

# La polimerización de la fibrina en los estados trombóticos

José L. Romero Barbero\*  
 J. Povo Castilla\*  
 E. Marcos Herrero\*  
 P. Cuadrado Vicente\*\*  
 I. Pavón de Paz\*\*  
 R. de Llano y Beneyto\*\*\*

## RESUMEN

En treinta pacientes con estado de trombosis clínica o de alto riesgo trombofílico, se estudia la curva de polimerización de la fibrina, comparándola con un grupo control. El grupo patológico presentó una disminución de la diferencia de pendientes de la curva, al igual que una elevación de la transmisión óptica alcanzada, con acortamiento del tiempo de latencia. Estas alteraciones se dieron en un alto porcentaje de los casos estudiados, por lo que consideramos que estos parámetros, pueden tener valor diagnóstico en aquellos casos de estados trombóticos subclínicos, o con alto riesgo trombótico.

## SUMMARY

Fibrine polymerization curves of 30 patients with clinical thrombosis or high risk of developing such a condition were studied as compared with a control group. Shortening of latent period, increase of optic transmission and decrease of pendant differences were relevant findings in the pathologic group and this allow the authors to conclude that those parameters can be useful in diagnosis.

## INTRODUCCION

Los diversos estudios realizados, nos presentan numerosas asociaciones de las constantes hemostáticas alteradas en los estados de hipercoagulabilidad. No obstante el hallazgo de una prueba alterada y su concomitancia con un estado trombótico, no implica necesariamente que la primera origine la segunda. Puesto que la trombosis produce cambios en el sistema coagulolítico, estos pueden ser empleados como marcadores de la misma, ya que la relación entre la anomalía detectada y el estado trombofílico, puede ser causal, consecuencia o mera coincidencia.

Sería lógico pensar, que las elevaciones de la tasa de fibrinógeno facilitaría la formación de fibrina, no obstante "in vitro" no sucede así, ya que las concentraciones crecientes de fibri-

nógeno provocan un alargamiento de los tiempos de coagulación y una disminución de la agregación plaquetaria "in vitro", inducida por el ADP.

Así mismo, el tiempo de tromboplastina parcial es el único análisis preoperatorio, que cambia significativamente, en pacientes con trombosis venosa después de intervenciones quirúrgicas. Esto puede deberse al aumento de la fracción coagulante del VIII y a la actividad procoagulante de los factores II, VII y X, que provocarían un acortamiento de los tiempos de coagulación, mientras que el aumento de las concentraciones de fibrinógeno los prolongaría, debido quizás a la formación de complejos entre el fibrinógeno y la fibrina soluble, los cuales evitan la polimerización de la fibrina.

Dado que los tiempos de coagulación en los estados trombofílicos sólo se modifican por cambios relativos en los factores, el motivo del presente trabajo, es estudiar la polimerización de la fibrina, prescindiendo de su interacción con los demás factores de coagulación, viendo así su comportamiento en situaciones clínicas de hipercoagulabilidad sanguínea.

## MATERIAL Y METODO

### Técnica empleada

Para la realización del trabajo, se ha efectuado el estudio cinético de la variación de la densidad óptica del plasma citratado diluido en presencia de trombina, según la técnica original de GRUENDLINGE, FERRY y CAEN; modificado por nosotros en cuanto a la realización de la misma, con una tasa constante de fibrinógeno y trombina, con el fin de minimizar los efectos de la hipo e hiperfibrinogenemia.

Las muestras se recogieron sobre citrato trisódico al 3,8%, en proporción 1:9, obteniéndose el plasma pobre en plaquetas por centrifugación a 3.000 gramos durante 20 minutos a 4°C. Una vez dosificado el fibrinógeno, por el método coagulativo según CLAUSS, se ajustó a una tasa de 50 mgrs/dl. en tampón veronal de OWREN'S a pH 7.2.

A dos milímetros de tampón de OWREN'S se añadió un ml. de plasma diluido, agregando posteriormente 1 ONIH/ml. de trombina bovina, mezclando rápidamente y poniendo en marcha el cronómetro. La lectura se

\* Capitán Médico.

\*\* Médico Civil.

\*\*\* Comandante Médico.

Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

efectuó en un espectrofotómetro a 350 nm de longitud de onda, registrando la transmisión óptica a los 45, 60, 75, 90 y 105 segundos, 2 minutos, 2 minutos 15 segundos, 2 minutos 30 segundos, 2 minutos 45 segundos, 3 minutos, 3 minutos 30 segundos, 4 minutos, 4 minutos 30 segundos, 5 minutos, y la lectura final a los 6 minutos.

