del factor VIII y su fracción coagulante (62), la dosificación de la antitrombina III (59), la medición del DNA en plasma (65-66), la cuantificación de la actividad Willebrand (67), etc.

Planteamos la posibilidad de detectar probables estados de Hipercoagulabilidad, partiendo de la presunción de que podríamos encontrar en esta primera fase del estudio: 1 - Acortamiento en el tiempo de trombina. 2 - Niveles de fibrinógeno aumentados. 3 - Productos de degradación del fibrinógeno, elevados. 4 - Aumento en la fracción coagulante del factor VIII. 5 - Aumento en la relación entre el antígeno del factor VIII y la fracción coagulante del mismo factor y 6 - Disminución en la concentración de la antitrombina III.

PACIENTES, MATERIAL, Y MÉTODOS

Estudiamos 122 pacientes adultos de

ambos sexos, distribuidos equitativamente en las siguientes entidades clínicas: Sepsis, Toxemia, Cáncer, Estados Post-operatorios, Tromboflebitis, Epoc, Uremia, Hiperlipidemia, uso de anticonceptivos. Trombosis arterial e Infarto del Miocardio. Como controles 20 adultos de ambos性es, consideramos como normales.

Tanto a los pacientes de los diferentes grupos de entidades clínicas como a los controles normales, se les tomó 9 c.c. de sangre de la vena del codo, para mezclar con 1 c.c. de Citrato de Sodio al 3,8%. La muestra fue inmediatamente centrifugada a 1.500 r.p.m. durante cinco minutos y al plasma así obtenido se le practicaron los siguientes exámenes de Laboratorio (Tabla No. 1).

- Tiempo de trombina (T.T.) (55) con valores promedio normales entre 15" y 20".
- Fibrinógeno cuantitativo (Fi)(56) con valores promedio de 280 mgrs%.
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDF) por los siguientes métodos:
 - a. Test del sulfato de protamina (S.P.), tomando como negativo una cruz () de precipitación y la mayor positividad de a en los tubos de mayor dilución (57).
 - b. Pruebas de Merskey (M) (58), con valores promedio de 2 a 5 mgrs%.

- c. Fracciones D y E de los PDF, por electroinmunodifusión(59) corridos tomando como patrón, sueros normales.
- Dosificación de la fracción coagulante del factor VIII (F.C. VIII) (60), con valores promedio entre 60 y 100%.
 - Cuantificación de la fracción coagulante del factor VIII (AntVIII) (61) por electroinmunodifusión, con valores promedio del 100%. (El plasma fue congelado a 20 g. c. mientras se practicó el examen).
- Relación entre el antígeno y la fracción coagulante del Factor VIII (Ant. VIII/F.C.VIII) (62), con valor promedio de 1.2.
- Dosificación de Antitrombina III (Ant. III) (59) por inmunodifusión simple con valor promedio de 10 mgrs%.

NOTA: Las pruebas de Merskey, las fracciones D y E de los PDF y el antígeno del Factor VIII, fueron procedimientos montados por primera vez en nuestro medio.

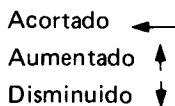
HIPERCOAGULABILIDAD

T. No. 1

T. DE TROMBINA	(T.T.)	(15 - 20'')
FIBRINOGENO	(FI.)	(P: 280 mgrs. %)
P.D.F.	S. PROTAMINA (S.P.)	* a ****
	MERSKEY (M.)	(N: 2 - 5 Ucgrs. %)
	FRACCION DYE (F - D : E)	
DOSIFICACION DEL FACTOR VIII	(F.C. VIII)	(60 - 100%)
ANTIGENO DEL FACTOR VIII	(ANTIG. VIII)	(100%).
RELACION	$\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. FACTOR VIII}}$	= (1.2 mgrs. %)
ANTITROMBINA III (ANT. III)	(P:20 mgrs. %)	

RESULTADOS

Convenciones



Sépticas: : (Tabla No. 2) la mayoría de este grupo, son pacientes con complicaciones sépticas obstétricas. En este grupo PDF por la prueba de M, estaban elevados en el 100% de las pacientes. El Fi, elevado en el 89%, y el T.T. acortado en el 55% y en esta misma proporción se encontraron aumentados los PDF por el SP. Disminución de la Ant. III en el 53%. La fracción D de los PDF aumentada en el 37% para la fracción E de los PDF sólo en el 12%. La concentración de FC VIII estaba por encima de los valores normales en el 30% y la relación entre el Ant. VIII y la FC. VIII sólo en el 15% y sin ninguna significación el Ant. VIII.

