SIMPOSIO

Trombosis

I. INTRODUCCION

SOLEDAD CORDOVA*

La trombosis con oclusión venosa o arterial es un proceso frecuente y una causa determinante de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, particularmente los desarrollados. En aquellos otros que están en vías de desarrollo, donde apenas se vislumbran los resultados favorables en la lucha contra enfermedades transmisibles, la prevalencia de trombosis muestra también un aumento progresivo.

En la literatura aparecen cada vez más estudios en los cuales se pone en evidencia que las defunciones consecutivas a tromboembolia sobrepasan en mucho a las defunciones por cáncer. Si bien algunos de estos estudios son poco confiables por adolecer de errores en el muestreo y en el análisis de múltiples variable,; es un hecho indiscutible que en aquellos otros realizados con extremo rigor metodológico del enfermo en vida o en el material de necrosia, el hallazgo de tromboembolia es mucho más frecuente de lo esperado.

Así por ejemplo, se señala que en los Estados Unidos de Norteamérica mueren anualmente de 50 000 a 10 0000 personas por embolia pulmonar y en el material de autopsia en un hospital se encontró una prevalencia de embolia pulmonar de 50 por ciento entre sujetos de 60 años de edad y de 64 por ciento en los de 70 años. Asimismo, alrededor de 400 000 personas al año presentan accidentes vasculares cerebrales cuya etiología en el casi 80 por ciento son procesos trombóticos.

Por otra parte, se estima que la enfermedad ateroesclerótica o cardiopatía coronaria es sin duda la principal causa de muerte prematura para ambos sexos; en 1981 la tasa de mortalidad para hombres de 45 a 64 años de edad fue de 498 por 100 000 y para las mujeres de 128 por 100 000. En investigaciones recientes ha sido factible la demostración de trombos que ocluyen las arterias coronarias en el 95 por ciento de los casos de muerte súbita.

Estos son algunos de los datos contenidos en numerosas publicaciones que hacen de la enfermedad trombótica un problema de salud pública y, como tal, se requiere del estudio cuidadoso de las principales causas subyacentes. Por ello se consideró pertinente la revisión del tema por especialistas en hematología expertos en hemostasia y coagulación, con el objeto de presentar en conjunto aspectos en relación a factores de riesgo, a la etiopatogenia y a los nuevos procedimientos de estudios por el laboratorio, así como los resultlados obtenidos con los métodos terapéuticos y profilácticos empleados a la fecha.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 12 de agosto de 1987.
*Académico titular. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

II. FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS Y FACTORES PREDISPONENTES

SAMUEL DORANTES-MESA*

En una revisión de los hechos más salientes en la historia de la trombosis, se señala que Petit, por primera vez, encontró en 1731 la formación de un coágulo en un vaso sanguíneo. Virchow, en 1862, informó que cada vez que encontraba un coágulo en la arteria pulmonar, podía demostrar co<gulos en la circulación venosa, estableciendo el fenómeno de trombo-embolismo. En 1924, Aschoff señaló los factores que condicionan la trombosis:

1. Cambios en la coagulabilidad de la sangre.
2. Cambios en los elementos de la sangre.
3. Cambios en la velocidad del flujo sanguíneo, que habían sido señalados 38 años antes por Eberth y Schimmelbusch.
4. Cambios en la pared de los vasos.[1]

Estos cambios están en relación con un mecanismo complicado en el que intervienen: a) la pared vascular, b) la dinámica de la circulación, c) el mecanismo de la coagulación, d) las plaquetas, e) el sistema fibrinolítico, f) el equilibrio de activadores e inhibidores, g) el sistema de las quininas, h) el sistema del complemento, i) las prostaglandinas. La ruptura de su equilibrio conduce al fenómeno trombótico o a una condición hemorrágica.[2]

Según el área afectada del aparato circulatorio, pueden distinguirse cuatro tipos de trombosis: 1. Intracardíaca; 2. Arterial; 3. Venosa; 4. Localizada en la microcirculación.[3]

La trombosis intracardíaca se caracteriza por el desarrollo de trombos mixtos, de plaquetas y de fibrina en la superficie del endocardio. Se observa en pacientes con lesiones del miocardio, como infartos y cardiomiopatías y también en pacientes con alteraciones valvulares, como endocarditis reumática, endocarditis infecciosa, otras endocarditis y prótesis valvulares.[3]

Las trombosis arteriales en pacientes con ateroesclerosis, constituyen por su frecuencia un problema de salud en la edad adulta: infartos arteriales en el cerebro, el corazón, el riñón, el mesenterio y las extremidades. El trombo arterial se ha denominado blanco por su predominio de plaquetas y fibrina.[3]

* Académico titular. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La trombosis venosa afecta las venas profundas de las piernas y las de la pelvis, con el riesgo de embolia pulmonar, constituyendo también, por su frecuencia, un problema de salud. Los trombos venosos se han denominado rojos porque contienen eritrocitos. Se han relacionado clásicamente con la estasis venosa, los procesos proliferativos malignos y el antecedente de cuadros previos de trombosis.[4]

Como ejemplos de trombosis en la microcirculación, pueden mencionarse: la coagulación intravascular diseminada (forma aguda, forma crónica y púrpura fulminante)[5,6] la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico.

Por su trascedencia, dados los avances logrados en los últimos años, conviene analizar la participación de la pared vascular y de las plaquetas, en la fisiopatología de la trombosis. Los componentes y las funciones de la pared vascular que intervienen en la formación de un trombo, son: el colágeno subendotelial, tipos IV y V; la síntesis del factor von Willebrand; la presencia de factor tisular; la síntesis de factor V; los receptores para los factores IXa y Xa.

Es bien conocido que el colágeno subendotelial y las microfibrillas expuestos por una lesión en la pared, son localizaciones en las que se adhieren las plaquetas y que a cierta velocidad de flujo, se requiere al factor von Willebrand y a un receptor de éste, en la membrana de las plaquetas. Las plaquetas adheridas se activan y liberan tromboxano A_2, ADP y ATP que determinan la agregación de otras plaquetas. Las células endoteliales intactas presentan ninguna o muy pequeña actividad del factor tisular; en cambio, en las células expuestas a trombina o endotoxina, la actividad del factor tisular aumenta de 10 a 40 veces y en aquéllas expuestas a plaquetas lavadas, 170 veces.[7,8]

También estimulan la actividad del factor tisular de las células endoteliales: los linfocitos, los granulocitos, los macrófagos y la interleucina 1. La interleucina 1 derivada del monocito, purificada, induce la síntesis del factor tisular en las células endoteliales de la vena umbilical humana y dado que la interleucina es un intermediario en los procesos inflamatorios y en los inmunológicos, cabe pensar en una liga entre estos procesos y el mecanismo de la coagulación.[9] Las células endoteliales son capaces de sintetizar factor V y fijarlo; también pueden fijar al factor IXa en presencia de Ca^{++} y al factor Xa[8]. Ya sobre el trombo formado, tanto pueden secretar activadores del plasminógeno, lo que eventualmente llevaría a la lisis del trombo, como inhibidores del activador del plasminógeno.

Tienen efecto antitrombótico por parte de la pared vascular: la síntesis de prostaciclina; el sulfato de heparan; la proteína C; la trombomodulina; la proteína S; la secreción de activadores del plasminógeno.

El producto más importante del metabolismo del ácido araquidónico en los vasos, es la prostaciclina, dado

que inhibe la agregación plaquetaria y es un vasodilatador potente. En los vasos de tamaño medio, la capacidad para sintetizarla es mayor en la superficie de la íntima y disminuye progresivamente hacia la adventicia.[10,11] En lo que toca a los mucopolisacáridos, en la superficie de la célula endotelial predomina el sulfato de heparan, mientras el espacio extracelular contiene sulfato de heparan, sulfato de dermatán y sulfato de condroitina. La inactivación de la trombina por la antitrombina III, es acelerada por las células endoteliales, probablemente por la acción de sulfato de heparan, semejante a la de la heparina.[8] Otro sistema de inhibición de la trombina está constituido por la trombomodulina, la proteína C y la proteína S. Los activadores del plasminógeno son sintetizados por las células endoteliales en sus dos formas: el tipo uroquinasa que actúa en fase líquida y el tipo tejido que tiene actividad, solamente unido a la fibrina.[8]

En estado normal, el balance de las estructuras y las funciones del endotelio vascular que intervienen en la formación de un trombo, con aquellas que tienen efecto antitrombótico, se encuentra inclinado a la prevención de la formación de un coágulo; se ha demostrado alteración de este balance en varias condiciones patológicas, por ejemplo, disminución en la síntesis de prostaciclina en el tejido vascular ateroesclerótico, tanto en animales de experimentación como en el hombre.[11] Se encontró que los fibroblastos humanos diploides, *in vitro*, pierden su capacidad para sintetizar prostaciclina con el envejecimiento, al mismo tiempo que aumenta su producción de tromboxano A_2.[12] La producción de prostaciclina está disminuida en el hombre y en los animales diabéticos y está bien documentado que en el paciente diabético existe más susceptibilidad a las complicaciones microvasculares, a la ateroesclerosis y a la trombosis.[13,14] En una paciente con lupus eritematoso y trombosis arterial, se encontró una inmunoglobulina que interfería con la síntesis de prostaciclina.[15] En los vasos umbilicales y placentarios de embarazadas en estado pre-eclámptico, se ha encontrado disminución en la producción de prostaciclina.[16] En forma experimental se ha encontrado disminución de la formación de prostaciclina, en los microsomas de los riñones de conejos, por exposición a nicotina;[17] ésta, inhibe también la liberación de la prostaciclina en los corazones de conejo, inducida por la hipoxia.[18] Las arterias umbilicales de los productos de mujeres fumadoras, producen significativamente menos prostaciclina que las de los productos de mujeres no fumadoras.[19] Los estrógenos inhiben la liberación de prostaciclina en los úteros aislados de ratas y en los vasos de conejos.[20,21]

Los componentes y las funciones de las plaquetas, que intervienen en la formación de un trombo, son los siguientes: su unión a las fibras de colágeno y las microfibrillas asociadas a la elastina; sus receptores para el factor von Willebrand; la liberación de tromboxano A_2; la liberación de ADP, ATP y serotonina; la agregación de otras plaquetas; sus receptores para el factor Va; la formación del complejo Ca y los factores 3 plaquetario-Xa-Va sus receptores para fibrinógeno; su actividad anti-heparínica.

Se ha demostrado incremento en la producción de tromboxano A_2 en la trombosis arterial, en la trombosis de venas profundas, en la trombosis venosa recurrente, en los sobrevivientes de un infarto del miocardio, en el choque séptico y en el rechazo del trasplante renal.[22,26]

En lo que respecta específicamente al problema del infarto del miocardio y de la trombosis de las arterias cerebrales, se han acumulado datos de correlación entre la alteración de unas fracciones lipoproteicas del plasma y algunas proteínas de la coagulación.[27] En el estudio de 304 hombres sometidos a angiografía y de 135 hombres sanos, se confirmaron informes previos de que la enfermedad coronaria, coincidía con niveles bajos de apolipoproteínas $A\text{-}_1$, $A\text{-}_2$ y colesterol-lipoproteína de alta densidad y cifras altas de apolipoproteína B, colesterol y triglicéridos.[28] En un estudio prospectivo, realizado en 27 hombres que eventualmente murieron por problema cardiovascular y en un grupo comparativo integrado por los sobrevivientes y por pacientes que fallecieron por otras causas, se encontraron, en el primer grupo, valores significativamente más altos de colesterol, de factores VIIIc y VII y de fibrinógeno y disminución de actividad fibrinolítica (diferencia no significativa).[29] En otro estudio prospectivo realizado en hombres de 50 años y continuado durante 13 años, se encontró, en aquellos que subsecuentemente desarrollaron infarto del miocardio, una cifra más alta de fibrinógeno.[30]

Por último, pueden abordarse, en forma muy condensada, algunos aspectos básicos del problema de la coagulación intravascular diseminada: en una amplia variedad de procesos patológicos, se produce un desequilibrio del mecanismo de la hemostasis que da lugar, por una parte, a la activación del mecanismo de la coagulación, con depósito de fibrina en la microcirculación, que implica el consumo de plaquetas, de fibrinógeno, de factor V y de factor VIII y, por otra parte, activación del sistema de las quininas con los efectos vasomotores correspondientes, activación del sistema fibrinolítico con lisis de la fibrina pero también del fibrinógeno y activación del sistema del complemento. El depósito de fibrina en la microvasculatura da lugar a fenómenos obstructivos que pueden producir necrosis de intensidad y trascendencia variable, según el grado, la duración de la oclusión y el órgano afectado. El depósito de fibrina puede determinar hemolisis micro-angiopática. Es muy importante hacer notar que las variantes de la enfermedad primaria, del agente directamente responsable del desequilibrio de la hemostasis, el predominio del depósito de la fibrina sobre la fibrinolisis o viceversa y la variación en el consumo de factores y en las alteraciones vasomotoras, producen una amplia gama de manifestaciones clínicas y de laboratorio, que pueden sorprender al médico.

