

Conceptos fisiopatológicos en la constitución y tratamiento de un trombo

Dr. MIGUEL PAVLOVSKY *

Fallas en los sistemas encargados de mantener fluida la sangre y evitar su extravasación (sistemas vascular, fibrinolítico, de la coagulación, plaquetario, de activadores e inhibidores y hemodinámico) pueden romper el equilibrio homeostático y desencadenar en hemorragias o trombosis.

Variables en la arquitectura de un trombo

La trombosis o formación de depósitos intravasculares puede ser extremadamente variable en su composición. De los diversos integrantes de la estructura de un trombo, dos son los elementos con propiedades adhesivas: la fibrina y las plaquetas (1, 2). La relación entre ellas va a dar las características del trombo (3). La concentración de fibrina y plaquetas en el trombo son dependientes del proceso causal, del tipo, y diámetro del vaso afectado y de las condiciones hemodinámicas locales (4). A mayor daño vascular, menor actividad local coagulante, menor diámetro del vaso y mayor velocidad sanguínea, la resultante será una mayor concentración relativa plaquetaria. La inversa se da con el requerimiento de la fibrina (5).

Los dos mecanismos causales básicos en la inducción de un trombo son: a) la activación del sistema de la coagulación llevando a una "coagulopatía trombótica" y b) la alteración de la pared vascular, llevando a una "angiopatía trombótica" (6).

Ejemplos puros de "coagulopatía trombótica" son aquellos secundarios a la

infusión de sustancias tromboplásticas en diversos cuadros ginecológicos (feto muerto y retenido, placenta previa y embolias de líquido amniótico). En ellos, por activación general del sistema de la coagulación se llega a una "coagulación intravascular diseminada" con formación de fibrina como principal componente trombótico, sin localización vascular específica. La fibrina circulante por efecto mecánico se detiene taponando la microcirculación o atrapada en el sistema retículo endotelial llegando a constituir el "síndrome de defibrinación". (7-8-9).

En la "angiopatía trombótica", la formación de trombos es localizada, dependiente de una agresión primaria sobre la pared vascular. El componente principal es la plaqueta. Ejemplos de estos cuadros son la púrpura trombótica trombocitopénica y las trombosis arteriolas como fenómeno angiopático de rechazo de transplantes de órgano. La expresión crónica la constituye la lesión trombótica aterosclerótica arterial (10-11-12).

Entre los dos cuadros citados existen variantes intermedias, cuando el componente causal es capaz concomitantemente de producir injuria vascular y activar la coagulación de la sangre (shock endotóxico) (8).

La velocidad sanguínea es otra condicionante de la arquitectura de un trombo. A mayor velocidad sanguínea en el sitio de formación del trombo, mayor será la participación activa de las plaquetas y más puro (blanco) será el trombo. La inversa o sea, en condiciones de rémora circulatoria, mayor será la participación de la fibrina y más sucio (rojo) será el trombo, por atrapamiento de glóbulos rojos en su estructura (13, 14, 15).

En modelos experimentales en ratas con circulación extracorpórea, se observa

* Jefe Sección Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

que frente a una injuria vascular, se necesita una "buena" circulación para posibilitar la participación activa plaquetaria. A mayor velocidad de circulación sanguínea, mayores serán la adhesión y agregación plaquetaria. Aumentando la velocidad, se llega a un punto en que se detendrá el crecimiento del trombo plaquetario, pues la fuerza dispersiva relativa a la velocidad con que la sangre circula, iguala o supera la fuerza adhesiva de las plaquetas. Para que el trombo siga progresando se necesita reforzar la estructura y esto se consigue con la formación de fibrina. La fuerza cohesiva o adhesiva plaquetaria es limitante en la progresión de un trombo. La fibrina aumenta marcadamente la fuerza cohesiva. La sucesión de masas de plaquetats recubiertas por bandas de fibrina, dan la característica estructura laminada de los trombos arteriales (15-16).

En un sistema con flujo constante, al progresar el trombo y disminuir el calibre del vaso, aumenta progresivamente la velocidad sanguínea y por ende la fuerza dispersiva aplicada sobre la superficie del trombo, dificultando su crecimiento. Si el trombo sigue progresando, se llega a una etapa en que primero el flujo sanguíneo y luego la velocidad sanguínea comienzan a disminuir, aumentando la participación de la fibrina, la que será la que finalmente selle la luz remanente del vaso al llegar a la estasis circulatoria (5-17).

Debido a las diferentes microcondiciones hemodinámicas que se desarrollan a través de un vaso con trombos en formación, la arquitectura global final del trombo, será muy irregular (15).

El poder determinar o preveer la constitución más probable de un trombo, en un vaso determinado, tiene gran importancia para la selección del régimen terapéutico.

Bases terapéuticas

En el tratamiento de la enfermedad tromboembólica existen dos enfoques terapéuticos: uno dirigido a la disolución de un trombo ya formado y el otro tendiente a la prevención del mismo.

La disolución de un trombo y recanalización del vaso obstruido, se puede obtener por:

- a) Extracción quirúrgica del trombo: si la localización y extensión del

trombo y el estado del enfermo lo permiten, en manos experimentadas, es el tratamiento de elección.

- b) Disolución fibrinolítica: el organismo tiene un poderoso sistema lítico; espontáneamente, en condiciones normales, en horas puede lisar extensas concentraciones de fibrina (18). En situaciones patológicas, el sistema fibrinolítico puede estar disminuido o agotado y dificultar o imposibilitar la disolución de un trombo (19, 20). Se puede facilitar la acción fibrinolítica espontánea; evitando la progresión del trombo con terapia antitrombótica (21). La cavidad fibrinolítica espontánea, se puede estimular con ejercicio físico (22, 23), éste a su vez, aumenta el flujo sanguíneo en el área pre-isquémica y de esta forma, incrementa la fuerza dispersiva del torrente sanguíneo aplicado sobre el trombo (24). Terapéuticamente, se puede aumentar la actividad lítica, recurriendo a activadores exógenos fibrinolíticos (25).