Toxemias: (Tabla No. 3) Nuevamente en este grupo los PDF por la prueba de M estaban elevados en el 100% y los PDF por el S. P en el 64% con la misma proporción para el Fi. aumentado. La ant. III disminuida en el 35% y la FC VIII elevada en el 2%. La relación Ant. VIII/F.C. VIII por encima del promedio normal en el 21% y en esta misma proporción estaba acortado el T.T. Las fracciones D y E de los PDF lo mismo que el Ant. VIII no mostraron anormalidad.

T. No. 2

T.T.	: ←	55%
Fi.	: ↑	89%
P.D.F.	↙ ↘ ↗	
	S.P. : ↑	55%
	M. : ↑	100%
	F.D. : ↑	37%
	F.E. : ↑	12%
F.C. VIII	: ↑	30%
ANT. VIII	: ↑	0%
R. $\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$: ↑	15%
ANT. III : ↓		53%

T. No. 3

T.T.	: ←	21%
Fi.	: ↑	64%
P.D.F.	↙ ↘ ↗	
	S.P. : ↑	64%
	M. : ↑	100%
	F. : D > N	
F.C. VIII	: ↑	28%
ANT. VIII	: ↑	0%
R. $\frac{\text{ANT. VIII}}{\text{F.C. VIII}}$: ↑	21%
ANT. T. III : ↓		35%

Cáncer: (Tabla No. 4) Representado especialmente por Leucemias agudas, Linfomas, cáncer de la próstata y de vías biliares.

En el 81% de estos pacientes encontramos disminuidas la concentración de Ant. III. Los PDF por la prueba de M. aumentados en el 60%. La concentración del Fi. elevada en el 50% y con la misma proporción del 25%, aumentados los PDF por el S.P. elevada la FC. VIII y la R. Ant. VIII y FC. VIII. Nuevamente no encontramos anormalidad en las fracciones D y F de los PDF, ni en el Ant. VIII.

Estados Post-operatorios:

(Tabla No. 5). La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a cirugía abdominal y los exámenes de laboratorio les fueron practicados entre el segundo y tercer días post-operatorios. El T.T. estaba acortado en el 88% como en ningún otro grupo. Nuevamente los PDF por el M. estaban aumentados en el 85% y el Fi. en el 77% y en esta misma proporción, los PDF por el S.P. La fracción D de los PDF aumentada en el 70% y la fracción E de los PDF en el 50%. La Ant. III estaba disminuida en el 55%. Ninguno de los pacientes había recibido medicación anticoagulante (Heparina subcutánea) como terapia preventiva de hipercoagulabilidad.

T. No. 4			
T.T.	←	37%	
Fi.	↑	50%	
P.D.F.			
		S.P.	: ↑ 25%
		M.	: ↑ 60%
		D.	: N
		E.	
F.C.	VIII		: ↑ 25%
ANT.	VIII		: ↑ 0%
R.	<u>ANT. VIII</u>		: ↑ 25%
	F.C. VIII		
ANT.	III		: ↓ 81%

T. No. 5			
T.T.	: ←	88%	
Fi.	: ↑	77%	
P.D.F.			
		S.P.	: ↑ 77%
		M.	: ↑ 85%
		F.D.	: ↑ 70%
		F.E.	: ↑ 50%
F.C.	VIII		: ↑ 44%
ANT.	VIII		: ↑ 0%
R.	<u>ANT. VIII</u>		: ↑ 11%
	F.C. VIII		
ANT.	III		: ↓ 55%

Trombosflebitis: (Tabla No. 6) Estos pacientes en su mayoría del sexo femenino, no mostraron resultados de positividad elevado como en los anteriores grupos. Acá sólo fue realmente significativa la elevación del Fi. en el 57% y con porcentajes similares en el aumento de los PDF por las tres diferentes técnicas empleadas (M.S.P. y fracciones D y E de los PDF). La Ant. III disminuida en el 44% y poco significativos los resultados de T. de T.R. Ant. VIII/F.C. VIII y F.C. VIII.

Epoc: (Tabla No. 7) Este grupo fue de los menos significativos en la positividad de las pruebas practicadas y a excepción del T. de T. y de los P.D.F. por la prueba de M. que no mostraron alteración, el resto de parámetros mostraron una positividad por igual a un 25%.

Es de anotar sin embargo, que varios de estos pacientes incluidos en este grupo, ya habían recibido algún tipo de medicamento (diuréticos, cardiotónicos, antiinflamatorios o antibióticos) que pudieron influir en los resultados de laboratorio.