Referencias

1. QUICK, A.J.: *Hemorrhagic diseases*. Filadelfia. Lea & Febiger, 1974.
2. PAVLOVSKY, M. y CARRERAS, L.O.: *Mecanismos que intervienen en la formación de un trombo*. En: Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis. *Hemorragia y trombosis*. México, I.M.S.S. 1981, pág. 391.
3. HAWIGER, J.: *Symposium on thrombosis: molecular and cellular pathology*. Human Pathol. 1987; *18:* 232.
4. SHATTIL, S.J.: *Diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso recurrente*. Clin. Med. N. A., 1984; *3:* 573.
5. MARDER, V.J.; MARTIN, S.E. y COLMAN, R.W.: *Clinical aspects of consumpitve thrombohemorrhagic disorders*. En: Colman, R. W.; Hirsh, J.; Marder, V. J.; Salzman, E. W., eds.: *Hemostasis and thrombosis*. Filadelfia, Lippincot Co., 1982, pág. 664.
6. OCKELFORD, P.A. y CARTER, C.J.: *Disseminated intravascular coagulation: the application and utility of diagnostic tests*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 1982; *8:* 198.
7. CHESTERMAN, C.N. y BERNDT, M.C.: *Platelet and vessel wall interaction and the genesis of atherosclerosis*. Clin. Haematol. 1986; *15:* 323.
8. JAFFE, E.A.: *Cell biology of endothelial cells*. Human Pathol., 1987; *18:* 234.
9. NAWROTH, P.P.; HANDLEY, D. y STERN, D. M.: *The multiple levels of endothelial cell-coagulation factor interactions*. Clin. Haematol. 1986; *15:* 293.
10. MONCADA, S.; HERMAN, A.G.; HIGGS, E.A. y VANE, J.R.: *Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI_2) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium*. Thromb. Res. 1977; *11:* 323.
11. MONCADA, S.: *Biological importance of prostacyclin*. Br. Pharmacol. 1982; *76:* 3.
12. MONCADA, S. y HIGGS, E.A.: *Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall*. Clin. Haematol. 1986; *15:* 273.
13. HARRISON, H.E.; REECE, A.H. y JOHNSON, M.: *Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes*. Life Sci. 1978; *23:* 351.
14. GERRARD, J.M.; STUART, J.M. y RAO, G.H.R.: *Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetes*. J. Lab. Clin. Med., 1980; *95:* 950.
15. CARRERAS, L.O.; MACHIN, S.J. y DEMAN, R.: *Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation*. Lancet, 1981; *1:* 244.
16. REMUZZI, G.; MARCHESI, D. y ZOJA, C.: *Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia*. Prostaglandins, 1980; *20:* 105.
17. ALSTER, P.; WENNMALM, A.: *Effect of nicotine on the formation of prostaglandins in the rabbit kidney*. Acta Physiol. Scand. 1980; *Sup. 479:* 49.
18. WENNMALM, A.: *Nicotine inhibits hypoxia-and arachidonate-induced release of prostacyclin like activity in rabbit hearts*. Br. J. Pharmacol. 1980; *69:* 545.
19. DADAK, C.C.; LEITHNER, C.; SINZINGER, H. y SILBERBAUER, K.: *Diminished prostacyclin formation in umbilical arteries of babies born to women who smoke*. Lancet, 1981; *1:* 94.
20. GIMENO, M.F.; BORDA, E.S.; LAZZARI, M.A. y GIMENO, A.L.: *Ovarian hormones inhibit the release of prostacyclin-like material from isolated rat uterus*. Prostaglandins, 1980; *20:* 223.
21. ELAM, M.B., LIPSCOMB, G.E.; CHESNEY, C.M.; TERRAGNO, D.A. y TERRAGNO, N.A. *Effect of synthetic estrogen on platelet aggregation and vascular release of P G I-like material in the rabbit*. Prostaglandins, 1980; *20:* 1039.
22. LAGARDE, M.; DECHAVANNE, M.: *Increase of platelet prostaglandin cyclic endoperoxides in thrombosis*. Lancet, 1977; *1:* 88.
23. VESTERQVIST, O.; EDHAG, O.; GREEN, K. y HENRIKSSON, P.: *In vivo production of thromboxane in acute human myocardial infarction: a preliminary study*. Thrombo. 1985; *37:* 459.
24. REINES, H.D.; HALUSHKA, P.V.; COOK, J.A.; WISE, W.C. y RAMBO, W.: *Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock*. Lancet, 1982; *2:* 174.
25. COOK, J.; WISE, W.C. y BUTLER, R.R.: *The potential role of thromboxane and prostacyclin in endotoxic and septic shock*. Am. J. Emergency Med., 1984; *2:* 28.
26. POEGH, M.L.; WINCHESTER, J.F.; ZMUDKA, M.: *Urine TXB_2 in renal allograft rejection*. Lancet, 1981; *1:* 431.
27. SMITH, E.B.: *Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis*. Clin. Haematol. 1986; *15:* 355.
28. KOTTKE, B.A; ZINSMEISTER, A.R.; HOLMES, D. R.; KNELLER, R.W.; HALLAWAY, B.J.; MAO, S.J.T.: *Apolipoproteins and coronary artery disease*. Mayo Clin. Proc. 1986; *61:* 313.
29. MEADE, T.W.; CHAKRABARTI, R. y HAINES, A.P.: *Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study*. Lancet, 1980; *1:* 1050.
30. WILHELMSEN, L.; SVARDSUDD, K. y KORSAN-BENGTSEN, K.: *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. N. Eng. J. Med. 1984; *311:* 501.

III. REGULACION ANTITROMBOTICA DE LA HEMOSTASIS

JAVIER PIZZUTO*

Introducción

Como es ya bien conocido, existen numerosas causas que pueden llegar a producir trombosis, las cuales han sido ampliamente caracterizadas en publicaciones recientes.[1,2] Se ha descrito también un buen número de factores que pueden influir en su control,[3] por intervenir por mecanismos diversos, en la fisiología de la coagulación y sobre todo en la fisiopatología de la trombosis. De todos los informados hasta ahora (Cuadro I), es posible que los más importantes por el momento sean los inhibidores naturales de la coagulación de los cuales la antitrombina III (A-III), la proteína C (PC) y la proteína S (PS) sean los más significativos,[4-6] sobre todo estos dos últimos, no sólo por lo relativamente reciente de su descubrimiento, sino por lo diversificado de sus funciones y por su posible mayor aplicación en la práctica clínica en un futuro próximo.

*Académico titular.

Mecanismos de activación de la coagulación

Para lograr comprender la importante participación de estos inhibidores es necesario referirse al mecanismo de activación normal de la coagulación el cual está basado tanto en la iniciación de su actividad a través de la participación de las vías alternas ya bien conocidas, como en el de la amplificación de esta actividad, de la cual va a depender el control o la aparición de trombosis si dicho proceso no es regulado o neutralizado adecuadamente.[3]

De acuerdo a lo informado por Rapaport,[7] la intensificación de dicha actividad coagulante depende del desarrollo de estímulos regresivos ubicados principalmente en la transformación del factor VIII inactivado a F VIII activado (F VIIIa), del factor VII inactivo a VII activado (F VIIa) y de la del factor V inactivo a V activado (F Va), y tal vez del factor XII inactivo a XII activado (F XIIa), localizados estratégicamente en los diferentes complejos de activación presentes tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca y en la vía común, (Fig. 1), que forman parte del clásico esquema del llamado mecanismo de cascada de la coagulación.

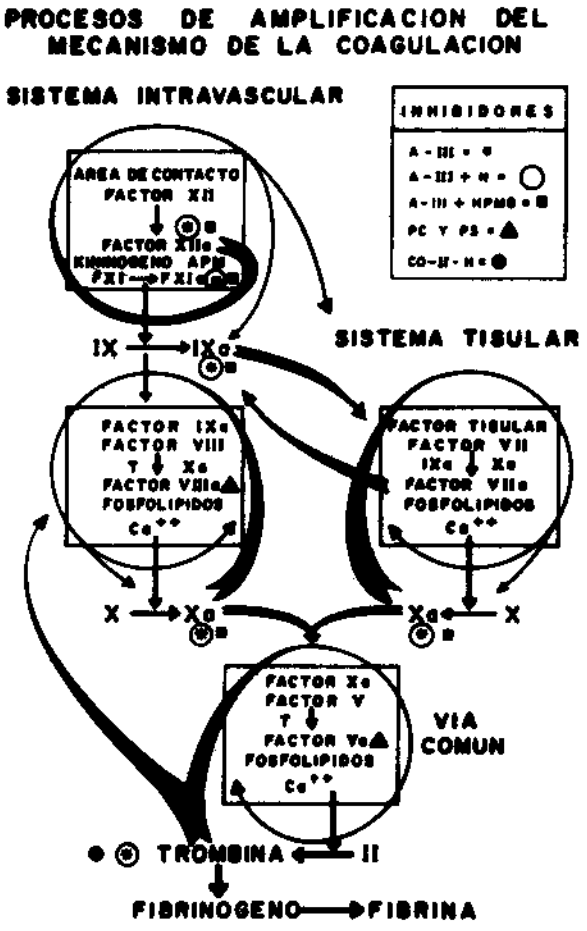

Fig. 1. Procesos de amplificación del mecanismo de la coagulación.

Ahora bien, para que tal activación se lleve a cabo, sobre todo de los factores VIII, V y VII, se requiere de la presencia de los factores IX activado (IXa), X activado (Xa) y II activado o trombina,[7] tal y como se ilustra en la Fig. 1, que son los responsables de que tal activación se mantenga siempre presente y en intensidad variable, según los requerimientos coagulantes o anticoagulantes del propio sujeto.

Con lo anterior es fácil imaginar que si tales estímulos y sus consecuentes reacciones no cuentan con un sistema regulador o de control adecuados, la potencialidad trombótica de ese sujeto es muy grande y por tanto, estará expuesto a la aparición repetida de trombosis de gravedad y frecuencia variables, de acuerdo a la magnitud del desequilibrio entre ambos sistemas, el de activación coagulante y el de su inhibición o anticoagulante. (Fig. 2).

De todo lo anterior se desprende el porqué de la extraordinaria importancia de la presencia y del adecuado funcionamiento de la A-III, de la PC y de la PS principalmente, pues son los factores, por lo menos hasta ahora, los que van a impedir o a regular con mayor eficacia a esos diferentes mecanismos de amplificación de la coagulación, para que todo este proceso organizado como un conjunto armónico y equilibrado, lleve a cabo la función de producir un coágulo hemostático normal o reparador, si esto es requerida y, sobre todo, impedir el desarrollo de una enfermedad tromboembólica.

La veracidad de lo comentado con anterioridad ha sido recientemente apoyada por Bauer y Rosemberg[8,9] al demostrar por radioinmunoanálisis que el fragmento F 1+2 desprendido durante la activación de la protrombina y por tanto un verdadero índice de actividad de la misma, se encuentra en niveles significativamente superiores en los pacientes asintomáticos con deficiencia congénita de PC, PS y de A-III y sin historia de trombosis por lo menos 2 meses antes de hacer esta determinación, en comparación con los observados en sujetos normales con edades

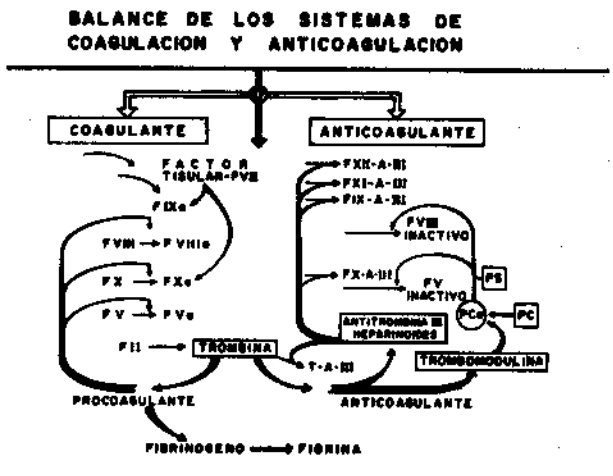

Fig. 2. Balance de los sistemas de coagulación y anticoagulación.

semejantes a la de los pacientes, máxime que dicho efecto se corrige días después de administrar anticoagulantes orales.

Para mayor apoyo de lo anterior, estos mismos autores[8] observaron que los pacientes con deficiencia de PC, tenían además disminuido el fragmento de aminoácidos que se desprende durante la activación de esta proteína, también determinado por radioinmunoanálisis, el que al igual que el fragmento F1+2 de la protrombina, representa un índice de activación de la PC.

Antitrombina III y cofactor II de la heparina

La A-III es una proteína compuesta de una sola cadena de glicoproteínas con un peso molecular de 58 000 D, que fue descubierta por Egeber en 1965,[10] en un paciente con trombosis venosa de repetición e historia familiar de enfermedad tromboembólica. Se el considera desde 1979 como el inhibidor fisiológico más importante de la trombina y del factor X a,[11] así como el de otras proteasas[12] como los factores IXa, XIa y XIIa y tal vez el VIIa (Fig.1). Por otra parte la A-III incrementa significativamente la acción directa de la heparina sobre la trombina[13] y a su vez la actividad de la A-III se eleva dramáticamente si la heparina se une a ella pues aumenta más de 2 000 veces su actividad. Es por ello que la heparina no tiene efecto anticoagulante en los deficientes de A-III, sobre todo si estos pacientes tienen menos del 40 por ciento de ella. En cambio en los sujetos normales, pequeñas dosis de heparina o microdosis, son capaces de desarrollar una acción antitrombótica evidente y no anticoagulante, tanto porque la dosis de heparina usada resulta insuficiente para inactivar directamente a la trombina, como por la mayor afinidad que la A-III tiene sobre el F Xa. Esto se ha podido demostrar al encontrar que la vida media del F Xa en presencia de A-III es tan sólo de 80 segundos, en cambio la de la trombina es de 120 segundos, y la de las otras proteasas como el factor IXa y XIa es mucho más lenta pues oscila entre 12 y 18 minutos.[14] Recientemente esta mayor afinidad de la A-III por el F Xa se ha demostrado aún mayor si se emplea a la heparina de peso molecular bajo, ya que al parecer desarrolla una actividad antitrombótica tan importante, que el empleo de esta heparina se ha usado con mucho éxito en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda, en quienes además de no haber tenido problemas de sangrado y haberse resuelto el problema de la tromboembolia, el tiempo de tromboplastina parcial no se vio afectado, por no haberse desarrollado actividad anticoagulante propiamente dicha.[15]

Estas observaciones han abierto un área de investigación muy amplia y sobre todo de gran utilidad clínica, pues podrá aplicarse a un mayor número de pacientes e inclusive a aquellos con riesgo de sangrado alto. Sin embargo y aunque son muy atractivas estas primeras experiencias, requieren todavía de mayores estudios para poderlas confirmar.