Prevención terapéutica tromboembólica

La programación terapéutica para la prevención de un trombo debe ser dependiente del tipo de trombo con riesgo a formarse y de los factores condicionantes (tabla N° 1).

Existe actualmente un importante arsenal terapéutico útil en la prevención y tratamiento de la enfermedad antitrombótica (tabla 2). La selección de drogas a utilizar debe estar basada en el estudio del proceso, en el conocimiento de los factores causales o condicionantes y en la constitución más probable del trombo (26).

El tratamiento antitrombótico puede y debe estar constituido por la combinación de diversos elementos terapéuticos, utilizando el beneficio de diversas drogas con distinto mecanismo de acción, en forma similar a la concepción de los tratamientos actuales combinados anti-neoplásicos (27-28-29).

En la actualidad, conociendo la existencia, el mecanismo de acción, la relación dosis-efecto y las limitaciones de las diversas drogas antitrombóticas disponibles, aumentan enormemente las posibilidades de una buena orientación y éxito terapéutico.

TROMBOSIS - PREVENCION

A — Elementos constituyentes con propiedades adhesivas		Elementos terapéuticos
PLAQUETAS		Antiagregantes plaquetarios Antiadhesivos plaquetarios
FIBRINA		Anticoagulantes Defibrinadores Fibrinolíticos
B — Elementos condicionantes		Elementos terapéuticos
DAÑO VASCULAR	CAUSA Avitaminosis	Acido Ascórbico
	Endócrino-Metabólico	Hormonoterapia Regularización hormonal Uricosúricos Hipoglucemiantes Hipolipemizantes Antihistamínicos Antiadrenérgicos Antikininas
	Físico	Hipotensores Sedantes
	Inmunológico Inflamatorio	Antibióticos Inmunosupresores Antiinflamatorios Antineoplásicos
ESTASIS CIRCULATORIA	Inmovilidad Hemangiomas Aneurismas Hipovolemia Shock	Reactivación circulatoria Corrección de volemia Vendajes compresivos Corrección quirúrgica
ACTIVIDAD PROCOAGULANTE	Trauma tisural Autoagresión inmunológica Hemólisis Bacteriemia Neoplasias	Minimización causal Anticoagulantes

TABLA 1

Mecanismo de acción y limitaciones de Agentes Antitrombóticos

1. Anticoagulantes

a) Heparina: continúa siendo el inhibidor de la formación de fibrina más activo, disponible como medio terapéutico. Es marcadamente efectivo en la inhibición o neutralización de actividad procoagulante (30). En concentraciones entre 0,5 y 5 UI/ml de plasma, in vivo,

puede inducir la agregación plaquetaria y provocar transitorias trombocitopenias, que duran sólo minutos, después de su administración intravenosa (31). Este fenómeno sería secundario a la acción lipolítica y al aumento temporario de ácidos grasos libres, que se obtiene post inyección de heparina (32-33). En megadosis, 50 UI/ml puede inhibir la función plaquetaria (34). Dentro del rango terapéutico usado clínicamente, la heparina,

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO

ANTICOAGULANTE HEPARINA DICUMAROLICOS	ANTIADHESIVO PLAQ. DEXTRAN (40 - 70) P.V. P.
FIBRINOLITICO UROKINASA ESTREPTOKINASA AC. NICOTINICO FENFORMINA ETILESTRANOL	ANTIAGREGANTE PLAQ. ASPIRINA SULFINPIRAZONA INDOMETACINA DIPIRIDAMOL PIRIDINOLCARBAMATO NAFTIDROFURIL
PROTEC. VASCULAR AC. ASCORBICO ANSIOLITICOS	ACTIV. CIRCULATORIA VOLUMEN CIRCULATORIO EJERCICIO

TABLA 2

salvo su fugaz acción inicial trombopenizante, no actúa sobre las plaquetas o sea, su importancia se concentra en la prevención de la formación de fibrina (30).

La concentración a utilizar debe variar de acuerdo al cuadro con riesgo trombótico que se desea controlar y la cantidad de sustancia procoagulante liberada por cada proceso:

— En cirugía menor, con moderado pasaje de sustancias tisurales procoagu-

lantes a la sangre, el requerimiento preventivo de la heparina es muy bajo (microdosis: 5.000 U, subcutáneas cada 12 horas) (35).

— En cirugía mayor (Ej. reemplazo de cadera): la actividad procoagulante liberada es mayor y se debe aumentar la dosis de heparina (5.000 U.I. subcutáneas cada 6-8 horas) para prevenir efectivamente la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) (36).

— En cuadros con pasaje de sustancias tromboplásticas en cantidades importantes (politraumatismos, mordeduras de víboras, hemólisis masiva, embolia de líquido amniótico, etc.) el requerimiento de la heparina para evitar la activación de la coagulación y formación de fibrina, aumenta considerablemente (20.000 a 50.000 U.I. intravenosa por día) (8-27).