Uremia: (Tabla No. 8) Nuevamente el Fi. fue el de mayor positividad alcanzando el 83% y los PDF por los métodos M y las fracciones D y E aumentadas en el 50%, lo mismo que el T. de T., y en Ant. VIII; aumento en los PDF por el S.P., los niveles de F.C. VIII y la relación Ant. VIII y F.C. VIII sólo en el 33% y sin mostrar disminución en la concentración de antitrombina III.

T. No. 6

T.T.	:	←	17%
Fl.	:	↑	57%
P.D.F.			
		↙	S.P. : ↑ 43%
		↙	M. : ↑ 43%
		↙	D.E. : ↑ 43%
F.C.	VIII	: ↑	14%
ANT.	VIII	: ↑	0%
R.	<u>ANT. VIII</u>	: ↑	
	<u>F.C. VIII</u>	: ↑	16%
ANT.	III	: ↓	44%

T. No. 7

T.T.	:	←	0%
Fl.	:	↑	25%
P.D.F.			
		↙	S.P. : ↑ 25%
		↙	M. : ↑
		↙	D. : ↑ 25%
		↙	E. : ↑ -
F.C.	VIII	: ↑	25%
Ant.	VIII	: ↑	25%
R.	<u>Ant. VIII</u>	: ↑	
	<u>F.C. VIII</u>	: ↑	25%
Ant.	III	: ↓	25%

T. No. 8

T.T.	:	←	50%
Fl.	:	↑	83%
P.D.F.			
		↙	S.P. : ↑ 33%
		↙	M. : ↑ 50%
		↙	D.E. : ↑ 50%
F.C.	VIII	: ↑	33%
Ant.	VIII	: ↑	50%
R.	<u>Ant. VIII</u>	: ↑	
	<u>F.C. VIII</u>	: ↑	33%
Ant.	III	: ↓	0%

Hiperlipidemia: (Tabla No. 9) El Fi. se encontró elevado en el 75% y en la misma proporción acortado el T. de T. seguido por el aumento de los P.D.F. por la prueba de M. en el 50%. El mismo porcentaje de positividad en el 25% para las demás pruebas, a excepción de la relación Ant. VIII/F.C. VIII que no mostró alteración.

		T. No. 9	
T.T.	←	75%	
Fl.	↑	75%	
P.D.F.	↙	S.P. M. D.E.	: ↑ 25% : ↑ 50% : ↑ 25%
F.C.	VIII		: ↑ 25%
Ant.	VIII		: ↑ 25%
R.	<u>Ant. VIII</u> F.C. VIII		: ↑ 0%
Ant.	III		: ↓ 25%

Anticonceptivas: (Tabla No. 10). En las pacientes bajo el efecto de anticonceptivas encontramos nuevamente elevado el Fi. en el 75% de los casos, seguido por los PDF por el S.P. y la prueba de M., en el 50% y este mismo porcentaje para la relación Ant. VIII y los niveles de Ant. III no mostraron anomalía. Queda en este grupo con mayor positividad el Fi. y los PDF. globalmente.

		T. No. 10	
T.T.	←	25%	
Fl.	↑	75%	
P.D.F.		S.P. M. D.E.	: ↑ 50% : ↑ 50% : ↑ 30%
F.C.	VIII	N.S.	
Ant.	VIII	N.S.	
R.	<u>Ant. VIII</u> F.C. VIII		: ↑ 50%
Ant.	III	N.S.	

Trombosis Arterial: (Tabla No. 11). Este grupo lo caracterizaron en su mayoría ancianos con trombosis arterial periférica y A.C.V. trombótico. El más alto porcentaje fue dado por el acortamiento en el T. de T. en el 83%; la concentración del Fi. elevada en el 65%, seguida por elevación en los PDF por el M. en el 60% por el S. de P. en el 50% y las fracciones D y E de los PDF en el 40% y con este mismo porcentaje de positividad en el Ant. VIII, la relación Ant. III/F.C. VIII y Ant. III. Sin valor significativo la F.C. VIII.

		T. No. 11	
T.T.	: ←	83%	
Fl.	: ↑	66%	
P.D.F.		S.P. M. D.E.	: ↑ 50% : ↑ 60% : ↑ 40%
F.C.	VIII		: ↑ 16%
Ant.	VIII		: ↑ 40%
R.	<u>Ant. VIII</u> F.C. VIII		: ↑ 40%
Ant.	III		: ↓ 40%

Infarto del Miocardio: (Tabla No. 12) Tomados entre el primero y segundo días de evolución, mostraron una importante positividad el acortamiento en el T. de T. t el Ant. VIII con el 80%, seguidos por los PDF por la prueba de M. el 70% después los PDF por el S. P. en el 60% y en el mismo porcentaje de positividad del 40% las fracciones D y E de los PDF y el descenso en la Ant. III. No significativa fue la positividad en la F.C. VIII y la relación Ant. VIII y F.C. VIII.