En relación con el cofactor II de la heparina (CoII-H), éste tiene una función semejante a la de la A-III pero de mucho menor importancia. Esto se debe a que su actividad de inhibidor es más leve y lenta que la de la A-III, ya que sólo se concreta a inactivar a la trombina en presencia de heparina, sin ejercer ningún efecto inhibitorio en el F Xa ni en el resto de proteasas séricas. Además, su deficiencia parece tener poca traducción clínica en la production de fenómenos tromboembólicos,[16] pues se ha descrito esta deficiencia congénita en algunos pacientes heterocigotos y nunca han tenido trombosis. Sin embargo, la verdadera importancia de esta proteína aún no se ha aclarado pues existen autores como Vinazzer, en Austria,[14] que ha encontrado pacientes con trombofilia por deficiencia de Co II-H hasta en el 5.7 por ciento de 268 casos estudiados.

Proteína C

La PC es una proteína vitamino K dependiente formada por dos cadenas de glicoproteínas, una pesada y otra ligera unidas por puentes de bisulfuro y con un peso molecular de 62 000 D. En presencia de Ca^{++} y de fosfolípidos plaquetarios, es activada por la trombina y en una forma mucho más rápida (30 000 veces), por el complejo trombina-trombomodulina, que al hacerlo desprende un fragmento péptido formado por los primeros 14 aminoácidos de la porción N-terminal de la cadena pesada. Al igual que todas las proteínas vitamino K dependientes, contiene en la cadena ligera 10 residuos de ácido gama-carboxi-glutámico, que son esenciales para su adecuada función porque en presencia de anticoagulantes orales o en deficiencias de vitamina K, la gamacarboxilación de la molécula no se lleva a cabo. Otra característica peculiar de esta proteína es la presencia del ácido beta-hidroxi-aspártico colocado en la posición 71 de la cadena ligera, que parece ser el responsable de la unión de esta proteína, con el complejo integrado por fosfolípidos y su cofactor, la PS. Por otra parte, la PC activada (PCa) posee un inhibidor que se halla normalmente en el plasma con el que forma un complejo; dicho inhibidor es antigénicamente distinto al de los otros conocidos como la A-III y la alfa-1-antitripsina.[4,5,17].

El descubrimiento de la PC fue hecho por Stenflo en 1976 al separar por cromatografía a las proteínas vitamino K dependientes en cuatro picos que denominó como A,B,C y D.[18] De éstos, sólo pudo identificar a 3 de ellos (A=F IX; B=F II y D=F X), quedando el tercer pico o PC como un enigma. Sin embargo, Seegers y col.,[19] pudieron demostrar después que dicha proteína correspondía a la de un potente anticoagulante natural descrito desde 1960 por Mammen y col.,[20] pero al que nadie supo interpretar entonces y que por lo mismo pasó inadvertido por más de 15 años.

La importancia de la PC como potente anticoagulante natural quedó más claramente establecida hasta 1981, cuando Esmon y Owen[21] descubrieron la trombomoduli-

na, que es una proteína receptor de membrana de la trombina con la que forma un complejo de activación muy poderoso para la PC, pues acelera su actividad 30 000 veces más que la trombina sola, y por lo mismo hace más evidente todas sus funciones como son la anticoagulante ya referida y la activadora de la fibrinolisis. La trombomodulina se halla en las células del endotelio vascular, que en presencia de Ca^{++} se une a la trombina formando así ese poderoso complejo con propiedades de gran trascendencia, pues no sólo acelera la activación de la PC sino también inactiva a la trombina y por lo mismo le quita todas sus propiedades coagulantes, tanto del plasma como la que ejerce sobre plaquetas. Es por ello que la asociación trombina-trombomodulina-PC, tiene tanto que ver en la regulación antitrombótica de la hemostasis,[22] pues es capaz de desarrollar tres funciones de gran trascendencia: la antitrombótica, la anticoagulante y la fibrinolítica. (Fig. 2 y 3).

La actividad anticoagulante de la PCa[22] se lleva a cabo en conjunto con su cofactor en presencia de Ca^{++} y de fosfolípidos, habitualmente presentes en las superficies naturales como la de las plaquetas y la del endotelio vascular. Dicha función se desarrolla al destruir la actividad coagulante del F VIII producido por la trombina y a la del F Va presente en el complejo formado por el F Va y Xa unidos a los fosfolípidos de la superficie plaquetaria, al inhibir la activación procoagulante ya sea de la protrombina, si esto se lleva a cabo en la superficie de las plaquetas o bien, inactivando directamente al F Va, si éste se halla libre en el plasma, al romper su cadena de polipéptidos.

La actividad fibrinolítica de la PCa se origina al aumentar la cantidad del activador tisular del plasminógeno porque, al parecer, neutraliza a su inhibidor circulante en el plasma o presente en el endotelio vascular.[23] De esta manera se favorece la conversión del plasminógeno a plasmina y con ello el desarrollo de fibrinolisis, que como se señala en la Fig. 3, esto se puede producir

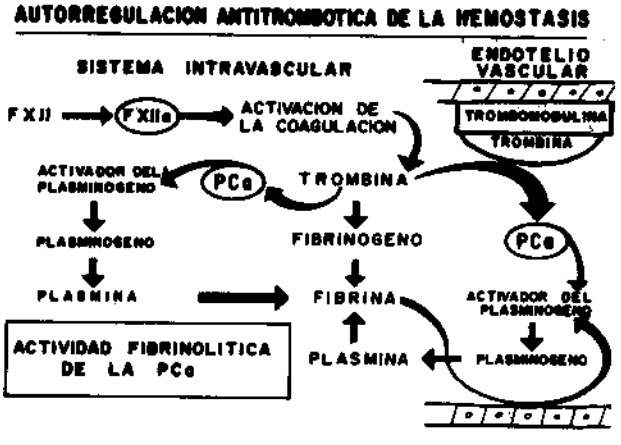

Fig. 3. Actividad fibrinolítica de la proteína C en la autorregulación antitrombótica de la hemostasis.

tanto en el sistema plasmático o intravascular como a nivel del endotelio vascular.

Proteína S

La PS es otra proteína vitamino K dependiente[24] formada por una sola cadena de glicoproteínas con un peso molecular de 69 000 D. Al igual que la PC, contiene 10 residuos de ácido gamacarboxi-glutámico cerca de la porción N-terminal de la molécula, así como tres residuos de ácido beta hidroxi-aspártico. A diferencia de la PC, la acción de la trombina inactiva a la PS al desprenderle un pequeño fragmento peptídico de la porción N-terminal de su molécula.

Esta proteína fue descubierta por Discipio y col. en 1977 y designada como PS por haber sido en Seattle donde fue descubierta por primera vez.[25] Desde entonces se le han encontrado características que han despertado mucho interés porque se la ha relacionado no sólo con el mecanismo de la coagulación sino, también, con el mecanismo de activación del complemento.[26] Se le halla libre en el plasma, que es su forma activa, y unida a la proteína C-4b del complemento, que es su forma inactiva; ambas han podido identificarse fotográficamente con toda claridad con el uso de la microscopia electrónica. [26] En presencia de Ca^{++} la PS tiene gran afinidad por los fosfolípidos que al unirse a la PCa desempeña su papel de cofactor no proteásico, incrementando la actividad de la PCa. La PS habitualmente está pegada a los fosfolípidos de la superficie plaquetaria y probablemente funciona como un cofactor no enzimático de la PCa al participar en la degradación de los fosfolípidos plaquetarios unidos al complejo del F Va y Xa ya referidos, y de esta manera incrementar el poderoso efecto anticoagulante de la PCa.[24,26] Por otra parte, al ser transportada por las plaquetas y al estar unida a la proteína C-4b del complemento favorece la participación de este complejo en la inactivación del complemento en sitios diversos del sistema intravascular,[26] dándole con ello a esta PS una importancia interesante de investigar en otras áreas diferentes a la de la coagulación propiamente dicha.

Episodios trombóticos

Después de analizar las múltiples interacciones que existen entre los diversos factores de la coagulación para llegar a producir un coágulo así como los correspondientes de los sistemas inhibidores para impedirlo o para destruirlo, una vez que dicho coágulo ha llevado a cabo su función reparadora del endotelio vascular dañado, resulta fácil imaginar que la rotura de ese equilibrio (Fig. 2), se va a traducir en el desarrollo de un episodio trombótico de magnitud y duración variables según el origen de tal defecto, que es lo que va a caracterizar a los llamados estados pre-trombóticos ampliamente informados en publicaciones previas.[1,2,8] Ahora bien, cuando

estos estados son debidos a defectos congénitos de los sistemas inhibidores o anticoagulantes ya comentados, el estado de hiperactividad de la coagulación va a ser permanente y por lo mismo la cantidad del F Xa va a estar aumentada. (Fig. 1). Sin embargo y a pesar de lo anterior, la activación del fibrinógeno para producir fibrina va a permanecer normal, mientras no ocurra el episodio trombótico que suele ser transitorio, originando así el cuadro trombótico o tromboembólico que caracteriza a los pacientes con tales deficiencias.[8] Esto ha sido demostrado en los pacientes con deficiencias congénitas de A-III, de PC y de PS al determinar por radioinmunoanálisis que el fibrinopéptido A (índice indirecto de la activación del fibrinógeno por la trombina) se encuentra en niveles normales, no así el fragmento de activación de la protrombina (F 1+2) que como ya fue comentado, se halla elevado a consecuencia de estar muy elevada también la concentración del F Xa.[8,9] Esto se supone debido a que la rápida neutralización de la trombina que resulta de esta hiperactividad, impide la activación anormal del fibrinógeno y por consecuencia la producción de trombosis permanente. Esta constante inactivación de la trombina depende a su vez de la presencia tanto de la A-III ligada a las sustancias heparinoides sintetizadas en las células del endotelio vascular,[27] como del sistema de trombomodulina PC-PS o de ambos. Es por ello que los pacientes portadores de estas deficiencias pueden permanecer sin evidencia de trombosis por períodos que pueden ser muy prolongados. El mecanismo por el cual estos casos pueden pasar de ese estado pre-trombótico al episodio trombótico propiamente dicho es hasta ahora desconocido. Se pueden enunciar innumerables circunstancias que los puedan favorecer, considerando que todas ellas tienen en común el disminuir la eficacia de cualquiera de los dos sistemas referidos, el de la A-III-heparinoide o el de la trombomodulina-FC-PS, para que de esta manera se altere el balance coagulación-anticoagulación, esquemáticamente ilustrado en la Fig. 2. En la actualidad el peligro de tales desequilibrios se puede detectar al encontrar el fragmento F 1+2 de la protrombina muy elevado, tanto en pacientes con deficiencias congénitas ya referidas, como sobre todo en los sujetos sin tales defectos, máxime si ambos grupos presentan además aumento del fibrinopéptido A que está indicando que la protección de la inhibición de la trombina no está siendo suficiente. Por otra parte, si este aumento en el fibrinopéptido A no se encuentra adecuadamente compensado con un incremento suficiente del fragmento B-beta-1-42, que corresponde a un producto de liberación del polímero de la fibrina I por acción directa de la plasmina, y que representa al índice de actividad del sistema fibrinolítico, el peligro de trombosis es aún mayor,[28] por encontrarse alterado otro mecanismo más que también desempeña una función de mucha importancia para la autorregulación de la trombosis, como lo es el equilibrio entre la formación del coágulo y el de su destrucción o fibrinolisis, en donde participa también activamente la FC y la PS ya comentadas. (Fig. 3).