Los resultados se expresaron en forma de una curva, obtenida mediante el traslado sobre el eje de ordenadas de la transmisión óptica y sobre el de abscisas el tiempo.

### Controles normales y curva patrón

Para tal fin, se realizó el estudio sobre 50 plasmas de individuos sanos, escogidos al azar, a los que se efectuaron un estudio previo de coagulación, donde se incluyeron APTT, índice de Quick, tiempo de trombina, fibrinógeno y recuento de plaquetas, incluyéndose en este grupo, aquellos plasmas que cumplieran los siguientes requisitos, índice de Quick entre el 82 y 100%, APTT con alargamientos inferiores a 5 segundos en relación a los controles, tiempo de trombina con alargamiento inferior a 3 segundos respecto al control, tasa de fibrinógeno comprendido entre 200 y 450 mg/dl. y recuento plaquetario entre 0,15 y  $0,40 \times 10^{12}/l$ .

### Pacientes con estado trombotico o de alto riesgo trombofilico

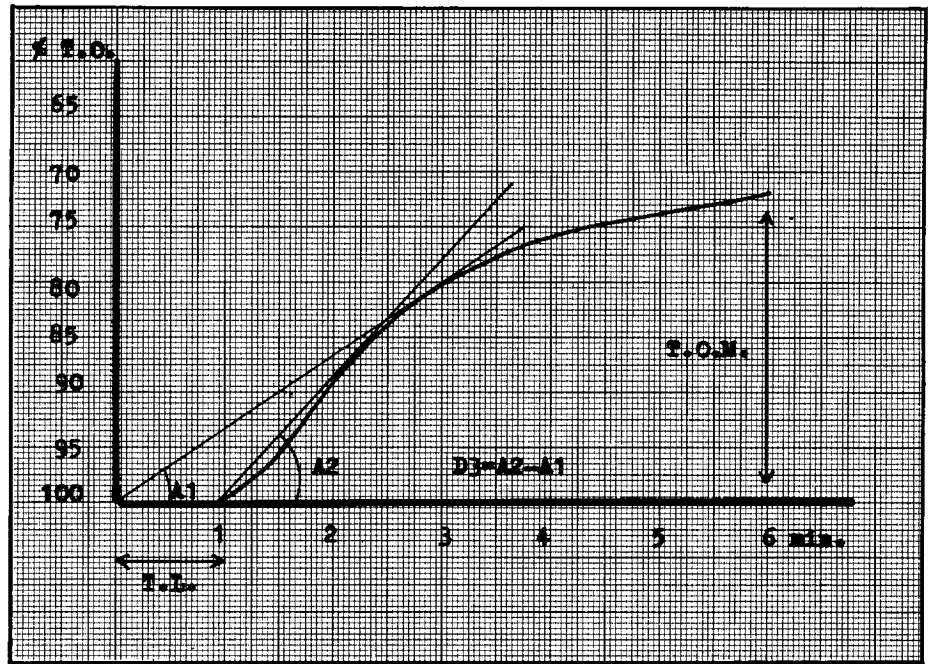
Se efectuó el estudio de 30 pacientes con estado trombotico o en situaciones clínicas de alto riesgo trombofilico, previo al tratamiento anticoagulante o antiagregante. La situación clínica, así como los estudios de coagulación de estos pacientes, figuran en la tabla número I.

### RESULTADOS

Para el estudio comparativo de las muestras, se valoraron los siguientes resultados:

- Transmisión óptica máxima (TOM), transmisión alcanzada a los 6 minutos.
- Tiempo de latencia (TL), tiempo necesario para que la trombina ejerza su acción.
- Las pendientes de las curvas, indicadores de la velocidad de polimerización.

Estas últimas, fueron medidas desde el tiempo 0 segundos ( $A_1$ ) y al



Gráfica N.º 1: Curva patrón de la polimerización de la fibrina.