Resumen de los resultados positivos: (Tabla No. 13). El Fi. los PDF por los métodos de M. y S.P. mostraron la mayor positividad, seguidos por la Ant. III y las fracciones D y E. de los PDF. La F.C. VIII y el Ant. VIII mostraron una positividad casi igual, lo mismo que la relación entre estas dos fracciones del Factor VIII. No hubo correlación en realidad entre el T. de T. y la concentración del Fi.

T. No. 12					
T.T.	:	80%			
Fi.	:	60%			
P.D.F.		S.P.	: ↑	50%	
		M.	: ↑	70%	
		D.	: ↑	40%	
		E.	: ↓		
F.C.	VIII		: ↑	14%	
Ant.	VIII		: ↑	80%	
R.	<u>Ant. VIII</u>		: ↑	20%	
	<u>F.C. VIII</u>				
Ant.	III		: ↓	40%	

T. No. 13					
1. FIBRINOGENO			: ↑	66%	
2. P.D.F.		M.	: ↑	55%	
		S.P.	: ↑	46%	
3. Ant. III:			: ↓	34%	
4. P.D.F.	: D.E.		: ↑	33%	
5. F.C. VIII :			: ↑	28%	
6. Ant. VIII :			: ↑	23%	
7. R.	<u>Ant. VIII</u>		: ↑	23%	
	<u>F.C. VIII</u>				
8. T.T.			←	17%	

DISCUSION

Al analizar los resultados de laboratorio encontramos que son de indiscutible valor, en pacientes en quienes se sospecha estado de hipercoagulabilidad o alto riesgo de trombosis, la dosificación del Fi. y los PDF, especialmente por el método de hemaglutinación o prueba de M y por el S.P. las fracciones D y E de los PDF también son de gran utilidad como lo muestra el porcentaje de positividad alcanzado, pero para su diario uso, la técnica es dispendiosa. Sin embargo insistiremos en su estudio en otros

grupos clínicos para buscar la relación que pueda existir entre los niveles encontrados en el suero y en la orina de pacientes con tendencia a la trombosis. Hoy, ya se pueden marcar las fracciones X Y D E de los PDF, las cuales se han estudiado con interés en pacientes con ciertos tipos de glomerulonefritis, incluyendo la nefropatía toxémica y se ha establecido cierta correlación entre el grado de positividad con que los mencionados productos de degradación se detectan especialmente en la orina y la intensidad y evolución del padecimiento renal. (68).

Ya tendremos oportunidad de informar nuestros hallazgos en pacientes con glomerulonefritis de diferentes tipos y en pacientes toxémicas con nefritis.

El Fibrinógeno y los PDF se han encontrado aumentados en innumerables entidades clínicas (52,53,54,23) estando los niveles más altos en mujeres en gestación o en episodios de eclampsia, lo mismo que en procesos infecciosos y neoplásicos e inflamatorios crónicos y sin guardar relación específica en particular para alguno de los grupos, son cuando están elevados, un indicio de alarma de que puede estar cursando un estado de hipercoagulabilidad si el cuadro clínico soporta esa sospecha.

La antitrombina III, la mejor estudiada y tal vez la más potente de las antitrombinas, se ha encontrado disminuida en diversos grupos clínicos tanto de incidencia congénita (36,37,38, 39) como adquirida, y en este último relacionada su depleción con la administración de heparina (63) y persistentemente baja en pacientes bajo el uso de anticonceptivos (40,41). En nuestro grupo de pacientes bajo el efecto de anticonceptivos, los datos no fueron tan positivamente concluyentes pero es probable que necesitemos una población mayor de estudio. Por otra parte, en otros grupos de nuestro estudio como en el Cáncer, la Sepsis, los Estados Post-operatorios, la Trombosis arterial periférica y el infarto del miocardio, se mostró disminuida en una incidencia en más del 40%, lo cual nos indica que es otro de los parámetros de ayuda diag-

nóstica en dichos estados de riesgo trombótico. El método a utilizar sea el colorimétrico (69) o por inmuno-difusión (59) dependerá obviamente de los recursos y la experiencia de cada laboratorio.

Creemos que se debe buscar casi de rutina la concentración de esta Antitrombina en pacientes jóvenes con tendencia inexplicable a la trombosis, en mujeres tomando anticonceptivas, junto a otros parámetros de coagulación, en pacientes recibiendo heparina para buscar la correlación entre ésta y la Antitrombina III y en el infarto del miocardio.