Comentarios clínicos

De acuerdo a todo lo anteriormente referido se puede entender por qué las manifestaciones clínicas de las deficiencias congénitas de la A-III, PC y PS resultan muy semejantes. La mayoría de ellas van a consistir en la aparición de trombosis en sujetos jóvenes y en la de no tener una causa evidente que las explique; en la de aparecer en sitios poco frecuentes y en la de ser habitualmente episodios de repetición con tromboflebitis, más comúnmente profundas, con tromboembolismo pulmonar e historia familiar de trombosis.[4-6,10,14,29,30] Existen sin embargo algunas diferencias cuya veracidad requiere aún de más experiencia, como son el que los episodios trombóticos sean más graves en los pacientes con deficiencia de PC, así como en la aparición de púrpura

Cuadro I

Factores que intervienen en la autorregulación antitrombótica de la hemostasis

I. Antiproteásicos

a) Anti-trombina III
b) Alfa-2 macroglobulina
c) Alfa-2 antitripsina
d) Alfa-2 antiplasmina
e) Inhibidor de C-I esterasa

II. Fibrinolíticos

a) Plasminógeno
b) Activadores del plasminógeno
c) Proteína C

III. Anticoagulantes

a) Cofactor II de la heparina
b) Anti-trombina III
c) Proteína C
d) Proteína S

IV. Endotelio vascular

a) Activadores del plasminógeno
b) Trombomodulina
c) Heparinoides
d) Otros

fulminante neonatal que sólo se ha descrito en las deficiencias severas de esta proteína.[31,32]

Por otra parte, la necrosis cutánea que es producida por el uso de anticoagulantes orales, sólo ha sido encontrada en los pacientes con esta deficiencia.[33,34] Se ha señalado también que los enfermos deficientes de PC presentan trombosis con más frecuencia[30] (73 por ciento de los casos) que los que la tienen en la PS[6] (55 por ciento de los casos). Es interesante hacer notar que los pacientes con deficiencias de A-III, PC y PS cuando tienen 25 años de edad suelen ya tener historia de episodios tromboembólicos hasta en el 50 por ciento de los casos, pero cuando llegan a los 60 años de edad, los deficientes de A-III o de PC la presentan en el 100 por ciento de los casos; en cambio los de PS permanecen en cifras más o menos semejantes entre el 50 y el 60 por ciento de ellos.[14] Hasta ahora no se ha podido determinar con exactitud cuál es la incidencia real de estas deficiencias pues son conceptos relativamente recientes que requieren de pruebas de laboratorio poco accesibles y costosas para demostrarlas y, sobre todo, porque se necesitan estudios de población lo suficientemente grandes para que sus resultados sean confiables. Sin embargo, al revisar la frecuencia de estas deficiencias en los grupos de pacientes con trombosis de repetición, de causa desconocida, la frecuencia de tales deficiencias se ha informado con cifras más o menos semejantes, alrededor del 8 por ciento en cada una.[2,3,5,6,29,30]

Es importante hacer notar que en todas estas deficiencias existen causas o situaciones que pueden aumentarlas o disminuirlas.[2-5,34-37] (Cuadro II). Esto resulta fundamental para entender y sobre todo prevenir, la aparición de trombosis como el síndrome nefrótico, en la trombosis del territorio esplácnico, en el recién nacido o bien en las pacientes que reciben anticonceptivos orales y sobre todo en aquellos pacientes que son tratados con anticoagulantes orales y paradójicamente les reaparece la trombosis o hacen necrosis cutánea ya referida con anterioridad.[2-5,34-37]

Es de extrañar que existan discrepancias en lo informado en la literatura acerca de que una misma causa puede producir efectos contrarios en cuanto a la concentración de la A-III, PC y PS como se hace notar en el Cuadro II, en el síndrome nefrótico, en el embarazo y con los anticonceptivos orales. Es posible que la explicación a tales diferencias sea tan sólo la tecnología empleada y no la realidad funcional propiamente dicha, como lo refieren Vigano-D'Angelo y col.,[36] al encontrar que en el síndrome nefrótico, por ejemplo, pueden existir cantidades aumentadas de PC y PS pero funcionalmente insuficientes o anormales.

La demostración de que existen medicamentos que aumentan la actividad de la PC como el Estanozolol y el Danazol[5,37] han abierto un campo enorme para el estudio y prevención de la trombosis, ya que su empleo en la clínica tendría una gran utilidad por su fácil aplicación y relativamente pocos riesgos colaterales.

Por último, el diagnóstico y el tratamiento de estas deficiencias debe basarse primero en la sospecha clínica de la deficiencia de acuerdo con los síntomas ya referidos y sobre todo en su demostración en el laboratorio, en donde es necesario aclarar tanto la variedad de la deficiencia existente como el tipo de anormalidad de la misma, ya sea por déficit en la cantidad de la proteína como en su función propiamente dicha. Para esto debe tomarse en cuenta, si se sospechan deficiencias de PC o PS, determinar simultáneamente en cada paciente la concentración del factor II o del F X, pues como ya se ha referido, son vitamino K dependientes y, por lo mismo, el uso de anticoagulantes orales habitualmente empleados en estos casos disminuye significativamente la concentración de todos esos factores. Por tanto, la veracidad de los resultados dependerá tanto de la concentración del factor deficiente como sobre todo del cociente de la

Cuadro II

Condiciones que modifican la cantidad de proteína C y S de antitrombina III

Disminuyen	Factor	Aumentan	Factor
Recién nacido	PC, PS y A-III	Enfermedad coronaria	PC
Congénita	PC, PS y A-III	Diabetes	PC
Síndrome nefrótico	PS y A-III	Síndrome nefrótico	PC
Embarazo	A-III y PS	Embarazo	PC
Anticonceptivos orales	A-III y PS	Anticonceptivos orales	PC
Insuficiencia hepática	PC y A-III		
C.I.D.	PC y A-III		
Insuficiencia renal	PC		
Obesidad	PC	Estanozolol y Danazol	PC y A-III
Homocistinuria	PC		
Cumarínicos	PS y PC		
L asparaginasa	PS y A-III		

cantidad del factor II o X normales entre la del de la FC o PS supuestamente deficientes, que debe ser siempre inferior a 0.5.[15,6,38] En muchas ocasiones esto suele ser no suficiente y es necesario completarlo con estudios familiares.

En cuanto al tratamiento del episodio agudo, éste es diferente según se trate de pacientes deficientes de A-III o de la PC o PS, pues como ya se ha referido en los primeros, en donde no suele ser útil la heparina deben usarse los anticoagulantes orales en forma precoz y de preferencia asociados con terapia sustitutiva. Para el caso de los deficientes de PC o PS, la heparina debe usarse primero, y después los anticoagulantes orales en dosis pequeñas y progresivas, sin suspender la heparina, hasta haberse asegurado de que existe efecto útil del cumarínico por tener disminuidos los otros factores vitamino K dependientes, los factores II y X para asegurar que la acción procoagulante de éstos esté significativamente disminuida y, por lo mismo, el riesgo de trombosis por incremento del F Xa ya comentado, no exista.

Conclusión

La regulación antitrombótica de la hemostasis está basada, por lo tanto, en la participación armónica y compensada de tres grandes sistemas: el coagulante, el anticoagulante y el fibrinolítico. En el primero, la función más importante es asegurar una adecuada participación y aceleración de por lo menos tres complejos de activación de la coagulación, el F VIIa, el F VIIIa y el F Va, los que a través de utilizar estímulos regresivos aseguren la suficiente producción del factor Xa, para que de esta manera se active la protrombina, se produzca trombina y, si es necesario, porque así lo requiera el organismo, se lleve a cabo la formación de un coágulo que evite la aparición o la persistencia de sangrado, a través de activar al fibrinógeno y de producir fibrina.

El sistema anticoagulante tiene la función de evitar que se exagere la producción de fibrina a través de activar al fibrinógeno por una generación de trombina no controlada. Esto se lleva a cabo por la participación de los sistemas inhibidores o anticoagulantes naturales, que hasta ahora parecen ser dos los principales: la presencia de los complejos A-III-heparinoides y la de la PC-PS y trombomodulina. El primero tiene por objetivo evitar que se genere trombina innecesaria, pero si esto ocurriese, neutralizar no sólo el exceso de ésta, sino también a los factores que favorecen su síntesis, principalmente al F Xa. Por otra parte y simultáneamente con lo anterior, se pone en marcha el otro poderoso inhibidor, el de la PC-PS, que en presencia de esa trombina innecesaria o excedente, se activa ya sea directamente, por la presencia de trombina, o por otra forma mucho más intensa a través del complejo trombomodulina-trombina. Al activarse estos complejos se desarrollan las tres funciones que le son propias: a) la anitrombótica, al neutralizar la trombomodulina a la trombina; b) la anticoagulante, al inhibir la PCa junto con su factor o PS a dos de los complejos de activación más importantes de los mecanismos de aceleración de la coagulación, al F VIIIa y al F Va, pues impide entonces no sólo la formación del F Xa sino la de la misma trombina, ya que tales complejos se hallan estratégicamente colocados en la vía intrínseca y en la vía común del llamado mecanismo de cascada de la coagulación; c) la función de activar al sistema fibrinolítico por la PCa es la tercera función de este complejo, y se lleva a cabo a través de incrementar la actividad del activador tisular del plasminógeno y, con ello, la conversión del plasminógeno a plasmina, que representa el mecanismo fibrinolítico más importante del organismo. La función del sistema fibrinolítico es la de evitar que el coágulo que ya se produjo, permanezca más tiempo del necesario para impedir que la formación de un coágulo fisiológico, útil y reparador, se convierta en un proceso patológico: la trombosis.

De todo lo anterior se destaca la importante participación que tienen los inhibidores naturales de la coagulación, principalmente el complejo PC-PS-trombomodulina, para evitar la trombosis, pues estos factores están involucrados en los tres sistemas de la hemostasis: en el coagulante, evitando que se genere el F Xa, en el anticoagulante, impidiendo la síntesis de la trombina, y en el fibrinolítico, favoreciendo la producción del activador tisular del plaminógeno para generar más plasmina.

Referencias

1. KITCHENS, C.S.: *Concept of hypercoagulability: a review of its development, clinical application and recent progress.* Sem. Thromb. Hemostas. 1985; *11*: 293.
2. SCHAFER, A.I.: *The hypercoagulable states.* Ann. Inter. Med. 1985: *102:* 814.
3. LAMMLE, B. y GRIFFIN, J.H.: *Formation of the fibrin clot: the balance of procoagulant and inhibitory factors.* Clin. Haematol. 1985; *14:* 281.
4. CLOUSE, L.H. y COMP, P.C.: *The regulation of hemostasis: the protein C system.* N Engl. J. Med. 1986; *314:* 1298.
5. CONARD, J.; HORELLOU, M.H.; VAN DREDEN, P. y SAMAMA, M.: *La proteine C.* Rev. Med. Interne. 1986; *7:* 391.
6. ENGESSER, L.; BROEKMANS, A.W.; BRIET, E.; BROMMER, E.J.P. y BERTINA, R.M.: *Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations.* Ann. Intern. Med. 1987. *106:* 677.
7. RAPAPORT, S.I.: *Blood coagulation in hemostasis: growing understanding from clinical and biochemical observations.* En: *The Henry Stratton Lecture. Annual Meeting of the American Society of Hematology.* Miami Beach. Diciembre, 1984.
8. BAUER, K. y ROSEMBERG, R.D.: *The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation.* Blood. 1987; *70:* 343.
9. BAUER, K.A.: *Detection of hypercoagulable patients by analysis of levels of activation peptides of coagulation factors.* En: *Symposium How to identify the hypercoagulable patient.* Annual Meeting American Society of Hematology. Washington, D. C. Diciembre, 1987.
10. EGEBERG, O.: *Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia.* Thromb. Diath. Haemorrh. 1965: *13:* 516.
11. ABILDGAAR, U.: *Evidence that antithrombin III is the main physiological inhibitor of coagulation enzymes.* En: Collen, D.; Wiman y Verstraete. M. (eds.): *The physiological inhibitors of blood coagulation and fibrinolysis.* Amsterdam, 1977,. pág. 31.

12. ROSEMBERG, R.D. y LAM, L.: *Correlation between structure and function of heparin.* Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1979; *76: 1216.*
13. GRIFFITH, M.J.: *Kinetic analysis of the heparin-ennaced trombin III-trombin reaction. Reaction rate ennancement by heparin-trombina association.* J. Biol. Chem. 1979: *254.* 12044.
14. VINAZZER, H.: *Detection and epidemiology of hipercoalability in cases of recurrent tromboembolism.* Congreso Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. Grupo CLAHT. Cumaná, Venezuela. Septiembre, 1987.
15. HUET, Y.; GOUALT-HEILMANN, M.; CONSTANT, G. y BRUN-BUISSON, C.: *Treatment of acute pulmonary embolism by a low molecular weight heparin fraction. A preliminary study.* Intensive Care Med. 1987; *13:* 126.
16. BERTINA, R.M.; VAN DER LINDEN, I.K.; ENGENSSER, L.; MULLER, H.P. y BROMMER, E.J.P.: *Hereditary heparin cofactor II deficiency and the risk of development of thrombosis.* Thromb. Hemostas. 1987; *57:* 196.
17. STENFLO. J.: *Structure and function of protein C.* Sem. Thromb. Hemostas. 1984; *10:* 109.
18. STENFLO. J.: *A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization.* J. Biol. Chem. 1976: *251:* 335.
19. SEEGERS, W.H.; NOVOA, E.; HENRY, R.L. y HASSOUANA, H.I.: *Relationshid of "new" vitamin K-dependent protein C and "old" autoprothrombin II-A.* Thromb. Res. 1976; *8:* 543.
20. MAMMEN, E.F.; THOMAS, W.P. y SEEGERS, W.H.: *Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A).* Thromb. Diath. Haemorrh. 1960; *5:* 218.
21. ESMON, C.T. y OWEN, W.G.: *Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin catalyzed activation of protein C.* Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1981; *72:* 2249.
22. ESMON, C.T. y ESMON. N.L.: *Protein C activation.* Sem. Thromb. Hemostas. 1984; *10:* 122.
23. VAN-HINSBERGH, V.W.H.; BERTINA, R.M.; VAN-WIAN-GAARDEN, A.; VAN-TILBURG, N.H.; EMEIS, J.J. y HAVERKETE. F.: *Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium.* Blood. 1985; *65:* 444.
24. WALKER. f.J.: *Protein S and the regulation of activated protein C.* Sem. Thromb. Hemostas. 1984; *10:* 131.
25. DI-SCIPIO, R.G.; HERMODSON, M.A.; YATES, S.G. y DAVIE, E.W.: *A comparison of human prothrombin factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor) and protein S.* Biochem. 1977; *16:* 698.
26. DAHLBÄC,. B.: *Interaction between vitamin K-dependent protein S and the complement protein, C-4b-binding protein. A link between coagulation and the complement system.* Sem. Thromb. Hemostas. 1984; *10:* 139.
27. MARCUM. J.A.; ATHA, D.H.; FRITZE, L.M.S.; NAWROTH, P.; STERN, D. y ROSENBERG, R.D.: *Cloned bovine aortic endothelial cells synthetize anticoagulantly active heparin proteoglycan.* J. Biol. Chem. 1986; *261:* 7507.
28. OWEN, J.; KVAM. D.; NOSSEL, H.L.; KAPLAN, K.L. y KERNOFF, P.B.A.: *Thrombin and plasmin activity and platelet activation in the development of venous thrombosis.* Blood. 1983; *61:* 476.
29. THALER, E. y LICHNER, K.: *Antithrombine III deficiency and thromboembolism.* Clin. Haematol. 1981; *10:* 369.
30. HORELLON, M.H.; CONARD, J.; VAN-DREDEN, P. y SAMAMA, M.: *Deficit constitutionnel en proteine C chez 57 patients appartenant à 22 familles non apparentées.* Ann. Med. Interne (Paris) 1986; *137:* 465.
31. SELIGSOHN, U.; BERGER, A.; ABEND, M.; RUBIN, L., ATTIAS; D.; ZOVELIN, A. y RAPAPORT, S.I.: *Homozygous protein C deficiency manifest by massive venous thrombosis in the newborn.* N. Engl. J. Med. 1984; *310:* 599.
32. MARCINIAK, E.; WILSON, H.D. y MARLAR, R.A.: *Neonatal purpura fulminans; a genetic disorder related to the abscense of protein C in blood.* Blood. 1985; *65:* 15.
33. GRIFFIN, J.H.: *Clinical studies of protein C.* Sem. Thromb. Hemostas. 1984; *10:* 162.
34. McGEHEE, W.G.; KLOTZ, T.A.; EPSTEIN, D.J. y RAPAPORT, S.I.: *Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency.* Ann. Intern. Med. 1984; *101:* 59.
35. GREEN, D.; GANGER, D.R. y BLEI, A.I.: *Protein C deficiency in splanchnic venous thrombosis.* Am. J. Med. 1987; *82:* 1171.
36. VIGAND-D'ANGELO, S.; D'ANGELO, A.; KAUFMAN, C.E.; SHOLER, C.; ESMON, C.T. y COMP, P.C.: *Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome.* Ann. Intern. Med. 1987; *107:* 42.
37. BROEKMANS, A.W.; CONARD, J.; VAN-MEYENBERG, R.G.; HORELLON, M.H.; KLUFT, C. y BERTINA, R.M.: *Treatment of hereditary protein C deficiency with stanozolol.* Thromb. Hemostas. 1987; *57:* 20.
38. BERTINA, R.M.; BROEKMANS, A.W.; VAN-DER-LINDEN, I.K. y MERTENS, K.: *Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease.* Thromb. Hemostas. 1982; *48:* 1.