— En trombos arteriales y especialmente en la microcirculación donde los trombos son preferentemente plaquetarios, experimentalmente, se ha observado que se deben emplear dosis muy altas de heparina (50.000 a 100.000 U.I. intravenosa por día) (37). Con estas dosis se prolonga marcadamente el Tiempo de

Profilaxis con Heparina*

ESTUDIO	Control		Tratados	
	Nº	TVP	Nº	TVP
KAKKAR y col (1971)	27	26 %	26	4 %
WILLIAMS (1971)	29	41 %	27	15 %
KAKKAR y col. (1972)	39	42 %	39	8 %
NICOLAIDES y col. (1972)	122	24 %	122	0.8 %
GALLUS y col. (1973)	118	16 %	108	2 %
	Nº	EPM+	Nº	EPM+
KAKKAR y col. (1975)	1.020	7 %	1035	1 %

TABLA 3

Trombosis Venosa Profunda (TVP)

Muertes por Embolismo Pulmonar masivo (EPM+)

* Cirugía General

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

PROFILAXIS CON HEPARINA

ESTUDIO	Heparina u. i./d	Control	Hepar.
KAKKAR y col (1972)	10.000	38 %	26 %
GALLUS y col. (1973)	15.000	48 %	15 %

Reemplazo de cadera

TABLA 4

Coagulación ($2 > 12$ horas), lo que permite contrarrestar la actividad antiheparina plaquetaria (Factor Plaquetario 4) (38) e impedir la formación de las bandas de fibrina que refuerzan los trombos plaquetarios y permiten su crecimiento (16).

b) Dicumarólicos: Su efectividad como inhibidores de la formación de trombina es más limitada que la de la heparina, pero su vía de administración (oral) la hace útil para tratamiento anticoagulantes prolongados (39). A pesar de poder controlarse con métodos relativamente sencillos, existen severas dificultades "técnicas" para su control de laboratorio (40-41). En estudios cooperativos internacionales, entre laboratorios renombrados, utilizando los mismos controles y reactivos, se han encontrado diferencias entre ellos de más del 30 % de Concentración de Protrombina (43). Estas discrepancias aumentan aún más entre laboratorios de rutina nacionales, carentes de patrones estándar y con variadas divergencias entre las tromboplastinas comerciales (43-44).

Existen importantes esfuerzos internacionales * tendientes a facilitar los medios para estandarizar las técnicas y uniformar los resultados (42-45).

La efectividad de esta droga está directamente relacionada con el nivel de depresión de los factores protrombínicos que se obtienen. El rango terapéuti-

co útil, en que se obtiene una significativa inhibición de la formación de fibrina, está conectado con el rango con riesgo hemorrágico (39). De allí lo imprescindible de contar con uniformidad y reproductibilidad de los controles para llevar con efectividad y escaso riesgo esta terapéutica (41-44).

En síntesis, son drogas muy útiles mientras se las maneje dentro del rango "útil". La multitud de fracasos y altos riesgos hemorrágicos publicados, se deben en gran parte a fallas en el manejo y ubicación del correcto rango terapéutico (39).

Las asociaciones que se han comenzado a emplear recientemente entre dicumarólicos y antiagregantes plaquetarios, parecen potenciar la actividad antitrombótica pero aumentan el riesgo hemorrágico, por lo que se necesitan extremar la rigurosidad en los controles (47-48).

2. Anti-Paquetarios

a) Antiadhesivos plaquetarios: en este grupo, se encuentran el Dextran 40 y 70 y la Polivinil Pirrolidona (PVP), ambos compuestos macromoleculares. Estas drogas se asocian a la membrana plaquetaria e interfieren con la fuerza de unión de plaqueta a plaqueta, o sea que, disminuyen la fuerza de cohesión, pero no intervienen en los mecanismo de agregación (5-49). Por ello, su efectividad es comprobable en pruebas de función plaquetaria, donde actúa la fuerza dispersiva del flujo sanguíneo, como son el Tiempo de Sangría y la prueba de Adhesividad Plaquetaria, en columnas de perlas de vidrio, y no se evidencia mayormente en las pruebas de Agregación Plaquetaria por método turbidimé-

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Profilaxis: Comparación de Drogas*

ESTUDIO	DROGA	Nº	T. V. P.
VROONHOVEN (1974)	DICUMAROL	50	18%
	HEPARINA	50	2%
MULTICENTRICO (1974)	CONTROL	130	37%
	DEXTRAN 70	126	31%
	HEPARINA	126	12%
DECHAVANNE Y COL. (1974)	CONTROL	20	60%
	AAS + DIPIR.	20	50%
	HEPARINA	20	5%
Cirugía general			

TABLA 5

*— International Study Group for Anticoagulant Control.

— National Reference Laboratory for Anticoagulant Control Reagents.

World Health Organization. Collaborating Centre for Anticoagulant Control Reagents.

— Expert Panel on Oral Anticoagulant Control. International Committee for Standardization in Hematology.

trico, in vitro (50). Son los agentes antiplaquetarios disponibles más activos actualmente; sus limitaciones son la vía de administración y la expansión de volumen que producen, que en ciertas condiciones, no es aconsejable (46).

Como inhibidor plaquetario, el Dextran 70 es más activo que el Dextran 40 pero el PVP, es más activo que ambos. Este último, extensamente usado en la Segunda Guerra Mundial, fue retirado de mercado en muchos países, pues se le ha descrito una acción estimulante carcinogénica en cultivos celulares in vitro.

b) Antiagregantes plaquetarios: la participación activa y primordial de las plaquetas en trombos arteriales, ha justificado una intensa búsqueda de elementos terapéuticos con actividad antiagregante plaquetaria (51). Se han descrito cientos de drogas con actividad antiagregante plaquetaria "in vitro", con promisoriedad potencial para su uso humano como agentes antitrombóticos. Las más estudiadas figuran en la tabla 2 (51). Estos agentes responden en forma distinta a las diversas pruebas que se cuentan para medir función plaquetaria (52): Tiempo de Sangría, Agregación Plaquetaria primaria y secundaria, liberación plaquetaria y sobrevida plaquetaria (52).

Es aún incierta la utilidad de estos tests para predecir efectividad antitrombótica. La aspirina es el más activo inhibidor de la agregación plaquetaria secundaria utilizado terapéuticamente (49). Inhibe marcadamente el fenómeno de liberación y llega a prolongar discretamente el Tiempo de Sangría, pero no parece prolongar la sobrevida plaquetaria (52). En contraste, drogas como Sulfinpirazona, Atromid o Dipiridamol con pobre o ninguna acción en dosis terapéuticas sobre la agregación plaquetaria in vitro, sobre el fenómeno de liberación y sobre el Tiempo de Sangría, son efectivas para prolongar y normalizar la sobrevida plaquetaria acortada en diversas patologías arteriales y en pacientes con reemplazos de válvulas cardíacas (52). Se ha sugerido, que este efecto no se logra solamente a través de una acción sobre la plaqueta, sino también a través de una acción sobre la pared vascular alterada (53).