Como es bien sabido, existe cierta correlación entre los niveles altos de la fracción coagulante del factor VIII y la tendencia a la trombosis (62) y se ha encontrado elevado en estados post-operatorios, en la sepsis, en la toxemia, lo cual pudimos comprobar plenamente en los mismos grupos de nuestro estudio. Es fácil la dosificación del factor VIII y debe practicarse en toda sección de Hematología y su costo desciende considerablemente cuando utilizamos como sustrato el plasma de nuestros pacientes hemofílicos. Junto a la dosificación del fibrinógeno y los PDF, sería un examen de rutina en estudios de hipercoagulabilidad.

Se ha dicho que la relación entre la fracción coagulante del factor VIII y la fracción antigénica es constante y el índice de esta relación oscila entre 1 y 1.4, según cada laboratorio. En los estados de hipercoagulabilidad, habría una tendencia a aumentar es-

te índice, ya que en los estados tempranos del proceso se aumentaría considerablemente la fracción coagulante del factor como numerador de esta relación. Lo hemos comprobado y hemos seguido esta evolución en pacientes que han entrado en cuadros de verdadera coagulación intravascular diseminada. No obstante, la dosificación de la fracción antigénica del factor VIII es dispendiosa, se le debe trabajar con sumo cuidado y aún permanece como un parámetro de investigación.

Existen síndromes clínicos de tal gravedad, como el tromboembolismo pulmonar (70) y teniendo en cuenta que en algunas estadísticas hasta un 30% de los pacientes mueren sin diagnóstico o sin haberse instaurado una terapéutica apropiada, se han intentado pruebas de laboratorio no masivas ni costosas para detectar su probable presencia, como la simple dosificación de los PDF (52,53,54, 57), hasta la dosificación del DNA en plasma, ya fuere por electroinmuno-difusión (59), o por radioinmunoensayo (64). Nosotros estudiamos un pequeño grupo de pacientes con cuadro clínico altamente compatible con tromboembolismo pulmonar, en quienes dosificamos DNA en plasma por radioinmunoensayo y en todos

encontramos niveles elevados. Sin embargo, es necesario reunir más parámetros controles y revisar cuidadosamente la técnica, ya que es un método dispendiosos y preferiríamos utilizar la fase sólida que el método de precipitación. Podría ser un examen promisorio. También informaremos sobre las variaciones en la agregación plaquetaria y los estados de hipercoagulabilidad.

Como hemos tratado de demostrar en el presente estudio, es posible contar con algunos parámetros de laboratorio para buscar hipercoagulabilidad o riesgo trombótico en pacientes con estados clínicos en los cuales son frecuentes estos episodios, más como una alarma para estrechar la vigilancia del paciente e iniciar la adecuada anticoagulación. No podríamos decir que existen métodos de laboratorio definitivos en su positividad o infalibles, para detectar la hipercoagulabilidad. Continuaremos el estudio prospectivo para informar posteriormente otras conclusiones que sean de interés para prevenir episodios trombóticos y no simplemente para asistir como espectador ante un hecho cumplido.

* Tomaron parte en este trabajo como laboratoristas, las señoras Inés López de Goenaga y Cecilia de Barbudo, instructoras de Medicina.

RESUMEN

Fueron estudiados 20 individuos normales tomados como controles y 122 pacientes adultos de ambos sexos, distribuidos equitativamente en las siguientes entidades clínicas: Sepsis,

Toxemia, Cancer, Estados post-operarios, Tromboflebitis, EPOC, Uremia, Hiperlipidemia, bajo el efecto de Anticonceptivas, Trombosis Arterial e Infarto del Miocardio.

Para tratar de detectar probables estados de hipercoagulabilidad, se les practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: T. de Trombina. Fibrinógeno cuantitativo. Productos de degradación del Fibrinógeno. Fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno. Dosificación de la fracción coagulante del Factor VIII. Antígeno del Factor VIII. Relación entre el Antígeno y la fracción coagulante del Factor VIII. Dosificación de Antitrombina III.

En promedio, encontramos anormalidad en los siguientes resultados: Fibrinógeno aumentado en el 66%. Productos de degradación del Fibrinógeno elevado en el 55% por la prueba de Merskey y en el 46% por la prueba del sulfato de Protamina. Disminución en la concentración de la Antitrombina III en el 34%.

Aumento en las fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno, en un promedio del 33%. Aumento en la fracción coagulante del Factor VIII en el 28% y en el Antígeno del Factor VIII y en la relación Antígeno, fracción coagulante del Factor VIII en el 23%. El tiempo de Trombina se demostró acortado sólo en el 17%.