Caso nº	Situación Clínica	TP %	AP TT	C	TT	C	Fib mg/dl	PL $\times 10^{12}/l$
1	Embolia pulmonar . . . . .	100	26	30	18	15	360	0,22
2	CID por golpe calor . . . . .	17	75	30	23	14	150	0,10
3	Encamamiento prolongado. Frac. de cadera . . . . .	90	25	26	14	15	430	0,43
4	Encamamiento prolongado. Frac. de cadera . . . . .	100	27	26	13	15	550	0,26
5	Encamamiento prolongado neoplasia abd. . . . .	100	24	26	15	15	400	0,60
6	ACVA . . . . .	89	27	30	13	14	280	0,35
7	ACVA . . . . .	100	22	25	14	15	500	0,41
8	Isquemia MM.I.I. . . . .	100	25	25	13	15	290	0,34
9	Feto muerto retenido . . . . .	100	25	26	15	14	285	0,66
10	Feto muerto retenido . . . . .	100	24	26	13	14	300	0,19
11	Valvulopatía embolígena. . . . .	90	30	26	14	14	290	0,27
12	ACVA . . . . .	74	32	26	16	14	520	0,20
13	Shock séptico . . . . .	65	37	27	12	14	550	0,07
14	Aborto . . . . .	100	20	26	12	14	350	0,20
15	ACVA . . . . .	100	26	26	12	14	290	0,16
16	ACVA . . . . .	100	28	24	19	10	260	0,36
17	Varices MMII . . . . .	100	23	24	12	14	270	0,31
18	ACVT . . . . .	100	25	25	14	13	500	0,23
19	Tromboflebitis M.I.D. . . . .	88	21	22	11	12	350	0,18
20	Isquemia MII . . . . .	93	23	24	12	13	230	0,24
21	Isquemia MID . . . . .	80	21	24	14	13	350	0,14
22	Tromboflebitis MMII . . . . .	90	26	26	20	15	500	0,24
23	ACVA . . . . .	90	24	26	12	11	290	0,25
24	Embolia pulmonar . . . . .	92	27	30	21	20	320	0,25
25	Aborto . . . . .	82	26	26	13	14	420	0,24
26	Trombosis MID . . . . .	92	22	25	12	11	270	0,31
27	ACVA . . . . .	74	25	25	17	17	280	0,12
28	ACVA . . . . .	100	26	25	15	17	220	0,18
29	ACVA . . . . .	99	23	25	13	13	265	0,32
30	Trombosis MII . . . . .	71	31	28	11	13	225	0,37

T.P.: Tiempo de protombina; A.P.T.T.: Tiempo de tromboplastina parcial activado; T.T.: Tiempo de trombina; C: Control normal; Fib.: Fibrinógeno; PL.: Plaquetas.

Tabla I.— Situación clínica y parámetros de coagulación del grupo de pacientes en estudio.

comienzo de la polimerización ( $A_2$ ), igualmente la diferencia entre  $A_2$  y  $A_1$  ( $D_3$ ), que guarda relación con el tiempo de latencia y la velocidad de polimerización, gráfica 1.

**Resultados obtenidos en el grupo control**

En las muestras de plasmas normales, la T.O.M. varió desde un valor de 66,5% de transmisión a 81,5%, con una media aritmética de 72,47% desviación típica de 3,71 y coeficiente de variación de 5,12%.

Los tiempos de latencia oscilaron entre 60 y 105 segundos, con una media aritmética de 77,4 segundos, desviación típica de 10,11 y un coeficiente de variación de 13,06%.

La pendiente  $A_1$  osciló entre los 30° y 52°, con 40,2° de medio y desviación de 4,49, su coeficiente de variación fue de 11,17%.

	TOM	TL	$A_1$	$A_2$	$D_3$
Valor máximo .....	66,5%	10 sg.	52	72	25
Valor mínimo .....	81,5%	60 sg.	30	41	11
Media aritmética ....	72,47%	77,4 sg.	40,2	56,32	16,16
Desviación típica ....	3,71	10,11	4,49	5,61	3,04
Coef. de variación ...	5,12%	13,06%	11,17%	9,96%	19,12%
Error standard .....	0,53	1,44	0,64	0,80	0,43

**Tabla II. — Resumen de los resultados del grupo control.**

Las pendientes  $A_2$ , oscilaron entre los valores de 41° y 72°, con una media aritmética de 56,32°, desviación típica de 5,61 y un coeficiente de variación de 9,96%.

La diferencia de pendientes,  $D_3$ , obtuvo un valor máxima de 25° y de 11° el mínimo, siendo su media aritmética de 16,16°, con una desviación típica de 3,09 y su coeficiente de variación de 19,12%.