El agente antiagregante plaquetario ideal, sería aquella droga que indujera la falta de acción plaquetaria observada

en la Tromboastenia de Glanzman con inhibición completa de la agregación plaquetaria primaria y secundaria (54). En este proceso, el Tiempo de Sangría está marcadamente prolongado por imposibilidad de formar un tapón hemostático (54). Esta droga ideal, todavía no se ha obtenido.

La aspirina sólo inhibe la agregación plaquetaria secundaria (no modifica la agregación plaquetaria primaria), o sea interfiere pero no impide la formación de masas de agregados plaquetarios tanto in vitro como in vivo.

Valorando la información actual, la selección terapéutica más efectiva, sería la combinación de drogas como la aspirina y la Sulfinpirazona con mecanismos de acción inhibitoria sobre función plaquetaria diferente, aspirando a complementar el campo de acción de ambas drogas y potenciar sus efectos inhibitorios. Varias de las drogas con actividad antiagregante plaquetaria, son concomitantemente antiinflamatorias (antihistamínicas y antikininas) con efecto beneficioso sobre la pared vascular.

3. Desfibrinadores

Existen sustancias derivadas originalmente de venenos de serpientes (*Agkistrodon rhodostoma*) que producen un fraccionamiento del fibrinógeno, convirtiendo la sangre en incoagulable con escasa tendencia hemorrágica y sin consecuencias tóxicas (55). Fracciones purificadas de estas sustancias han sido ensayadas experimentalmente (Arvin - Ancrod) como antitrombóticos (56-57). Su acción es temporaria y parcialmente refractaria. Su indicación se limita a casos agudos y por el momento no ha demostrado ninguna ventaja sobre la heparina, previendo que va a ser difícil su incorporación general en la terapéutica antitrombótica.

4. Fibrinolíticos

Los activadores del plasminógeno Estreptokinasa y Urokinasa, son las drogas fibrinolíticas más activas y con las que más experiencia se tiene en uso humano.

La condición patológica ideal para una terapia fibrinolítica activa inducida por activadores exógenos como la Estreptokinasa y Urokinasa, la constituyen los trombos frescos, ricos en fibrina en vasos de flujo alto y sin lesión de pared vascu-

lar adyacente. Esta situación se da en la embolia pulmonar (58).

En Instituciones aisladas o en forma de ensayos multicéntricos, se han ensayado la Estreptokinasa y la Urokinasa, solas o combinadas con otras drogas, como agentes trombolíticos (58). La única indicación clara que ha surgido sobre la efectividad de la terapéutica con estos fibrinolíticos, es la embolia pulmonar (59). En el grupo de pacientes con embolias masivas, es donde mejor se evidencian las ventajas del tratamiento trombolítico sobre la heparina (60). En los enfermos tratados con trombolíticos, las modificaciones más tempranas y significativas, se observan en los parámetros hemodinámicos (Presión de arteria pulmonar, sistólica y diastólica derecha y resistencia pulmonar total) y en las angiografías (60). En pacientes con embolia pulmonar masiva, en shock, al comienzo del tratamiento, se observa una mejoría en los estudios angiográficos ocho veces mayor en los pacientes tratados con Urokinasa que en los pacientes que recibieron heparina (60). Estas observaciones en las primeras 24-48 horas después de comenzado el tratamiento, demostraron una más rápida actividad resolutive lítica en los grupos tratados con Estreptokinasa o Urokinasa. Pero las diferencias angiográficas y de scanning de pulmón disminuían después de las 24 horas, para hacerse no significativas a los 14 días, indicando que la disolución espontánea en el grupo tratado con heparina, a pesar de ser menor inicialmente, a la larga, es igual.

Debido a la mayor velocidad de resolución de las embolias pulmonares masivas por los agentes trombolíticos, existe una menor mortalidad inicial por el trombo en este grupo que en el tratado con la heparina. Pero la mortalidad global, al final del año, era similar en ambos grupos (60).

Existe una mayor incidencia de cuadros hemorrágicos en pacientes tratados con Urokinasa-Estreptokinasa que en pacientes con heparina. No parece haber diferencias en efectividad entre Urokinasa y Estreptokinasa (58). La Urokinasa tiene la ventaja sobre la Estreptokinasa que es poco antigénica, pero su preparación es muy costosa por lo que es improbable que tenga difusión comercial. Se está trabajando actualmente en la preparación de Urokinasa derivada de cul-

tivos celulares, lo que podría disminuir significativamente los costos (60).

La trombosis de la vena central de la retina es otra patología donde la terapéutica fibrinolítica puede ser una medida terapéutica preferencial (61).

5. Protectores vasculares

En nuestra población especialmente en personas mayores de 50 años, existe un porcentaje elevado con deficiencias importantes de Vitamina C (62). La causa de la avitaminosis se debería a una modalidad dietética con escasos compuestos ricos en Vitamina C (citrus, tomates, etc.) y por la costumbre de preservar congelados ciertos elementos fuente de Vitamina C y de hervir otros, previo a su ingestión. Ambas medidas (congelación y hervor) hacen perder Vitamina C.

La hipovitaminosis C, que se observa con frecuencia en enfermedades vasculares, hace presumir que las fallas en la constitución del endotelio vascular pueden ayudar a condicionar situaciones trombogénicas. Por otro lado, la fragilidad vascular secundaria a hipovitaminosis C, puede aumentar marcadamente la incidencia de cuadros hemorrágicos en pacientes tratados con anticoagulantes.