En esta primera etapa del estudio de probables Estados de Hipercoagulabilidad, encontramos como pruebas indicativas y accesibles dentro de un panorama práctico: El Fibrinógeno cuantitativo, los productos de degradación del Fibrinógeno por las pruebas del Merskey y del Sulfato de Protamina respectivamente, los niveles de Antitrombina III, las fracciones D y E de los productos de degradación del Fibrinógeno y la dosificación de la fracción coagulante del Factor VIII.

SUMMARY

Twenty healthy individuals as normal controls and 120 adults patients of both sexes were studied, distributed equally in the following clinical entities: Sepsis, Toxemia, Cancer, Post operative states, Thrombophtisis, POCD, Uraemia, Hyperlipidemia, under the effect of anticonceptive drugs, Arterial Thrombosis and Myocardial Infarction.

In order to detect probable Hypercoagulability states, the following laboratory tests were performed: Thrombin time, Dosification of Fibrinogen, Fibrinogen Degradation

Products (FDP), Fractions D and E of the Fibrinogen Degradations Products, Dosification of Coagulation Fraction of Factor VIII, Factor VIII Antigen, Ratio Factor VIII Antigen/Coagulation Fraction of Factor VIII and levels of Antithrombin III.

In average, we found abnormalities in the following results: High levels of Fibrinogen in 66%. Fibrinogen Degradation Products abnormals in 55% for the Merskey method and 46% in the Protamine Sulfate test. Low concentration of Antithrombin III in 34%. High levels in fractions

D and E of Fibrinogen Degradation Products in 33%. Increase in the Coagulation Fraction of Factor VIII in 28% and high ratio Factor VIII Antigen/Coagulation Fraction of Factor VIII in 23%. The abnormal Thrombin time only in the 17% of our patients.

In the first step of the study of probable Hypercoagulability states, we

found as indicatives and feasible tests from a practical point of view: The levels of Fibrinogen, the Fibrinogen Degradation Products for the Merskey method and the Protamine Sulfate test respectively, the levels of Anti-thrombin III, the fractions D and E of the Fibrinogen Degradation Products and the dosification of Coagulations Fraction of Factor VIII.

REFERENCIAS

1. Hish, J.: **Hypercoagulability.** Sem. Haemat., 14; 409, 1.977.
2. Bick, R.L.: **Hypercoagulability and thrombosis.** ASCP. No. 548. Inédita. Los Angeles. Cal. 1.978.
3. Dormandy, J.A., Edelman, J.B.: **High blood viscosity. An aetiological factor in venous thrombosis.** Br. J. Surg., 60: 187, 1.973.
4. Humpreys, W.V., Walker, A., Charlesworth, D.: **Altered viscosity and yield stress in patients with abdominal malignancy in relationship to deep vein thrombosis.** Br. J. Surg., 63: 559, 1.976.
5. Burch, G., De Pascuale, N.: **Phlebotomy: Use in patients with erythrocytosis and ischemic heart disease.** Arch. Int. Med., 3: 687, 1.963.
6. Preston, F.E., Emmanuel, I.G., Winfield, D.A.: **Essential thrombocythemia and peripheral gangrene.** Br. Med. J., 3: 548, 1.974.
7. Wu, K.K.: **Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocytopenia.** Ann. Int. Med. 88: 7, 1.978.
8. Kalendovsky, Z., Austin, M., Steel, P.: **Increased Platelet hyperaggregability in young patients with stroke.** Arch. Neurol., 32: 13, 1.975.
9. Kwann, A.C.: **Inhibitors of fibrinolysis in platelets in polycythemia vera and thrombosis** Br. J. Haemat., 21: 313, 1.971.
10. Walsh, P.N.: **The Role of platelets in the contact phase of blood coagulation.** Br. J. Haemat. 22: 237, 1.972.
11. Ureehen, J., Ven aken, W.G.: **Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers.** Lancet, 2: 1394, 1.971.
12. Salky, N., Dugdale, m.: **Platelets abnormalities in ischemic heart disease.** Am. J. Cardiol., 32, 612, 1.973.
13. Steele, P.P., Wesly, H.S., Davies, H., et al: **Platelet function studies in coronary artery disease.** Circulation, 48: 1192, 1.973.
14. Flershman, A.I., Bierembaum, M.L., Justice, D. et al: **In vivo platelet function in acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident and following surgery.** Thromb. Res., 6: 205, 1.975.
15. Ruckley, C.V., Das, P.C.: **Serum fibrinogen/fibrin degradation products associated with postoperative pulmonary embolous and venous thrombosis.** Br. Med. J., 4: 395, 1.970.
16. Gordon-Smith, I.C., Hickman, J.A., Le Quesne, L.P.: **Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis.** Br. J. Surg., 61, 213, 1.974.
17. Bennar, J., Prentice, C.R.M., McNicol, G.P. and Douglas, A.S.: **Hemostatic mechanism during placental separation.** Br. Med. J., 2: 564, 1.970.
18. Kwaan, H.C., Colwell, J.A.: **Increased platelet aggregation in diabetes mellitus.** J. Lab. Clin. Med., 80: 236, 1.972.
19. Sagel, J., Colwell, J.A.: **Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus.** Ann. Int. Med., 82: 733, 1.975.