El resumen de los parámetros normales se encuentran reflejados en la tabla II.

**Resultados del grupo de pacientes con estado trombótico o con alto riesgo trombofílico**

En este grupo heterogéneo de pacientes, la T.O.M. osciló entre los valores máximos de 49,5% en el caso n.º 1 y el mínimo del 78% en el caso n.º 2, la media aritmética del grupo fue del 65,68%, con una desviación típica del 6,41. La T.O.M. fue superior a la media control en los casos números 1, 4, 5, 9, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 29 y 30, lo que representa el 60% de los casos estudiados.

Igualmente los tiempos de latencia estuvieron sensiblemente acortados respecto al control normal, con valores comprendidos entre los 75 segundos, de los casos números 2, 17, 21, 27 y 29, y los 45 segundos de los casos números 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 18, 20 y 23, la media aritmética del grupo fue de 56,5 segundos, con una desviación típica de 10,73, muy inferior, en algunos casos, a la media aritmética del grupo control.

La pendiente  $A_1$  varió en este grupo entre un valor máximo de 63° y un mínimo de 28°, con una media aritmética de 48,1 y desviación típica de 6,03, superior a la media del grupo control.

La pendiente  $A_2$  del grupo arrojó una media aritmética de 57,77°, con una desviación típica de 6,96 similar a la del grupo control, el valor máximo de la serie lo tuvo el caso número 1, con 71° y el mínimo el caso número 2, con 35°.

La  $D_3$ , representó un valor medio de 9,67° con desviación típica del 2,67, los valores máximos fueron de 16° y los mínimos de 5°, este parámetro fue el más afectado con respecto al control, por lo que, junto al TL y la T.O.M., son los más valorables como alteraciones producidas en los estados de hipercoagulabilidad. Los resultados de este grupo se reflejan en las tablas III y IV.

Caso n°	T.O.M. % de transmisión	TL segundos	$A_1$ grados	$A_2$ grados	$D_3$ grados
1	49,5	45	63	71	8
2	78	75	28	35	7
3	70	60	46	58	12
4	60	60	53	63	10
5	67,5	60	45	55	10
6	72,5	60	46	60	14
7	75,5	45	46	54	8
8	74,5	45	45	52	7
9	61	45	57	63	6
10	73	45	51	62	11
11	72,5	45	46	55	9
12	68,5	45	51	61	10
13	57,5	60	53	62	9
14	62	60	54	65	11
15	69	45	42	48	6
16	64	45	49	54	5
17	64	75	47	59	12
18	66,5	45	45	52	7
19	63,5	60	52	63	11
20	72	45	39	45	6
21	65	75	50	66	16
22	59,5	60	54	64	10
23	62,5	60	49	57	8
24	66,5	45	47	53	6
25	69,5	60	44	56	12
26	65,5	60	48	58	10
27	59,5	75	52	65	13
28	64	60	46	57	11
29	53	75	51	63	12
30	64,5	60	44	57	13

**Tabla III. — Resultados del grupo de pacientes con estado trombótico o de alto riesgo trombofílico.**

**DISCUSION**

La curva típica obtenida con plasmas normales, proporciona tres pará-

metros fundamentales para el estudio de la polimerización de la fibrina. El tiempo de latencia, la diferencia entre pendientes, que hemos denominado  $D_3$  y la T.O.M. alcanzada, que varían de una manera significativa en determinadas situaciones patológicas.

El grupo de pacientes estudiados reveló datos significativos en referencia con el grupo control. En estos pacientes, el acortamiento del tiempo de latencia fue muy acusado, alcanzando al 83% de los casos estudiados, correspondiéndose en todos ellos una elevación de la T.O.M. y una disminución de la diferencia de pendientes  $D_3$ .

El caso más representativo de estas anomalías, fue el caso 1, diagnosticado de embolia pulmonar, donde se aprecia un tiempo de latencia de 45 segundos, T.O.M. del 49,5% y una  $D_3$  de 8°. Estos resultados nos inducen a pensar en el posible valor diagnóstico que puede representar el parámetro  $D_3$ , como dato alterado más significativo en los trastornos trombofílicos, por lo que consideramos, que este debería ser empleado de una manera sistemática para el diagnóstico y control de este tipo de pacientes.