Estos hechos indican la necesidad en todo enfermo sometido a tratamiento anticoagulante de estudiar el nivel de Vitamina C y en el caso de estar disminuido, incorporar un suplemento de Vitamina C al tratamiento antitrombótico (26).

AVANCES RECIENTES EN LA TERAPIA ANTITROMBOTICA

1. Prevención de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

La incidencia de TVP es una frecuente complicación post-operatoria: aumenta a medida que aumenta la magnitud del acto operatorio y el daño tisular con pasaje de actividad trombotoplastica circulante a la sangre (63). La incorporación de técnicas más delicadas para detectar la TVP como los métodos isotópicos con fibrinógeno marcado y la flebografía, han demostrado la presencia de TVP en post-operatorios, entre el 25 y 60 % de los pacientes, dependiendo del tipo de operación (46); más del 50 % de estos casos son asintomáticos (64). Por lo menos el 50 % de los casos de embolia

pulmonar fatal provienen de trombos venosos clínicamente asintomáticos (46).

La TVP post-operatoria parece ser la consecuencia de dos mecanismos: presencia de actividad procoagulante y estasis venosa. En consecuencia, la terapéutica para su prevención debería estar orientada hacia la neutralización de la actividad procoagulante y a la corrección de la estasis venosa.

a) Bajas dosis de heparina: La heparina en minidosis (5.000 U.I. subcutánea cada 8-12 horas) ha demostrado ser muy efectiva en la neutralización de la actividad procoagulante e inhibición de la trombosis (tabla 3). Estas dosis son insuficientes para alterar el Tiempo de Coagulación y no aumentan la incidencia del sangrado intra y post-operatorio (65, 67, 68, 69, 70). Su acción sería a través de la potenciación de un inhibidor natural de la coagulación antiFactor X (66). La concentración de heparina a utilizar, varía con la concentración de procoagulantes presentes, o sea la magnitud del acto operatorio; dosis de 5.000 U.I. cada 12 horas pueden ser suficientes para prevenir TVP en cirugía menor, pero insuficiente en reemplazos de cadera, donde ligeros aumentos de dosis, pueden resultar significativamente más efectivos (Tabla 4) (36, 64).

La utilización preventiva general de minidosis de heparina en todo acto operatorio, parece constituir un real avance en la prevención de TVP y embolia pulmonar. Es una técnica sencilla y que no requiere controles de laboratorio. Su efectividad está suficientemente evaluada por muchos estudios como para justificar una aplicación general (70) y ha demostrado ser más efectiva en estudios comparativos que otros medios antitrombóticos (tabla 5).

b) Antiagregantes plaquetarios: La actividad de los antiagregantes plaquetarios es controversial, como prevención de TVP. Algunos trabajos preconizan su efectividad (71, 72), pero la mayor parte de recientes publicaciones muestran fracasos en la prevención de TVP post-operatoria (73, 74, 75). Estos últimos resultados están de acuerdo con la constitución del trombo en la TVP, donde las plaquetas parecen desempeñar un rol secundario (12).

c) Dextran: El Dextran 70 se ha mostrado efectivo en reducir la incidencia de

TVP post-operatorias (76). Pero su grado de efectividad es menor al de la heparina (77). Su mecanismo de acción parece ser múltiple: inhibición de la adhesividad plaquetaria (50), interferencia con la estructura del coágulo de fibrina (78) aumento de flujo sanguíneo por su propiedad de expandir el volumen (76).

d) Medidas físicas: Controlar la estasis venosa, ha sido otra de las orientaciones terapéuticas en la prevención de TVP. Varios métodos se han empleado en forma preventiva con grado variable de éxito (46). La movilización precoz y las medias elásticas han sido descriptos como medios profilácticos útiles (79). Más recientemente se han reportado fracasos con respecto a la prevención de la TVP por medias elásticas (80). La compresión intermitente del muslo intra y post-operatorio, parece reducir en mayor grado de estasis venoso y por esa vía ser tan efectivo como la heparina para reducir la incidencia de TVP (81).

2. Prevención de enfermedad tromboembólica en situaciones de alto flujo (reemplazos de válvulas cardíacas, shunt arterio-venoso, enfermedad isquémica transitoria cerebral, prótesis vasculares)

En estos procesos, hay activa participación de los dos elementos adherentes al trombo: plaquetas y fibrina. Las plaquetas son el elemento primario y masa básica del trombo y la fibrina el refuerzo de esta estructura.

La orientación actual en el tratamiento de estos procesos es hacia la combinación de drogas con acción inhibitoria sobre función plaquetaria buscando potenciación de efectos (82, 83) y a la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios (47, 48). Esta combinación es la que desde el punto de vista fisiopatológico presenta más posibilidades de éxito (26, 84).

3. Infarto de miocardio

La relación entre trombosis coronaria e infarto de miocardio se mantiene altamente controversial (85). Los anticoagulantes parecen ser más indicados para prevenir las complicaciones trombóticas venosas post-infarto que influenciar el infarto mismo (39). Actualmente se están realizando cuatro grandes estudios con-

troles (dos en Estados Unidos, uno en Canadá y uno en Francia) para determinar la efectividad de drogas inhibitoras plaquetarias sobre la incidencia de reinfarctos y angina de pecho.