20. Stuart, M.J., Elrad, H., Graeber, J.E.: Increased synthesis of prostaglandin endoperoxides and platelet hyperfunction in infants of mothers with diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.*, 94: 12, 1.979.
21. Royen, E.A., VAN and Ten Cate, J.W.: Generation of a thrombin-like activity in late pregnancy. *Thromb. Res.*, 8: 847, 1.976.
22. Bonnar, J., MacNicol, J.P., Douglas, A.S.: The Coagulation and fibrinolytic system in preeclampsia. *Brit. J. Med.*, 2: 200, 1.970.
23. O'Reilly, R.A.: Problems of haemorrhage and thrombosis in pregnancy. *Clin. Haemat.*, 2: 543, 1.973.
24. Mansfield, A.O.: Alteration in fibrinolysis associated with surgery and venous thrombosis. *Brit. J. Surg.*, 59: 754, 1.972.
25. Corrigan, J.J., Ray, W.L., May, N.N.: Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N. Eng. J. Med.*, 279: 851, 1.968.
26. McGehee, W.G., Rappaport, S.I., Hjort, P.: Intravascular coagulation in fulminant meningococcemia. *Ann. Inter. Med.* 67: 250, 1.967.
27. Young, L.E.: Complications of blood transfusion. *Ann. Inter. Med.* 61:136, 1.964.
28. Rock, R.C., Bove, J.R., Nemerson, Y.: Heparin therapy of intravascular coagulation accompanying hemolytic transfusion reaction. *Transfusion*, 9: 57, 1.969.
29. Rabiner, S.F., Friedman, R.H.: The role of intravascular hemoysis and reticulo-endothelial system in the production of a hypercoagulable state. *Brit. J. Haemat.*, 14: 105, 1.968.
30. Rappaport, S.L., Chapman, C.G.: Coexistent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in a patient with prostatic carcinoma. *Amer. J. Med.*, 27, 144, 1.959.
31. Tennie, J.A.N., Ogston, D.: Fibrinolytic activity in malignant diseases. *J. Clin. Path.*, 28: 872, 1.975.
32. Mckay, D.G., Wahle, G.H.Jr.: Disseminated thrombosis in colon cancer. *Cancer*, 8: 970, 1.955.
33. Pittman, G.R., Senhauser, D.A., Lowney, J.F.: Acute promyelocytic leukemia. *Amer. Clin. Path.*, 46: 214, 1.966.
34. Rosenthal, R.L.: Acute promyelocytic leukemia associate with hypofibrinogenemia. *Blood*, 21: 459, 1.963.
35. Gordon, S.G., Franks, J.J., Lewis, B.: Cancer procoagulant A: A Factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb.* 6: 127, 1.975.
36. Marcinia, K.E., Farley, C.H., Simone, P.A.: Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood*, 43: 219, 1.974.
37. Mendelson, G., Gomperts, E.D., Gurwitz, D.: Severe antithrombin deficient in an infant associated with multiple arterial venous thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 36: 495, 1.976.
38. Johansson, L., Hedner, U., Nilsson, I.M.: Familial antithrombin III deficiency as a pathogenesis of deep vein thrombosis. *Acta. Med. Scand.*, 204, 491, 1.978.
39. Carvalho, A., Ellman, L.: Hereditary anti-thrombin deficient. *Am. J. Med.*, 61: 179, 1.975.
40. Von Kauila, E., Droegemueller, W., Von Kauila, K.N.: Effect of strogens on postpartum hypercoagulability and antithrombin II activity. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 113: 920, 1.972.
41. Collaborative group for the study of stroke in young women, oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *N. Eng. J. Med.* 288: 871, 1.973.
42. Almer, L.O., Janzon, L.: Low vascular fibrinolityc activity in obesity. *Thromb. Res.*, 6: 171, 1.971.
43. Bonnar, J., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br. Med. J.*, 3: 387, 1.969.
44. Egeberg, O.: The blood coagulability in diabetic patients. *Scand. Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15: 533, 1.963.
45. Mayne, E.E., Bridges, J.M., Weaver, J.A.: Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and factor VIII levels in diabetics mellitus. *Diabetologia*, 6: 436, 1.970.
46. Harpel, P.C., Mosesson, M.W.: Degradation of human fibrinogen by plasm alfa 2 macroglobulin