IV. EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOTICA Y EL ESTADO PRE-TROMBOTICO

GUILLERMO RUIZ-ARGÜELLES*

La participación del laboratorio clínico en el estudio de los pacientes con enfermedad trombótica y estados pre-trombóticos es definitiva, principalmente en lo relativo al estudio de sujetos con estados pre-trombóticos. Esta presentación se dividirá en dos partes: el laboratorio en el estudio de pacientes con trombosis establecida y el laboratorio en el estudio de pacientes con estados pre-trombóticos.

El laboratorio en el estudio de pacientes con trombosis establecidas

La participación del laboratorio en estas condiciones no es tan importante como la de los estudios de gabinete, que permiten no sólo establecer la presencia del fenómeno trombótico, sino ubicarla y determinar su magnitud. Aun cuando no es el objetivo de esta revisión analizarlos, cabe mencionar que los estudios de gabinete útiles para el estudio del fenómeno trombótico se refieren fundamentalmente a dos tipos de trombosis: la tromboembolia pulmonar y la trombosis venosa profunda.

*Académico numerario. Centro de Hematología y Medicina Interna. Puebla, Pue.

Tromboembolia pulmonar (TEP)

Los métodos de gabinete útiles en el diagnóstico y localización de la TEP son la gammagrafía pulmonar, los gammagramas de ventilación/perfusión empleando tecnecio 99 y xenón respectivamente y la angiografía pulmonar.

Trombosis venosa profunda (TVP)

El diagnóstico de la TVP ha sido motivo de mayores progresos que en el caso de la TEP. Los métodos útiles para hacer este diagnóstico son la flebografía con contraste, la gammagrafía con fibrinógeno radioactivo, la venografía con eritrocitos marcados con tecnecio 99, la gammagrafía con plaquetas marcadas con indio 111, con plasmina marcada con tecnecio 99, la tomografía axial computada, la ultrasonografía simple, la ultrasonografía con Doppler, la resonancia nuclear magnética, la pletismografía de impedancia y la termografía.

Estudios hematológicos en pacientes con TEP o TVP

La mejor manera de demostrar mediante estudios de laboratorio que ha ocurrido trombosis es la demostración en la sangre circulante de los productos de fragmentación del fibrinógeno/fibrina (PFF) erróneamente llamados productos de la "degradación" del fibrinógeno (PDF). La digestión enzimática del fibrinógeno/fibrina por la acción del sistema fibrinolítico produce fragmentos de fibrinógeno/fibrina (PFF) de varios tipos: X, Y, D, XX, YY, DD, XD, YD, XYY, XDD, etc. Dentro de estos varios tipos de PFF, son notables los fragmentos DD o dímeros DD, que forman sólo una pequeña parte de todos los PFF y que derivan exclusivamente de la fragmentación enzimática de la fibrina y no del fibrinógeno.[1] En estas condiciones, los dímeros DD son los marcadores ideales para el diagnóstico de trombosis intravascular con fibrinolisis secundaria.

Se dispone ya de métodos altamente específicos para la cuantificación de los dímeros DD, a la cabeza de los cuales se encuentra un método muy simple de aglutinación de partículas de látex empleando un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra determinantes antigénicas de los dímeros DD. El método, de gran sensibilidad y especifidad, permite hacer en menos de tres minutos la cuantificación de los dímeros DD. La Fig. 1 muestra los valores de dímeros DD en sujetos normales: trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y coagulación intravascular diseminada. La investigación de este tipo específico de PFF es también de gran utilidad en el seguimiento de pacientes con trombosis venosa sometidos a tratamientos fibrinolíticos tan en boga en la actualidad, con fármacos como estreptocinasa, urocinasa o activador tisular del plasminógeno.

El laboratorio en el estudio de pacientes con estados pre-trombóticos

El término de estados pre-trombóticos tiene varios sinónimos: estados hipercoagulables primarios, estados de trombofilia primaria, estados de trombogénesis primaria, etc. Independientemente del calificativo que se decida usar, conviene señalar que éstos se refieren a condiciones en que se produce exceso de actividad enzimática sobre factor X activado (Xa) sin generar suficiente trombina para convertir cantidades significativas de fibrinógeno a fibrina.[2] Conviene antes de señalar los diversos tipos de estados hipercoagulables los mecanismos fisiológicos que se activan para limitar la progresión de la coagulación dentro de los vasos. La Fig. 2 resume estos mecanismos antitrombóticos que son cuatro: el mecanismo trombina/heparina/antitrombinas, el mecanismo de proteína C/proteína S/trombomodulina, el mecanismo de la fibrinolisis y el mecanismo de la prostaciclina. La mayoría de los estados hipercoagulables se deben a alteraciones heredadas (estados hipercoagulables primarios) o adquiridas (estados hipercoagulables secundarios) de alguno de estos mecanismos antitrombóticos. En estas condiciones, los estados hipercoagulables pueden ser primarios o secundarios:

Estados hipercoagulables primarios

- Deficiencia de antitrombina III
- Deficiencia de proteína C de la coagulación
- Deficiencia de proteína S de la coagulación
- Alteraciones en la fibrinolisis:
  - Hipoplasminogenemia
  - Displasminogenemia
  - Deficiencia del activador tisular del plasminógeno (TPA)
- Disfibrinogenemia
- Deficiencia del factor XII (Hageman)
- Anticoagulante de tipo lúpico (anticuerpos antifosfolípidos)

Estados hipercoagulables secundarios

-Anormalidades en la coagulación y fibrinolisis
- Padecimientos malignos
- Embarazo
- Anovulatorios
- Uso de complejos de protrombina
- Síndrome nefrótico

- Anormalidades de las plaquetas
- Padecimientos mieloproliferativos
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hiperlipidemia
- Diabetes mellitus
- Trombocitopenia inducida por heparina

- *Anormalidades de los vasos sanguíneos y hemorreología*
- Condiciones que propician estasis venosa (inmovilización, obesidad, edad avanzada, postoperatorio)
- Superficies vasculares artificiales
- Vasculitis y enfermedades arteriales oclusivas
- Homocistinuria
- Hiperviscosidad sanguínea (eritrocitosis, drepanocitosis, leucemias, leucoaglutinación, hiperproteinemia)
- Púrpura trombótica trombocitopénica.

Diversos estudios de laboratorio pueden ser útiles para identificar a los individuos con estados hipercoagulables. Los estados hipercoagulables primarios son de especial interés dado que pueden identificarse antes de que el sujeto desarrolle una trombosis y, en consecuencia, es posible prevenir las complicaciones de los mismos. El resto de esta discusión se referirá sólo a los estados hipercoagulables primarios (EHP) y, de éstos, a los más frecuentes. Los EHP deben sospecharse cuando hay: 1) historia familiar de trombosis, 2) trombosis recurrente sin factores precipitantes aparentes, 3) trombosis en sitios anatómicos poco usuales, 4) trombosis en edades jóvenes (menores de 40 años) y 5) resistencia a tratamientos anti-trombóticos convencionales. Debe señalarse, sin embargo, que los EHP pueden tener también presentaciones en localización y edad similares a los que ocurren en individuos sin trombofilia primaria. Teniendo en cuenta las causas de los EHP, los estudios de laboratorio que deben practicarse a individuos con sospecha de EHP son: cuantificación de antitrombina III (antigénica y funcional), dosificación de proteína C

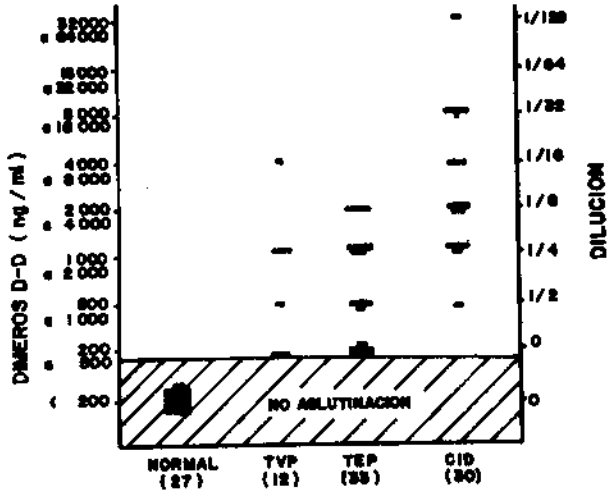

Fig. 1. Concentraciones de derivados polimerizados de fibrina (dímeros D-D), medidas por medio de aglutinación y un anticuerpo monoclonal contra dímeros D-D en sujetos normales, sujetos con trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar (TEP) y coagulación intravascular diseminada (CID). Modificado de la referencia 20.

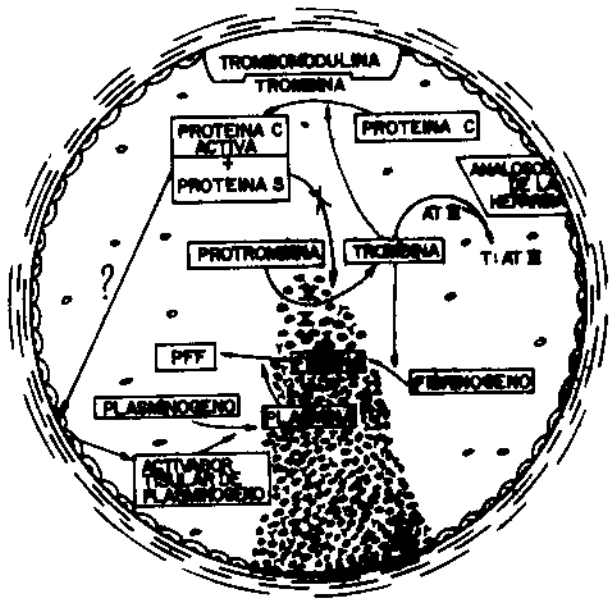

Fig. 2. Mecanismos fisiológicos anti-trombóticos más importantes. A las 12 aparece el mecanismo de la trombina/trombomodulina/proteína C/proteína S. A las 2 se representa el mecanismo de la trombina/antitrombina III (AT III)/análogos de la heparina. A las 6 se esquematiza la activación de los mecanismos fibrinolíticos con la producción de productos de fragmentación del fibrinógeno/fibrina (PFF). Modificado de la referencia 4.

(antigénica y funcional), medición de proteína S (total y libre), cuantificación de plasminógeno, del activador tisular del plasminógeno, de fibrinógeno, de factor XII y de anticoagulantes de tipo lúpico. El resto de la discusión se referirá al estudio de laboratorio de los tres estados hipercoagulables primarios más frecuentes, que juntos integran alrededor del 30 por ciento de los estados trombofílicos primarios.