Síntesis

1. La trombosis venosa está constituida por un trombo-coágulo básicamente fibrinoso. Los anticoagulantes orales y la heparina, esta última aun. en minidosis, se han mostrado particularmente efectiva para su prevención.
2. La trombosis de la microcirculación, cuando está comprometida inicialmente la pared del vaso, está constituida por trombos exclusivamente o primordialmente plaquetarios. Existe evidencia que los antiplaquetarios, son más efectivos que los anticoagulantes para su prevención.
3. La trombosis arterial (coronaria, carótida, renales, etc.), presentan una participación estructural mixta de plaquetas y fibrina. La combinación terapéutica con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, sería la indicación selectiva.
4. No se ha descripto aún "la droga" con posibilidades de aplicación terapéutica que inhiba completamente todas las funciones plaquetarias. Esto se compensa actualmente, combinando drogas con distintos mecanismos de acción inhibitoria plaquetaria, buscando complementar o potenciar sus efectos.
5. La prevención o tratamiento de los fenómenos causales trombóticos, puede ser tan efectivo como las drogas antiagregantes o antiagregantes plaquetarias en la prevención del trombo (ej.: en la TVP: la corrección del estasis en miembros inferiores; en trombosis arterial por injuria vascular: la prevención o minimización del daño vascular con inmunosupresores, antiinflamatorios, o bloqueadores adrenérgicos).
6. Varios de los antiagregantes plaquetarios poseen acción antiinflamatoria y su efectividad antitrombótica se vería potenciada por la suma de estas dos acciones.

7. La lesión trombótica aterosclerótica es un proceso vital con simultáneas reabsorciones y depósitos. Un tratamiento antitrombótico combinado puede frenar los depósitos trombóticos y si se obtiene una adecuada actividad fibrinolítica endógena, es de esperar una disolución y recanalización lítica progresiva.
8. Las asociaciones terapéuticas paralelamente que aumentan la afectividad antitrombótica, aumentan los riesgos hemorrágicos.
9. Son factores de aumento del riesgo hemorrágico, en el tratamiento antitrombótico, temperamentos o situaciones estresantes e hipovitaminosis C. Existe razonable evidencia que indica que suplementos con Vitamina C y sedantes reducen los riesgos hemorrágicos.
10. El tratamiento antitrombótico, debe ser programado globalmente contemplando todos los aspectos y causales de la constitución del trombo, considerando el tipo y localización del trombo a prevenir o disolver y ajustando la intensidad del tratamiento a su requerimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Mustard, J. F.; Packham, M.A. and Rowsell, Jorgensen, L.: *The role of platelets in thrombosis and atherosclerosis*. *Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl.*, 26: 261, 1967.
2. Brinkhous, K. M.: *Basic mechanisms of cell adhesion and platelet thrombus formation*. *Fed. Proceed.*, 26: 84, 1967.
3. Wiener, J. and Spiro, D.: *Electron microscope studies in experimental Thrombosis*. *Exp. and Molec. Pathol.*, 1: 554, 1962.
4. Pavlovsky, M.; Yipintsoi, T. and Didisheim, P.: *Factors affecting arterial thrombogenesis (abstr.)*. *Clin. Res.*, 19: 332, 1971.
5. Didisheim, P.; Pavlovsky, M. and Kobayashi, I.: *Factors affecting hemostatic plug formation in an extracorporeal model*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 201: 307, 1972.
6. Pavlovsky, M.: *Trombosis: mecanismo y su tratamiento*. *El Día Médico*, Buenos Aires, 46: 41, 1974.
7. Owen, C. A.: *Hipercoagulability and Thrombosis*. *Mayo Clinic Proceed.*, 40: 830, 1965.
8. Mc Kay, D. G.: *Disseminated intravascular coagulation. On intermediary mechanism of disease*. Ed. by Marper & Row Publ., 1965.
9. Pavlovsky, M.: *Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada: su diagnóstico*. *Reseñas de Diagnóstico*, Vol. 5, Nº 19, 1972.
10. Sawyer, P. N. et al.: *Studies on the biophysics of intravascular thrombi*. *Amer. J. Surg.*, 114: 42, 1967.