- enzyme complexes. *J. Clin. Invest.*, 52: 2175, 1.973.
47. Camacho, J., A.: **Coagulación intravascular diseminada.** Monografía Inédita., 1.974.
48. Carvalho, A.C.A., Colman, R.W., Lces, R.S.: **Platelet function in hyperlipoproteinemia.** N. Eng. J. Med., 290: 434, 1.974.
49. Nordoy, A., Roset, J. M.: **Platelet function and platelet phospholipids in patients with hyperbeta-lipoproteinemia.** Acta. Med. Scand., 189: 385, 1.971.
50. Kim, W.B., Merskey, C.: **Hypolipidemia, hypercoagulability and accelerated thrombosis, Studies in congenital hyperlipidemics rats and in rat and monkeys with induced hypolipidemia** Blood, 47: 275, 1.976.
51. Harker, L.A., Ross, R., Slichter, S.J.: **Chronic endothelial cell injury and platelet factor induced arterioesclerosis (Abstract)** in: Proceeding of the Vth Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Paris. 1.975.
52. Isacson, S., Nilsson, I.M.: **Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent "idiopathic" venous thrombosis.** Acta Chir. Scand., 138: 313, 1.972.
53. Hedner, U., Nilsson, I.M.: **Clinical experience with determination of fibrinogen degradation products.** Acta Med. Scand., 189: 471, 1.971.
54. Chang, M., Wilsln, J.E., Frenkel, E.P.: **Soluble fibrin complexes in experimental thrombosis states.** J. Lab Clin. Med., 84: 168, 1.974.
55. Biggs, R.M.: **Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis** Blacwell Scientific Publication Oxford. 1.976
56. Leclerc, M., Kodabande, H.A.: **Dosage du fibrinogen.** Methode colorimetric. Ann. Biol. Clin., 11: 596, 1.953.
57. Gurewich, V., Hutchinson, E.: **Detection of intravascular coagulation by a serial dilution protamine sulfate test.** Ann. Int. Med., 78: 895, 1.971.
58. Merskey, C., Lalezari, P., Johnson, A.J.: **A rapid simple sensitive method for measuring fibrinolytic spic products in human serum.** Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131: 871, 1.969.
59. Cawley, L.P.: **Electrophoresis and Immuno-electrophoresis.** Little Brown and Company. Boston. 1.969.
60. Soulier, J.P., Larrieu, M.G.: **Sang,** 24: 3, 1.953.
60. Soulier, J.P., Larrieu, M.G.: **Sang,** 24: 3, 1.953.
61. Laurell, C.: **Quantitative stimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies.** Analytical Biochemistry, 15: 45, 1.966.
62. Denson, K.W.E.: **The ratio of factor VIII-related antigen and factor VII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting.** Thromb. Res., 10: 107, 1.977.
63. Rosenberg, R.D.: **Actions and interactions of antithrombin and heparin.** N.E. J. Med., 292: 146, 1.975.
64. Holian, J., Griffiths, L.D., Glass, D.N., Maini, R.N., Scott, J.T.: **Quantitative aspects of serum anti-DNA measurements.** Proceedings of a Symposium. Utrecht. Holland. Nucl. Med. 126, 1.975.
65. Steinman, C.R.: **Free DNA in serum and plasma from normal adults.** J. Clin. Invest., 56: 512, 1.975.
66. Sipes, J.N., Suratt, P.M., Teates, C.H.D.: **A prospective study of plasma DNA in the diagnosis of pulmonary embolism.** Am. Rev. Resp. Dis., 475: 118, 1.978.
67. Warrel, R.P., Hultin, M.B., Coller, B.S.: **Increased factor VIII/ von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure,** 66: 226, 1.979.
68. Kincaid-Smith, P., Mathiew, T.H., Becker, L.: **Glomerulonephritis,morphology,natural history and treatment.** John Wiley and Sons. New York. 1.975.
69. Von Kaulla, E., Von Kaulla, K.N.: **Am. J. Clin. Path.,** 48: 69, 1.967.
70. Bynum, L.J., Crotty, C., Wilson, J.: **Use of fibrinogen/fibrin degradation products and soluble fibrin complexes for differentiation pulmonary embolism from non thromboembolic lung disease.** Am. Rev. Resp. Dis., 114: 285, 1.976.