Deficiencia de antitrombina III

La antitrombina III (AT-III) es el antagonista primario de la trombina y de otros factores pro-coagulantes. La deficiencia de AT-III es el prototipo de los estados hipercoagulables primarios; su deficiencia en la población general es de 1 en 2000. El defecto se hereda con un carácter autosómico dominante y los heterocigotos para la deficiencia tienen concentraciones plasmáticas de AT-III de 25 a 60 por ciento; el estado homocigoto es incompatible con la vida. Dado que alrededor del 20 por ciento de los casos de deficiencia congénita de AT-III son casos de DIS-antitrombinemia III (concentraciones antigénicas normales pero funcionales bajas de la proteína), es menester medir en el laboratorio tanto la actividad antigénica como la actividad funcional. La deficiencia tipo I de AT-III es absoluta, en tanto que la tipo II es estrictamente funcional; esta última representa el 20 por ciento de los casos de deficiencia de AT-III. Reciente-

mente se ha identificado que la deficiencia de otra antitrombina, el cofactor II de heparina, puede también conducir a trombofilia.

Deficiencia de proteína C de coagulación

La proteína C de coagulación es una glucoproteína de peso molecular de 62 kilodaltons, formada por dos cadenas unidas entre sí por un puente disulfuro. Se trata de una proteína dependiente de vitamina K, al igual que otros factores de la coagulación, ya que contiene 10 residuos GLA (de ácido gamma-carboxi-glutámico). La proteína C se activa merced a su interacción con el complejo trombina-trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, al desprenderse de la misma un péptido del extremo amino de su cadena pesada. La proteína C activada tiene dos acciones antitrombóticas: por un lado tiene efecto anticoagulante al interaccionar con la proteína S y fragmentar al factor Va, e inactivar al factor VIIIa; por otro lado tiene un efecto fibrinolítico, independiente de la proteína S, al inactivar al inhibidor del activador tisular del plasminógeno (TPA) y de esta forma incrementar la actividad del TPA. (Fig. 3). La proteína C se mide en el laboratorio para evaluar dos de sus propiedades: su actividad antigénica usando métodos como la electroinmunodifusión con sueros antiproteína C (método del rocket de Laurell) y su capacidad funcional empleando el veneno de la serpiente cabeza de cobre (*Agkistrodon contortrix*), y mediciones de tiempo parcial de tromboplastina (TTP) con plasma deficiente en proteína C o bien un sustrato cromogénico de la proteína C activada [D-Lys(Cho)-Pro-Arg-pNa]. Dado que la deficiencia de proteína C puede también ser absoluta o funcional, es razonable emplear ambos métodos de laboratorio al investigar un estado trombofílico primario. La prevalencia de la deficiencia de proteína C se estima ocho veces menos frecuente que la de la AT-

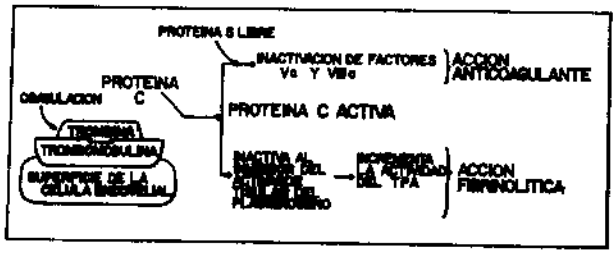

Fig. 3. Esquema del sistema anti-trombótico de la proteína C/proteína S. La proteína C (inactiva) se transforma en proteína C activa merced a la acción del complejo trombina (generada por el mecanismo de coagulación)/trombomodulina/célula endotelial. La proteína activa ejerce su acción anticoagulante teniendo como cofactor a la proteína S e inactivando a los factores Va y VIIIa. Por otro lado, el efecto fibrinolítico de la proteína C activada, independiente de la proteína S, se ejerce por la inactivación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (TPA), con el consiguiente incremento de la actividad de TPA. Modificado de la referencia 7.

Cuadro 1

	Deficiencia S (39 casos) porcentaje	Deficiencia C (40 casos) porcentaje	Deficiencia AT (120 casos) porcentaje
Trombosis profunda	74	83	88
Trombosis superficial	72	63	8
Embolia pulmonar	38	53	40
Recurrencias	77	70	60

AT: antitrombina III

III; sin embargo, las cifras reales del problema no se conocen con detalle en el momento actual.

En la República Mexicana se tienen algunos datos de la deficiencia de proteína C; en los Laboratorios Clínicos de Puebla hemos estudiado más de 35 pacientes con estados hipercoagulables primarios y en ellos hemos encontrado 4 casos de deficiencia de proteína C. Dos de ellos fueron casos de deficiencia heredada (absoluta y funcional) de proteína C y pudieron identificarse otros miembros de las respectivas familias con cifras subnormales de proteína C; ambos pacientes se encuentran con tratamiento anticoagulante y fueron tratados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Los otros dos casos se refieren a deficiencias funcionales de proteína C, uno de ellos secundario a coagulación intravascular diseminada por septicemia por *Salmonella typhi* y otro a un síndrome de anti-fosfolípido. Este último caso, de especial interés, se encuentra en estudio para aclarar la causa de la deficiencia adquirida, sólo funcional y transitoria, de la proteína C. Se trata de un muchacho de 18 años con un síndrome de anticuerpo anti-cardiolipina, en quien ha logrado documentarse que los anticuerpos anti-cardiolipina inactivan a la trombomodulina, necesaria para convertir la proteína C inactiva en proteína C activa. El bloqueo de la acción de la trombomodulina por el anticuerpo anti-fosfolípido explicaría que el paciente tuviera títulos normales de proteína C antigénica y títulos bajos de proteína C activa (funcional). La deficiencia homocigota de proteína C conduce a púrpura fulminante neonatal.

Deficiencia de proteína S

La proteína S de coagulación es un cofactor de la actividad antigoaculante de la proteína C activada (Fig. 3). Al igual que la proteína C, es una glucoproteína dependiente de vitamina K, en tanto que también contiene residuos GLA. El 60 por ciento de la proteína S se encuentra unida a C4 (C4bp-S) y el 40 por ciento se encuentra libre; sólo la fracción libre tiene actividad de cofactor de la proteína C activada. La proteína S puede medirse en el laboratorio empleando inmunoelectroforesis bidimensional o inmunoelectrodifusión (método

del rocket de Laurell), usando suero anti-proteína S humana. Para poder medir tanto la proteína S libre como la unida a C4, se usa polietilenglicol al 3.75 por ciento, que precipita a C4bp-S y deja en el sobrenadante a la proteína S libre. Se hacen dos inmunoelectrodifusiones, una con el precipitado con PEG y otra con el sobrenadante y de esta manera se puede calcular la concentración de ambos componentes de la proteína S. La deficiencia de proteína S se hereda como un rasgo autosómico dominante o codominante. En los Laboratorios Clínicos de Puebla, estudiando un grupo de más de 35 individuos con trombofilia primaria, no hemos encontrado hasta la fecha ningún caso de deficiencia de proteína S, que puede ser de dos tipos: la tipo I (deficiencia de proteína S libre) y la tipo II (deficiencia de proteína S libre y unida a C4).

Finalmente, señalaré algunas de las características clínicas de las causas más frecuentes de estados hipercoagulables primarios; es menester tener en mente a estas condiciones, que no son infrecuentes, al llevar a cabo el estudio de pacientes con estados hipercoagulables primarios.

Referencias

1. *Thrombotic and fibrinolytic disorders.* En: Jandl, J.H.: *Blood, textbook of hematology.* Boston, Little, Brown & Co. 1987, pág. 1141.
2. SCHAFER, A.I.: *Focussing of the clot: normal and pathologic mechanisms.* Ann. Rev. Med. 1987; 38: 211.
3. ROSEMBERG, R.D.: *The biochemistry and pathophysiology of the prethrombotic state.* Ann. Rev. Med. 1987; *38:* 493.
4. SCHAFER, A.I.: *The hypercoagulable states.* Ann. Intern. Med. 1985; *102:* 814
5. DELEZE, M.; RUIZ-ARGÜELLES, G.J. y ALARCON-SEGOVIA, D.: *Deficiencia funcional de la proteína C de coagulación asociada a síndrome de anti-cardiolipina.* (Resumen). Sangre; en prensa.
6. LOBATO-MENDIZABAL, E.; ANAYA-GALINDO, R.; RUIZ-ARGÜELLES, A. y RUIZ ARGÜELLES G.J.: *Identificación del primer paciente mexicano con deficiencia congénita de la proteína C de la coagulación.* (Resumen). Sangre. 1987; *32:* 260.
7. CLOUSE, L.H. y COMP, P.C.: *The regulation of hemostasis: the protein C system.* N. Engl. J. Med. 1986; *314:* 1298.
8. FRANCIS, R.B. y SEYFERT, U.: *Rapid amidolytic assay of protein C in whole plasma using an activator from the venom of* Agkistrodon contortrix. Am. J. Clin. Pathol. 1987; *87:* 619.
9. GREEN, D.; GANGER, D.R. y BLEI, A.T.: *Protein C deficiency in splachnic venous thrombosis.* Am. J. Med. 1987; *82:* 1171.
10. COMP, P.C. y ESMON, C.T.: *Recurrent venous thrombosis in patients with a partial deficiency of protein S.* N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1525.
11. COMP, P.C.; DORAY, D.; y ESMON, C.T.: *An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency.* Blood. 1986; *67:* 504.
12. FRANCIS, C.W. y MARDER, V.J.: *Concepts of clot lysis.* Ann. Rev. Med. 1986; *37:* 187.
13. VICENTE-GARCIA, V.: *Detección biológica de los estados de hipercoagulabilidad.* Curso Educacional en Hematología. XXVIII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Salamanca, España, 23 a 25 de octubre de 1986.
14. LAURELL, C.B.: *Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gels containing antibodies.* Anal. Biochem. 1966; *15:* 45.
15. LAURELL, C.B.: *Electroimmunoassay.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1972; *29: Suppl. 124:* 21.
16. COMP, P.C.: DeBAULT, L.E.; ESMON, N.L. y ESMON C.T.: *Human thrombomodulin in inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulants.* Blood. 1983; *62:* 299a.
17. CARIOU, R.; TOBELEM, G.; SORIA, C. y CAEN, J.: *Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant.* N. Engl. J. Med. 1986; *314:* 1193.
18. GONZALEZ, R.; ALBERCA, I.; SALA, N. y VICENTE, V.: *Protein C deficiency: Response to danazol and DDAVP.* Thromb. Haemostas. 1985; *52:* 320.
19. MARCINIAK, E.; WILSON, H.D. y MARLAR, R.A.: *Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the abscence of protein C in blood.* Blood, 1985; *65:* 15.
20. RYLATT, D.B.: *An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies.* Thromb. Res, 1983; *31:* 767.

V. ANTICOAGULANTES, MEDICACION SUPRESIVA PLAQUETARIA Y FIBRINOLITICOS

RAUL A. IZAGUIRRE-AVILA*

Tratamiento antitrombótico

El elevado número de muertes que provocan los fenómenos trombóticos ha servido como estímulo para desarrollar diversas medidas que contrarresten sus efectos devastadores, entre las que se incluyen: la prevención, el evitar que se propague cuando ya ocurrió, la remoción de un trombo local, la ayuda al tejido que sufre las consecuencias metabólicas por la aclusión del vaso que lo irriga y la lisis temprana del trombo, que permita la reperfusión antes de que ocurra daño tisular irreversible.

Acción de los anticoagulantes

Los anticoagulantes han sido extensamente empleados en los últimos cuarenta años. Durante ese tiempo se han realizado numerosos estudios para probar su valor en el tratamiento y prevención de la trombosis, a pesar de lo cual aún quedan varios problemas por resolver. Las principales dificultades radican en encontrar la dosis ideal que permita una protección adecuada frente a la

*Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

trombosis sin incrementar el riesgo de hemorragia, encontrar el mejor método de laboratorio para vigilar su acción y establecer el verdadero valor que tienen en las diversas circunstancias clínicas en que se han empleado. El uso de los anticoagulantes se basa en conocer los mecanismos patogénicos de la trombosis, los factores de riesgo para desarrollarla, la identificación de los estados de trombosis facilitada, así como en el conocimiento de los agentes antitrombóticos y de los numerosos estudios diseñados para probarlos.

Heparina

Es un polisacárido aislado inicialmente de los hepatocitos, de donde tomó su nombre. Inhibe la coagulación por 4 mecanismos independientes:[1] su principal acción es acelerar la velocidad con la que la antitrombina III (AT III) neutraliza los factores de las vías intrínseca y común de la coagulación: XIIa, XIa, IXa, Xa y trombina. A concentraciones altas, la heparina tiene acción sobre la trombina a través del cofactor II de heparina,[2] que también es mediador para la acción anticoagulante de otras sustancias heparinoides como el sulfato de dermatán y el polisulfato de pentosan.[2,4] Además, la heparina tiene efecto directo sobre el factor Xa,[5] e inhibe la agregación plaquetar,[6] causa aumento de la permeabilidad vascular y puede provocar trombocitopenia por mecanismos autoinmunes.[7]

La mejor manera de vigilar la acción de la heparina en el laboratorio es mediante el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) o las pruebas relacionadas, como el tiempo de coagulación en sangre activada.[8] La dosificación de heparina plasmática sólo es útil para calcular la dosis requerida de protamina para revertir su acción y no refleja su acción anticoagulante.

Empleo clínico de la heparina

La heparina a dosis bajas ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención de trombosis venosa profunda distal e ileofemoral, así como en algunos pacientes con tromboembolia pulmonar. Su acción es menor cuando ya ocurrió trombosis, ya que su efecto es sobre las primeras etapas de la coagulación. Generalmente se emplean de 5 000 a 10 000 unidades cada 12 horas.[9] A estas dosis no se requiere de exámenes de laboratorio para evaluar su acción, ya que no logra prologarse el TC SA o el TPT.