11. Deykin, D.: Thrombogenesis. *New Eng. J. Med.*, 276: 622, 1967.
12. Mustard, J. F.: Hemostasis and Thrombosis. *Seminars Hemat.*, 5: 91, 1968.
13. Casley-Smith, J. R. et al.: Electron microscopical observations on the organization of artificial thrombi in the rabbit pulmonary artery. *Brit. J. Exp. Path.*, 48: 501, 1967.
14. Pavlovsky, M.; Didisheim, P. and Brown, A. L.: Method for studying kinetics of platelet thrombus growth and dissolution (abstr.). *Ann. Amer. Soc. of Hematol.*, San Juan, Puerto Rico, 1970.
15. Jorgensen, L.: Experimental platelet and coagulation thrombi. A histological study of arterial and venous thrombi of varying age in untreated heparinized rabbits. *Acta Path. Microb. Scand.*, 62: 189, 1964.
16. Pavlovsky, M. y Didisheim, P.: Evaluación de las fuerzas que intervienen en la formación del trombo. *Medicina (Buenos Aires)*, 31: 490, 1971.
17. Mustard, J. F.; Murphy, E. A.; Rowsell, H. C. and Downie, H. C.: Factors influencing thrombus formation in vivo. *Am. J. Med.*, 33: 621, 1962.
18. Astrup, T.: The relation between formation and lysis of fibrin in the body. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 80: 71, 1966.
19. Brakman, P.; Mohler, E. R. and Astrup, T.: A group of patients with impaired plasma fibrinolytic system and selective inhibition of tissue activator induced fibrinolysis. *Scand. J. Haemat.*, 3: 389, 1966.
20. Conigan, J. J.: Studies of the coagulation and fibrinolytic system in autoimmune disease. *Amer. J. Dis. Child.*, 120: 324, 1970.
21. Douglas, A. S. and Ogston, D.: Anticoagulant and Thrombolytic therapy. *Clinics in Haemat.*, 2: 175, 1973.
22. Cash, J. D. and Mc Gill, R. C.: Fibrinolytic response to moderate exercise in young male diabetics and non-diabetics. *J. Clin. Path.*, 22: 32, 1969.
23. Cohen, R. J.; Epstein, S. E.; Cohen, L. S. and Dennis, L. H.: Alterations of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta adrenergic receptor stimulations. *Lancet*, 7581: 1264, 1968.
24. Fox, S. M.; Naughton, J. P. and Gorman, P. A.: Physical activity and cardiovascular health. I. Potential for prevention of coronary heart disease and possible mechanisms. *Modern Concepts of Cardio. Dis.*, 41: 17, 1972.
25. Verstraete, M.; Vermylen, J. and Donati, M. B.: The effect of streptokinase infusion on chronic arterial occlusions and stenoses. *Ann. Int. Med.*, 74: 377, 1971.
26. Pavlovsky, M.: Bases fisiopatológicas del tratamiento de la enfermedad tromboembólica. *Rev. Med. Uruguay*, 2: 70, 1975.
27. Rodríguez, H.; Burbinski, B.; Naser, M.; Menéndez, O.; Pavlovsky, M.; Anello, V. y Bonacossa, A.: Tratamiento antitrombótico polivalente de la coagulación intravascular diseminada en el lactante. *Proc. XIV. Congr. Int. de Pediatría, Buenos Aires*, pág. 13, 1974.
28. Altman, R.; Rouvier, J.; Taboada, S. y Mosquera, G.: Acción del ácido acetilsalicílico y del piridínol carbamato sobre la agregación plaquetaria. *Sangre*, 19: 385, 1974.
29. Hart, H. Ch.; de Vries, L. J. and Wisse Smith, J. W.: Prevention of deepvenous thrombosis after acute myocardial infarction comparison of effectiveness of ASA, Dipyridamole + ASA and Phenprocoumon (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 494, París, 1975.
30. Koller, F.: The physiological function of heparin. *Thrombos, Diathes. Haemorrh.*, 33: 17, 1975.
31. Fidar, E. and Jaques, L. B.: The effect of commercial heparin on the platelet count. *J. Lab. Clin. Med.*, 33: 1411, 1948.
32. Pavlovsky, M.; Depaoli, J. R.; Bengolea, A. and Pavlovsky, A.: Heparin induced platelet aggregation "in vivo" (abstr.). *Proceed XII Congr. Intern. Soc. Hematol. New York*, pág. 209, 1968.
33. Nordoy, A.; Stromi, E. and Bernsten, H.: Effect of high plasma FFA induced by heparin during alimentary hyperlipaemia on platelets. *Thrombosis Rec. 4 Suppl.*, 1: 71, 1974.
34. Zucker, M. B.: Effect of heparin on platelet function. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 33: 63, 1975.
35. O'Brien, J. R.: The mechanism of venous thrombosis anticoagulants, aspirin and heparin. *Modern Concepts of Cardio. Dis.*, 42: 11, 1973.
36. Galus, A. S.; Hirsh, J.; Tuttle, R. V. et al.: Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 288: 545, 1973.
37. Javlovsky, M. and Didisheim, P.: Antithrombotic mechanism of heparin (abstr.). *Circulation*, 43, Suppl., 2: 210, 1971.
38. Lüscher, E. F. and Käser-Glanzmann, R.: Platelet heparin-neutralizing factor (Platelet Factor 4). *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 33: 66, 1975.
39. Wright, I. S.: Anticoagulant therapy practical management. *Amer. Heart J.*, 77: 280, 1969.
40. Astrup, T.: Problems in the control of anticoagulant therapy. Ed. E. S. Nicol et col. Grune & Stratton, pag. 365, 1965.
41. Segura, E.; Paladino, C.; Pavlovsky, M. y Albertal, J.: Efectividad y complicaciones del tratamiento anticoagulante luego de la cirugía cardíaca. *Rev. Arg. Cardiol.*, 42: 323, 1974.
42. Leck, J.; Thompson, J. M. and Poller, L.: Quality control trials in the National Reference thromboplastin scheme. *Brit. J. Haemat.*, 25: 453, 1973.
43. Martínez Canaveri, A. A.; Alonso, B.; Touceda, M.; Pavlovsky, M. and Bergna, L. J.: Quick-Time standarization (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haemat.*, pág. 162, París, 1975.
44. Altman, R. y Rouvier, J.: Utilización de las pruebas de hemostasia para el control de la terapia antitrombótica. *Técnicas de Hemostasia y Trombosis*. Ed. Grupo CLOHT., 2-5, 1975.
45. Schmidt, R. H.: ICSH - ISTH International Anticoagulant Control Study. I. Background and Co-ordination (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Thromb. Haemat.*, pág. 160, París, 1975.
46. Clagett, G. P. and Salzman, E. W.: Prevention of venous Thromboembolism. *Progr. Cardio. Dis.*, 17: 345, 1975.
47. Dale, J.; Mytise, E.; Storstein, O. and Stormorken, H.: Arterial Thromboembolism and prosthetic heart valves. Effects of acetylsalicylic acid (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 290, París, 1975.
48. Pineo, G.; Kaegi, A.; Hirsh, J.; Gent, M. and Moore, S.: Antithrombotic effect of Sulfinpyrazone in arterio-venous shunt. (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 440, París, 1975.
49. Didisheim, P.; Pavlovsky, M. and Kobayashi, I.: Drugs and prevention of Thrombosis in shunts. Platelets, Drugs and Thrombosis. *Symp. Hamilton*, pág. 138. Ed. Karger, Basel, 1975.