La curva obtenida tras la adición de trombina al plasma, es una curva

	TOM	TL	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Valor máximo .....	49,5%	75 sg.	63	71	16
Valor mínimo .....	78%	45 sg.	28	35	5
Media aritmética ....	65,68%	56,5 sg.	48,1	57,77	9,67
Desviación típica ....	6,41	10,73	6,03	6,96	2,67
Coef. de variación ...	9,73%	18,99%	12,54%	12,05%	27,61%
Significación estadística.	*	*	*	N.S.	*

\* Estadísticamente significativo para p 0,05  
N.S.: No significativo.

Tabla IV.— Resumen de los resultados del grupo de pacientes con estado trombótico o de alto riesgo trombofílico.

de saturación, donde la pendiente de ascenso, nos estaría indicando la velocidad de agregación de los monómeros de fibrina, para dar lugar al coágulo. El tiempo de latencia, nos indica la sensibilidad del fibrinógeno frente a la acción de la trombina, estudiando la primera fase de la fibrinoformación, con la liberación de los fibrinopéptidos A y B, siendo la T.O.M., el parámetro que nos indicará la estructura final alcanzada por el coágulo de fibrina, es decir, la segunda fase de la fibrinoformación.

A la vista de todos los datos recogidos, podemos deducir, que los estados trombofílicos, tanto clínicos como subclínicos, provocan alteraciones en la curva de polimerización, con acortamiento en el tiempo de latencia,

transmisión óptica máxima aumentada y una diferencia entre pendientes descendida, siendo la T.O.M. el parámetro menos afectado y la  $D_3$  la que se afecta en mayor grado. Estas alteraciones podrían ser explicadas por una mayor capacidad de transformación del fibrinógeno en fibrina, con una liberación de fibrinopéptidos y agregación de monómeros más rápida, en presencia de pequeñas cantidades de trombina, en los sujetos de alto riesgo trombótico, por lo que pensamos que la diferencia de pendientes  $D_3$ , es un parámetro que debería ser estudiado en estos pacientes.

No obstante, estas son las primeras conclusiones del trabajo, que realiza nuestro Servicio, sobre el diagnóstico de la hipercoagulabilidad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— CAEN, J. E.: *La hemostasia*. Toray Masson, Barcelona 1977.
- 2.— CLAUSS, A.: *Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens*. Acta Haemat. 17: 232, 1957.
- 3.— COLLEN, D.: *On the regulation and control of fibrinolysis*. Thrombosis and Haemostasis, 43: 77-89, 1980.
- 4.— COLMAN, R. W.: *Hemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1982.
- 5.— DONNELLY, T. H.: *Equilibrium in the fibrinogen-fibrin conversion. II. Reversibility of the polymerization stops*. Arch. Biochem. Biophys., 56: 369, 1955.
- 6.— FERNANDEZ, J.: *Alteraciones de la fibrinoformación en la cirrosis hepática*. Sangre, 27 (4-B), 705-726, 1982.
- 7.— GAFFNEY, P. S.: *Structure of fibrinogen and degradation products of fibrinogen and fibrine*. Brit. Med. Bull., 33: 3-245, 1977.
- 8.— GRUENDLINGER, J.: *Applications d'une methode photometrique a l'etude des phenomènes de coagulation et de fibrinolyse*. Thrombos. Diathes. Haemorrh., 12: 425, 1964.
- 9.— HUDRY-CLERGEON, G.: *Models proposed for the fibrinogen molecule and for the polymerization process*. Thromb. Res., 6: 533, 1975.
- 10.— HULSTEIJN, H.: *Plasma fibrinopeptide A and Beta-Thromboglobulin in major bacterial infections*. Thromb. Haemostas (Stuttgart), 48 (3), 247-149, 1982.
- 11.— INADA, Y.: *Determinación rápida de fibrinógeno "coagulante" en el plasma humano: método perfeccionado y su estudio cinético*. Clinical Chemistry, 24: 351-353, 1978.
- 12.— LOWE, G. D. O.: *Laboratory Evaluation of Hypercoagulability*. Clinics in Haematology, Vol. 10, número 2, June 1981.
- 13.— SIDNEY, F. S.: *Kimetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis*. J. Lab. Clin. Med. Vol. 99, número 2, 217-230, 1982.
- 14.— SORIA, J.: *Anomalies de synthé du fibrinogéne*. Emcyd. Méd. Chir. Paris, Sang. 13022 B 10, 2-1980.
- 15.— TOMIKAWA, M.: *On the platelect-fibrinogen interaction*. Thrombosis research, 19: 869-876, 1980.