Estas dosis pueden ser administradas por vía subcutánea o por infusión venosa continua con los mismos resultados[10] y se reducen las posibilidades de complicaciones hemorrágicas. La mayor utilidad de estos esquemas se observa en cirugía abdominal y ginecológica,[11-13] en pacientes convalecientes de infarto agudo del miocardio o en insuficiencia cardiaca congestiva.[14] El valor que tienen en cirugía urológica, de cadera o en las grandes amputaciones es menor, pero pueden emplearse como segunda alternativa; no se recomiendan en neurocirugía. Se ha demostrado que las dosis bajas de heparina combinadas con dehidroergotamina tienen mayor eficacia debido a que incrementan el flujo venoso en las extremidades.[15]

Dosis intermedias. Se emplean en episodios de tromboembolia pulmonar aguda y la dosis varía entre 24 000 y 50 000 unidades por día, administradas con una carga inicial de 5 000 a 10 000 unidades, seguidas de 500 a 1 000 unidades por hora. La dosis se ajusta para llevar el TCSA de 1.5 a 2 veces en control normal. Es recomendable disminuir la dosis después de 2 a 3 días para abatir las complicaciones hemorrágicas y evitar la administración de medicamentos intramusculares. La vía de administración ha sido tema de debate; de acuerdo a algunos trabajos, la infusión endovenosa continua está relacionada con menos complicaciones hemorrágicas.[16,17]

Dosis altas. En algunos pacientes con tromboembolismo pulmonar masivo se han empleado dosis de 80 000 a 120 000 unidades en 24 horas con buenos resultados. Aparentemente, estas dosis mejoran la vasoconstricción que se presenta después del embolismo y se administran en las primeras horas después del diagnóstico, especialmente en pacientes que se encuentran en estado de choque secundario. Se deben disminuir a dosis intermedias al segundo día. No existe acuerdo general en su empleo.[18,19]

Complicaciones

La heparina causa disminución de la AT III y este efecto puede hacer que exista resistencia a la acción de las siguientes dosis. Cuando se suspende la heparina, pasan hasta 2 días para que se restablezcan los valores plasmáticos de AT III; este período representa un riesgo de trombosis facilitada para algunos pacientes, sobre todo si no se administra otro agente antitrombótico. La trombocitopenia ocurre entre un 24 y 30 por ciento de los pacientes que reciben heparina por cualquier vía, aunque estudios recientes indican una frecuencia de 6 por ciento.[20,21] Se ha sugerido que la heparina bovina la produce con más frecuencia (15.6 por ciento) que la porcina (5.8 por ciento) y que generalmente está mediada por inmunidad. Cuando ocurre, se presenta de 6 a 12 días después de iniciada la heparina, aunque en los pacientes que ya la han empleado, puede aparecer en forma temprana. La heparina puede causar osteoporosis sobre todo cuando la dosis ha sido mayor de 20 000 unidades por día por un período mayor de 6 meses.

Contraindicaciones

No se debe administrar heparina en presencia de enfermedades de la coagulación ni en hemorragia cerebral, gastrointestinal, respiratoria o urinaria, ni en úlcera péptica, hipertensión diastólica mayor de 105 mm de mercurio o traumatismos mayores. Son contraindicacio-

nes relativas la osteoporosis postmenopáusica, el tratamiento con antiagregantes plaquetares o con iodo radioactivo y tirotoxicosis, por el riesgo de hemorragia de la glándula. Se debe tener cautela al administrarla en edocarditis infecciosa o infarto agudo del miocardio, por el peligro de hemopericardio, o en casos de embolismo séptico y de vasculitis autoinmune. La heparina se amortigua con protamina; ésta se administra a la misma dosis en miligramos. Habitualmente 1 mg de protamina neutraliza 100 unidades de heparina, pero teniendo en cuenta la vida media de la heparina en el plasma, se administra un 50 por ciento de la dosis de protamina si la heparina fue aplicada 60 minutos antes y el 25 por ciento si se aplicó 2 horas antes. Una sobredosis de protamina puede agravar la hemorragia por su efecto fibrinolítico.

Anticoagulantes orales

Tienen una estructura similar a la de la vitamina K. Su acción se debe a la capacidad que tienen de inhibir el efecto de esta vitamina en la etapa post-ribosómica de la síntesis de los siguientes factores de la coagulación: VII, IX, X, protrombina y proteínas C y S, así como de la osteocalcina. Los coumadínicos, ejemplo de estos fármacos, provocan la síntesis de factores carentes de residuos gamma-carboxi-glutámicos; el resultado es una incompetencia de los factores para reaccionar con los iones de calcio, de tal manera que son antigénicamente detectables pero biológicamente inactivos en el plasma. Su efecto anticoagulante está relacionado con la disminución funcional de los factores y se inicia en las primeras 24 horas por el descenso del factor VII. La caída simultáneamente de los niveles de proteína C produce un estado transitorio de trombosis facilitada que explica algunos de los fenómenos trombóticos que se han presentado en cierto número de pacientes. La anticoagulación completa se logra de 72 a 96 horas después, cuando han disminuido el resto de los factores.

Control por el laboratorio

El mejor método es el tiempo de protrombina de Quick o alguna de sus variantes. Los métodos capilares tienen utilidad en el control de grupos numerosos de pacientes que toman anticoagulantes por tiempo prolongado.[22,23] Se recomienda mantener el TP de 1.5 a 2 veces sobre el control normal. En válvulas protésicas se requiere hasta 2.5 veces. Empleando reactivos a base de tromboplastina de cerebro de conejo, los valores normales son de 10.5 a 12 segundos, pero se deben ajustar a un valor común calibrado a una tromboplastina de referencia, preferentemente de cerebro humano, de acuerdo a las recomendaciones del Comité Internacional para Trombosis y Hemostasis.[24] El Cuadro I muestra los niveles de anticoagulación recomendados y el Cuadro II muestra los valores equivalentes de la tromboplastina de cerebro de conejo a la Relación Internacional Normalizada.

Indicaciones

Los coumadínicos son útiles en la prevención de trombosis y en tratamientos prolongados. Las dosis bajas que llevan el TP a 1.3 veces el control son tan útiles como las dosis bajas de heparina y tienen un riesgo muy bajo de hemorragia. Los niveles por arriba de 2.5 veces no incrementan la protección antitrombótica y están relacionados con un elevado número de complicaciones hemorrágicas. Cuando se ha iniciado la anticoagulación con heparina y se desea prolongar el tratamiento con coumadínicos, es necesario administrar ambos medicamentos por un período de 5 a 6 días, debido al descenso de la proteína C. Este concepto modifica los esquemas convencionales de prescripción simultánea por 2 ó 3 días. Las indicaciones más frecuentes de los coumadínicos son enfermedad valvular cardíaca, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis profunda.[25,26]

Cuadro I

Niveles de anticoagulación recomendados

Nivel R/N*	Condición clínica
2.0 - 2.5	Prevención de trombosis venosa profunda. Cirugía de alto riesgo.
2.0 - 3.0	Tratamiento de trombosis venosa profunda. Embolismo pulmonar. Cirugía de cadera.
3.0 - 4.5	Trombosis venosa recurrente. Embolismo pulmonar. Prótesis valvular. Infarto miocárdico. Oclusión arterial distal. Injertos arteriales.

*Relación Internacional Normalizada.

Cuadro II

Equivalencia en los niveles de anticoagulación

Nivel	R/N*	TCC**
Bajo	2.0 - 3.5	1.3 - 1.7
Medio	3.0 - 4.2	1.6 - 1.9
Alto	3.9 - 5.0	1.8 - 2.1

*Relación Internacional Normalizada
**Tromboplastina de cerebro de conejo.

Interacción medicamentosa

Existen numerosos medicamentos que incrementan o antagonizan la acción de los coumadínicos. Los Cuadros III y IV muestran los más frecuentes. Es necesario informar a los pacientes el riesgo de emplear simultáneamente estos fármacos y tener a la mano una lista de los más frecuentes que pueda ser consultada rápidamente.

Complicaciones

Dentro de los niveles terapéuticos de anticoagulación se puede presentar hemorragia si existe una lesión anatómica subyacente, como miomas uterinos, pólipos intestinales o urinarios, lesiones ulcerativas, etc. En estos casos la hemorragia es limitada, en tanto que en los casos de sobre-anticoagulación, existe hemorragia en diferentes sitios simultáneamente. En casos graves pueden presentarse hematomas retroperitoneales, musculares, subcutáneos, del túnel carpiano y hemartrosis y raras veces hematomas pericárdicos o adrenales. Los pacientes diabéticos pueden presentar hemorragia vítrea o retiniana. Los coumadínicos causan embriopatía por lo que se deben evitar en el primer trimestre del embarazo y

Cuadro III

Factores y drogas que incrementan la acción de los coumadínicos

Hepatopatía	Antibióticos
Congestión hepática	Cimetidina
Cáncer	Anabólicos
Sepsis	Clofibrato
Diarrea	Sulfinpirazona
Hipertiroidismo	Abuso de alcohol
Fiebre	Metildopa
Uremia	Diuréticos
	Tiroxina
	Cimetidina
	Quinidina
	Fenilbutazona

Cuadro IV

Factores y medicamentos que disminuyen la acción de coumadínicos

Hipotiroidismo
Ingesta de vitamina K
Hígado en la dieta
Antiácidos
Anticonceptivos
Colestiramina
Barbitúricos
Sedantes
Antihistamínicos
Griseofulvina
Rifampicina

sustituirlos por heparina.[27] Después de suspender los coumadínicos existe un fenómeno de rebote, con incremento de los factores plasmáticos de coagulación dependientes de vitamina K, que no se ha relacionado con mayor frecuencia de trombosis en esta etapa. En algunas familias existe resistencia congénita a la acción de los anticoagulantes.

Contraindicaciones

Son las mismas que para la heparina.

Reversión de la anticoagulación

La vitamina K a dosis de 0.5 a 10 mg corrige el TP entre 6 y 24 horas después de su administración. Cuando se requiere mayor rapidez, se debe emplear el plasma fresco. Generalmente bastan 3 unidades ó 15 ml por kilo de peso para lograr el efecto inicial.

Utilidad de los anticoagulantes

Enfermedad valvular cardíaca

Los pacientes con lesiones o prótesis valvular del corazón tienen riesgo de émbolos a distancia cuando existe dilatación atrial mayor de 55 mm, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca grave, disfunción ventricular izquierda o trombosis intracavitaria. El restablecimiento del ritmo sinusal después de fibrilación auricular lleva un riesgo elevado. La frecuencia con que se presentan fenómenos embólicos a distancia, varía de acuerdo al tipo de válvula, el tiempo de instalada, la posición y el tipo. En promedio, ocurren entre 0.5 y 2.8 eventos embólicos por cada 100 pacientes por año. El riesgo es mayor cuando se ha presentado un embolismo; la frecuencia de recurrencia ha variado entre el 2 y 25 por ciento en diversos estudios. Las recomendaciones para

Cuadro V

Recomendaciones de anticoagulantes en prótesis cardíacas

MECANICAS:	Warfarín + Dipiridamol 400 mg/día
Intolerancia	Warfarín + Sulfinpirazona 800 mg/día
Hemorragia	Dip 400 mg + Sul 800 mg/día
Embolismo recurrente	Considerar recambio valvular
BIOLOGICAS:	
Ao	Heparina por 10 días Aspirina: 80 mg/día
MItral	Heparina por 10 días seguida de Warfarin por 3 meses y Aspirina 80 mg/día
Dilatación atrial	Warfarin por tiempo prolongado

el empleo de anticoagulantes en enfermedad valvular cardíaca se muestran en el Cuadro V.[28]

Enfermedad isquémica coronaria y cerebral

En diversos estudios no se ha logrado demostrar mayor utilidad al emplear heparina durante la etapa aguda del infarto del miocardio. Sin embargo, los más entusiastas han apoyado su empleo basados en el menor número de muertes o de re-infartos encontrados. Los defensores postulan que los anticoagulantes limitan la trombosis coronaria y por lo tanto el área de infarto y que previenen el re-infarto.[29] Desde hace varios años se abandonó el empleo de anticoagulantes por tiempo prolongado en enfermedad cerebrovascular, por su escasa utilidad.[30]

Trombosis venosa profunda

Los pacientes con trombosis venosa profunda por arriba de las poplíteas tienen un elevado riesgo de desarrollar embolismos pulmonares, por lo que está justificado emplear anticoagulantes por tiempo prolongado. Existe controversia en administrarlos cuando la trombosis está limitada a las venas de las pantorrillas, pero algunos estudios han demostrado que desde ese territorio se puede extender hacia el sistema femoral, con el mismo riesgo de embolia pulmonar, por lo que emplear anticoagulantes en los casos de trombosis de las venas por abajo de las rodillas también parece justificado. La anticoagulación temprana permite la recanalización del sistema venoso y evita el síndrome postflebítico. En estos casos se recomienda administrarlos por un mínimo de 6 meses cuando ha ocurrido embolismo pulmonar y de 12 semanas si sólo ha sido por abajo de las rodillas o se ha resuelto alguna de las situaciones de riesgo elevado, como la inmovilización. Otras aplicaciones de los anticoagulantes son en la profilaxis trombótica en cirugías ortopédicas, urológica, abdominal o en procedimientos quirúrgicos por neoplasias malignas.