50. Cromberg, S.; Robertson, B.; Nilsson, I. M. et al.: Suppressive effect of dextran of platelet adhesiveness. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 16: 384, 1966.
51. Mc Nicol, G. P.; Mitchell, J. R. R.; Reuter, W.; Van de Loo, J. and Born, G. V. R.: Platelets in Thrombosis, their clinical significance and the evaluation of potential drugs. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 31: 379, 1974.
52. Buchanan, M. and Hirsh, J.: Comparison of in vivo and in vitro effects of platelet function suppressing drugs (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 182, París, 1975.
53. Fuster, V.: Inhibidores plaquetarios en la enfermedad tromboembólica. I Reun. Grupo Coop. Latin. de Hemostasis, pág. 94, México, 1975.
54. Larrieu, M. J.; Caen, J.; Lelong, J. C. y Bertard, J.: Maladie de Glanzmann. Etude Clinique, biologique et pathogénique. A propos de cinq observations. *Nov. Rev. Franc. Hemat.*, 1: 662, 1961.
55. Chan, K. E.; Rizza, C. R. and Henderson, M. P.: A study of the coagulant properties of Malayan pit-viper venom. *Brit. J. Haemat.*, 11: 646, 1965.
56. Singh, M. P.; Pitney, W. R. and Melrose, D. G.: Further experience in the use of Ancrod (Arvin) to prevent thrombosis on prosthetic heart valves. *Thorax*, 26: 167, 1971.
57. Haimov, M. et al.: Prevention of acute experimental arterial thrombosis by defibrination. *Vasc. Surg.*, 7: 206, 1973.
58. Genton, E. and Hirsh, J.: Observations in Anticoagulant and thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Progr. Cardio. Dis.*, 17: 335, 1975.
59. A National Cooperative Study: The urokinase/pulmonary embolism trial. *Circulation* 47: Suppl., II, 1973.
60. Bell, W. R.: The urokinase-streptokinase pulmonary emboly trial. Phase II, results. A National Cooperative Study (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 50, París, 1975.
61. Pettit, J. E.; Kohner, E. M.; Bulpit, C. J. and Hamilton, A. M.: Fibrinolytic therapy in central retinal occlusion. *Proceed. V. Congr. Int. Soc. Throm. Haem*, pág. 240, París, 1975.
62. Martínez Canaveri, A. y Oyarzábal, A. I.: Determinación de Vitamina C (ácido ascórbico) en sangre. Método de Tillman (2-6 Diclorofenol indofenol). *Técnicas de Hemostasia y Trombosis*. Ed. Grupo CLOHT, VIII/18ª, 1975.
63. Le Quesne, L. P.: Current concepts: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1292, 1974.
64. Kakkar, V. V.; Flanc, C.; Howe, C. T. et al.: Natural history of post-operative deep vein thrombosis. *Lancet*, 2: 230, 1969.
65. Kakkar, V. V. and Comigan, T. P.: Low dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 488, París, 1975.
66. Yin, E. T.; Wessler, S. and Stoll, P. J.: Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. *J. Biol. Chem.*, 246: 3703, 1971.
67. Williams, H. T.: Prevention of post-operative deep vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin. *Lancet*, 2: 950, 1971.
68. Nicolaidis, A. N.; Dupont, P. A.; Desai, S. et al.: Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet*, 2: 890, 1972.
69. Flanc, C.; Kakkar, V. V. and Clarke, M. B.: The detection of venous thrombosis of the legs using I²⁵-I-labelled fibrinogen. *Br. J. Surg.*, 55: 742, 1968.
70. Kakkar, V. V. and Corrigan, T. P.: Addendum to Salzman Paper: Efficacy of low dose heparin prophylaxis. *Progr. Cardio. Dis.*, 17: 367, 1975.
71. Saizman, E. W.; Harris, W. H. and De Sanctis, R. W.: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *N. Engl. J. Med.*, 284: 1287, 1971.
72. Zekert, F.; Kohn, P. and Vormittag, E.: Prophylaxis of thromboembolic diseases in traumatologic patients: a randomized double blind study with acetylsalicylic acid. *Proceed. IV Int. Congr. Thromb. Haem.*, Vienna, 1973.
73. Browse, N. L. and Hall, J. H.: Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable deep-vein thrombosis. *Lancet*, 2: 718, 1969.
74. Report of the Steering Committee of a trial sponsored by the Medical Research Council: Effect of Aspirin on post operative venous thrombosis. *Lancet*, 2: 441, 1972.
75. Mc Bride, J. A.; Turpie, A. G. G.; Kraus, V. and Hilk, C.: Failure of aspirin and Dipyridamole to influence the incidence of leg scan detected venous thrombosis after elective hip surgery (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 224, París, 1975.
76. Jansen, H.: Post operative thromboembolism and its prevention with 500 ml Dextran given during operation. *Acta Chir. Scand. Suppl.*, 427, 1972.
77. Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. A multi-unit controlled trial (Edinburgh Hospitals Trial). *Lancet*, 2: 118, 1974.
78. Muzafar, T. Z.; Stalker, A. L.; Bryc, N. A. J. et al.: Dextran and fibrin morphology. *Nature*, 238: 288, 1972.
79. Wilkins, R. W. and Stanton, J. R.: Elastic stocking in the prevention of pulmonary embolism II: A progress report. *New Engl. J. Med.*, 248: 1087, 1953.
80. Rosengarten, D. S.; Laird, J.; Jeyasingh, K. et al.: The failure of compression stocking (tubi-grip) to prevent deep venous thrombosis during operation. *Br. J. Surg.*, 57: 296, 1970.
81. McKenna, R.; Bachmann, F.; Kastral, S. P. and Galante, F.: The phlebodynast: a new and effective method of prophylaxis for deep vein thrombosis (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 314, París, 1975.
82. Steele, P. and Genton, E.: Platelet survival time in coronary artery disease: incidence and significance (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem*, pág. 510, París, 1975.
83. Genton, E.; Ellis, J. and Steele, P.: Comparative effects of platelet suppressant drugs on platelet survival time (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 193, París, 1975.
84. Stormorken, H.: Prophylaxis and treatment of thrombosis. Present state and future aspects (abstr.). *Proceed. V Congr. Int. Soc. Thromb. Haem.*, pág. 42, París, 1975.
85. Chandler, A. B.: Relationship of coronary thrombosis to myocardial infarction. *Mod. concepts of Cardio. Diseases*, 44: 1, 1975.
86. News letter, Council on Thrombosis. A.H.A., vol. 4, N 92, 1975.