Acción y empleo de los antiagregantes plaquetares

Aspirina

Este medicamento acetila e inactiva a la ciclo-oxigenasa plaquetar de manera irreversible,[31] por lo que evita que se genere tromboxano A2. También inactiva a la misma enzima que se encuentra en el endotelio vascular, encargada de generar postaciclina, sólo que lo hace a dosis mayores. En este caso, origina una tendencia a la agregación plaquetar.[32] La inhibición sobre el endotelio no es permanente, ya que sus células sintetizan nueva ciclo-oxigenasa antes de 24 horas. En general, todos los antiinflamatorios no estreñidos tienen el mismo efecto.

La acción de la aspirina está relacionada con la dosis. Aparentemente las dosis de 200 mg por kg de peso pueden ser trombogénicas, según se ha demostrado en animales, pero no se ha observado en pacientes con artritis reumatoide que ingieren dosis similares.[33,34] El efecto antiagregante requiere dosis bajas, de 0.5 a 1 mg por kg por día. Su efecto benéfico en angina inestable posiblemente depende de la desaparición del vasoespasmo causado por el tromboxano A2, además del efecto anti-agregante sobre las plaquetas. La utilidad de la aspirina se ha demostrado en 6 circunstancias clínicas: reduce las complicaciones asociadas a válvulas artificiales, previene el infarto cerebral y la muerte súbita después del primer episodio de isquemia cerebral transitoria entre el 31 y 45 por ciento de los casos, disminuye la trombosis local en fístulas arterio-venosas en pacientes sometidos a hemodiálisis, reduce la frecuencia de infarto y muerte en pacientes con angina inestable, previene el segundo infarto y evita la oclusión de los puentes de revascularización miocárdica.[35-38]

Dipiridamol

Esta droga eleva el AMP cíclico de las plaquetas y causa vasodilatación. Tiene selectividad por disminuir la adherencia de las plaquetas a superficies artificiales al interactuar con el factor de von Willebrand, a la colágena y al endotelio, por lo que su mayor utilidad es evitar la trombosis local en prótesis valvulares cardíacas o vasculares. Se emplea a dosis de 10 mg por kg por día. Su acción se incrementa en presencia de aspirina, por lo que se ha recomendado su combinación.[39,40]

Sulfinpirazona

Inhibe la agregación plaquetar al inactivar a la ciclooxigenasa. Aparentemente es selectiva para evitar la interacción de las plaquetas con colágena y evitar la formación de trombos en el subendotelio. Se ha sugerido cierto efecto benéfico en enfermedad valvular reumática y en enfermedad isquémica coronaria, pero no se ha reportado utilidad en angina inestable.[41,42]

Se ha comunicado el efecto antiagregante sobre las plaquetas de numerosas drogas. Su verdadero valor en la terapéutica antitrombótica se encuentra en etapa de estudio. Entre ellas se incluyen ticlopidine, sulodactil, vitamina E, los bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos, furadantina, clortetraciclina, carbeniciclina, penicilina, etc.[43].

Acción y empleo de los fibrinolíticos

Estreptocinasa

Es una enzima aislada del estreptococo beta hemolítico grupo C de Lancefield. Activa indirectamente al plasminógeno para generar plasmina, la enzima que fragmenta a la fibrina. La estreptocinasa tiene utilidad durante las primeras horas del infarto del miocardio. Cuando se ha comparado con grupos de control se ha encontrado una reducción de la mortalidad. Se ha empleado en forma sistémica o directamente en las arterias coronarias a través de un catéter. En el primer método se presentan complicaciones hemorrágicas hasta en el 11 por ciento de los pacientes, que raramente llegan a ser fatales. La administración intracoronaria logra un mayor número de reperfusión vascular y disminuye las cifras de hemorragia sistémica o cutánea.[44,45]

Activador tisular del plasminógeno

Este nuevo agente tiene claras ventajas sobre el anterior, ya que ha logrado un mayor número de reperfusiones coronarias con menores complicaciones hemorrágicas, por su afinidad específica al trombo formado.[46] Los estudios angiográficos han demostrado una rápida trombolisis, entre 20 y 50 minutos. Debido a que tiene una vida media muy corta, se han presentado reoclusiones coronarias tempranas, sobre todo cuando las dosis son menores y se hace una infusión en menos de 60 minutos. Las infusiones prolongadas evitan la reoclusión y no han producido complicaciones hemorrágicas significativas. Cuando se administra a dosis de 0.25 mg/kg no existen modificaciones del fibrinógeno; sin embargo, a dosis superiores a 0.75 mg/kg causan descenso del fibrinógeno a menos de 0.5 g/l hasta en el 38 por ciento de los pacientes, así como disminución del factor V, la alfa-2-antiplasmina y el plasminógeno.[47,48]

Cada vez se ha ampliado más el número de situaciones clínicas en que se obtiene beneficio con el empleo de fibrinolíticos, como la obstrucciónaguda de válvulas protésicas,[49] tromboembolismo pulmonar extenso,[50] enfermedad oclusiva arterial distal[51] y trombosis neonatal.[52]

Es posible que en los siguientes años se generalice su empleo y adquieran el verdadero valor en el tratamiento de la trombosis.

Referencias

1. ZUCKER, M.B.: *Biological aspects of hemarin action. Heparin and platelet function.* Fed. Proc. 1977; *36:* 47.
2. ROSENBERG, R.D. y DAMUS P.S.: *The purification, and mechanism of action of human antitrombin-heparin cofactor.* J. Biol. Chem. 1973; *249:* 6490.
3. TOLLEFSEN, D.M. y PETSKA, C.A.: *Activation of heparin cofactor II by dermatan sulfate.* J. Biol. Chem. 1983; *258:* 6713.
4. OFOSU, F. y MODI, G.J.: *Heparin sulfate and dermatan inhibit the generation of thrombin activity in plasma by complementary pathways.* Blood. 1984; *64:* 727.
5. OFOSU, F. y BLAJCHMAN, M.A.: *The inhibition of heparin of the intrinsec pathway activation of factor X in the absence of antithrombin III.* Throm. Res. 1980; *20:* 391.
6. KELTON, J.G. y HIRSH, J.: *Bleeding associated with antitrhombotic therapy.* Sem. Hematol. 1980; *17:* 375.
7. KING, D.J. y KELTON, J.G.: *Heparin associated thrombocytopenia.* Ann. Intern. Med. 1984; *100:* 535.
8. BASU, D.A. y GALLUS, A.: *A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time.* N. Eng. J. Med. 1972; *287:* 324.
9. AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Prevention of venous thromboembolism in surgical patients by low dose heparin.* Circulation, 1977; *55:* 423 A.
10. DAYLE, D.J. y TURPIE, G.A.: *Adjusted subcutaneous heparin or continous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis.* Ann. Intern. Med. 1987; *107:* 441.
11. KAKKAR, V.V. y CORRIGAN, T.P.: *Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentric trial.* Lancet. 1975; *2:* 45.
12. LAWRENCE, J.D. y XABREGAS, A.: *Seasonal variation in the incidence of deep thrombosis.* Br. J. Surg, 1977; *64:* 777.
13. BALLARD, R.M. y BRADLEY, P.J.: *Low doses of sub-cutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynecological surgery.* J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 1973; *80:* 469.
14. HIRSH, J. y SALZMAN, E.W.: *Prevention of venous thromboembolism.* En: Colman (ed.): *Hemostasis and thrombosis.* Filadelfia Lippincott, 1982, pág. 986.
15. KAKKAR, V.V. y STAMATAKIS, J.D.: *Prophylaxis for postoperative deep vein thrombosis aynergistic effect of heparin and dihydroergotamine.* JAMA. 1979; *241:* 39.
16. GLAZIER, R.L. y CROWELL, E.D.: *Randomized prospective trial of continuous vs intermitent heparin therapy.* JAMA, 1976; *236:*1365.
17. MANT, M.J. y O'BRIEN, B.D.: *Haemorragyc complication of heparin therapy.* Lancet, 1977; *1:* 1133.
18. BAUER, G.: *Clinical experience of a surgeon in the use of heparin.* Am. J. Cardiol. 1964; *14:* 29.
19. KERNOHAN, R.J. y TODD, C.: *Heparin therapy in thromboembolis disease.* Lancet, 1966; *1:* 621.
20. KELTON, J.G. y LEVINE, M.N.: *Heparin-induced thrombocytopenia.* Sem. Throm. Hemost. 1986; *12:* 59.
21. POWERS, P.J. y CUTHBERT: *Thrombocytopenia found uncommonly during heparin therapy.* JAMA. 1979; *241:* 2396.
22. WESSLER, S. y GITEL, S.N.: *Warfarin: from bedside to bench.* N. Engl. J. Med. 1984: *311:* 645.

23. TANG, L.P. y STARR, H.: *A micromethod prothrombin time for oral anticoagulant control*. Pathol. 1979; *11:* 39.
24. THOMMSON, S. y TOMENSON, J.A.: *the calibration of the second primary International Reference Preparation for thromboplastin*. Throm. Hemost. 1984; *52:* 336.
25. CHESEBRO, J.H. y ADAMS, P.C.: *Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves*. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; *8:* 418.
26. KAKKAR, V.V. y ADAMS, P.C.: *Preventive and therapeutic aproach of venous thromboembolic disease and pulmonar embolism. Can death from pulmonary embolism be prevented?* J. Am. Coll. Cardiol, 1986; *8:* 1468.
27. ITURBE, I. y FONSECA, M.C.: *Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves*. N. Engl. Med. 1986; *315:* 1390.
28. CHESEBRO, J. y FUSTER, V.: *Trial of combined warfarin plus dipiridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement danger of aspirin compared with dipiridamole*. Am. J. Cardiol. 1983; *51:* 1537.
29. TELFORD, A.M. y WILSON, C.: *Trial fo heparin vs atenolol in prevention of myocardial infarction in immediate coronary syndrome*. Lancet. 1981: *1:* 1225.
30. BAKER, R.N. y BROWARD, J.A.: *Anticoagulant therapy in cerebral infarction*. Neurology. 1962; *12:* 823.
31. GENTON, E. y GENT, M.: *Platelet inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease*. N. Engl. J. Med. 1975; *293:* 1174.
32. FITZGERALD, G.A. y OATES, S.A.: *Endogenous biosyntesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man*. J. Clin. Invest. 1983; *71:* 676.
33. BUCHANAN, M.R. y DEJANA, E.: *Enhaced platelet acumulation onto injured carotid arteries in rabbits following aspirin treatment*. J. Clin. Invest. 1981; *67:* 503.
34. LINOS, A. y WORTHINGTON, J.W.: *Effect of aspirin on prevention of coronary and cerebrovascular disease in patients with rheumatoid arthritis*. Mayo Clin. Proc. 1978; *53:* 581.
35. LEWIS, H.D. y DAVIS, J.: *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in man with inestable angina*. N. Engl. J. Med. 1983; *309:* 396.
36. CAIRN, J.A. y GENT, M.: *Aspirin, sulfynpirazone or both in inestable angina. Results of a Canadian multicentic trial*. N. Engl. J. Med. 1985; *313:* 1369.
37. HARTER, H.R. y BURCK, J.W.: *Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin*. N. Engl. J. Med. 1979; *310:* 577.
38. FUSTER, V. y ADAMS P.C.: *Platelet-inhibitor drug's role in coronary astery disease*. Prog. Cardiovasc. Dis. 1987; *29:* 325.
39. HAUSON, S.R. y HARKER, C.A.: *Effects of platelet modifyng drugs on arterial thromboembolism in baboons. Aspirin potentiates the antithrombotic actions of dipiridamole and sulphynpirazone by mechanisms independient of cyclo-oxigenase inhibition*. J. Clin. Invest. 1985; *75:* 1591.
40. KLIMT, C.R. y KNATLEURD, G.: *Persantine-aspirin Reinfarction Study Research Group*. Part II. *Secundary coronary prevention with persantine and aspirin*. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; *7:* 251.
41. *Report from the Anturane Reinfarction Study. Sulphynpirazone in post myocardial infarction*. Lancet. 1982; *1: 237*.
42. HARKER, L.A. y FUSTER, V.: *Pharmacology of platelet inhibitors*. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; *8:* 218.
43. HARKER, L.A. y HARLAN, J.M.: *Effect of sulfinpyrazone on homocysteine induced endothelial injury and arterioesclerosis in baboons*. Cir. Res. 1983; *53:* 731.
44. COWLEY, M.J. y HASTILLO, A.: *Fibrinolitic effects of intracoronary streptokinace. Administration in patients with acute myocardial infarction and coronary insufficiency*. Circulation, 1983; *67:* 1031.
45. VERSTRAETE, M. y COLLEN, D.: *Thrombolytic therapy in the eigthies*. Blood. 1986; *67:* 1529.
46. COLLEN, D. y TOPOL, E.J.: *Coronary thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controled trial*. Circulation. 1984; *70:* 1012.
47. JAFFE, A. y SOBEL: *Thrombolysis with t-PA in acute myocardial infarction*. JAMA. 1980; *265:* 237.
48. COLLEN, D. y BOUNAMEAUX, H.: *Analysis coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of r-TPA in patients with acute myocardial infarction*. Circulation. 1986; *73:* 511.
49. ROUDANT, M.L. y LEDAIN, L.: *Thrombolytic treatment of acute thrombotic obstruction with disk valve prostheses: experience with 26 cases*. Sem. Throm. Hemost. 1987: 201.
50. LUOMANMAKIK y HALHUNEN, P.: *Experience with streptokinace treatment of mayor pulmonary embolism*. Ann. Clin. Res. 1983; *15:* 21.
51. VERHAEGNE, R. y WILMS, G.: *Local low dose thrombolysis in arterial disease of the limbs*. Sem. Throm. Hemost. 1987; *13:* 206.
52. VALAIS, G. y BROVILLETTE, R.: *Neonatal aortic thrombosis: recent experience*. J. Ped. 1986; *109:* 1011.