

## ***Tromboembolismo pulmonar***

### **Preparación experimental para su estudio**

**Bres. MARGARITA GARCIA, FERNANDO DELGADO,  
ODEL ABISAB, ALEJANDRO KNOBEL y Dr. EDUARDO TOUYA \***

#### **INTRODUCCION**

El tromboembolismo pulmonar (T.E.P.) patogénicamente es el resultado de la alteración de los factores de la coagulación en el sentido positivo y/o del fracaso de la fibrinólisis, que conducen al síndrome humoral de hipertrombicidad. De éste, la estasis y la lesión endotelial, nace la coagulación intravascular y con ella el probable T.E.P.

El objetivo de nuestro estudio fue el de obtener, en primer término, condiciones semejantes a la del humano con depresión de sus sistemas fibrinolíticos y asegurarnos tanto de la producción de la trombosis como de la posterior organización de los trombos y eventual fijación a nivel de la plicatura, evitando la lisis de los mismos; en segundo lugar, lograr un coágulo permanente, que presente una correcta constitución y cohesión, que sea fácilmente detectable y que permita el estudio comparativo en los distintos animales (9).

Dividiremos nuestro tema en dos partes, que tratarán: 1) obtención de un estado trombofílico; y 2) formación de un coágulo permanente.

#### **MATERIAL Y METODOS**

Se operaron 30 perros mestizos, de sexo y peso variable. La anestesia fue el pentobarbital sódico (Embutal) i/v., a una dosis de 25 a 30 mgr./kg. de peso. Todos los animales fueron autopsiados.

#### **1) Obtención de un estado trombofílico.**

Preparamos a estos animales con EACA, de la siguiente forma: 800 mgr. i/v. dos horas antes de la intervención, 400 mgr. al comenzar ésta y 400 mgr. al finalizar la operación (3, 4, 7, 8).

Posteriormente se dan dosis de mantenimiento de cuatro comprimidos de 500 mgr. c/u., cuatro veces al día. Para controlar la eficacia del tratamiento, realizamos el estudio de la crisis en 12 de los 26 perros tratados.

*Estudio de las muestras de sangre extraídas.* Cada una de las muestras fue estudiada:

A) Con controles globales de la coagulación: a) Tiempo de coagulación. b) Tiempo de recalcificación de la sangre total. c) Estudio trombodinamográfico con el tromboelastógrafo de Hellogge.

B) Con controles particulares para cada una de las fases de la coagulación. a) Primera fase (de tromboplastinoformación): consumo de protrombina; tiempo parcial de la tromboplastina (PTT); tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTK). b) Segunda fase (de conversión de protrombina a trombina): se estudió la dosificación del complejo protrombínico del plasma (tiempo de Quick). c) Tercera fase (tiempo de trombina): dosificación del fibrinógeno. d) Sector plaquetario: actividad trombodinámica de las plaquetas. e) Sistema fibrinolítico: test de lisis [método de Von Kaulle modificado por Bloom (5)].

Trabajo de la Cátedra de Fisiología y Cátedra de Cirugía, Laboratorio de Cirugía Experimental (Prof. Dr. Luis M. Bosch del Marco). Presentado al Forum del 21º Congreso Uruguayo de Cirugía, 10 de diciembre de 1970.

\* Asistente de Hematología; Ayudante de Clase; Ayudante de Clase; Ayudante de Clase; Asistente del Centro de Medicina Nuclear.

## 2) Formación de un coágulo permanente.

*Obtención de un coágulo de correcta formación y cohesión y fácilmente detectable.* Para su estudio se procedió a la:

A) *Preparación de coágulos simples.* La sangre extraída fue mezclada con trombina cálcica, agregándole además EACA, para impedir la disgregación del coágulo por acción de los sistemas fibrinolíticos contenidos dentro del futuro trombo y activados al llegar éste a la circulación (3, 5, 6).

Los coágulos fueron preparados con: sangre total, 5 c.c.; trombina cálcica, 0,2 c.c.; Ipsilon, 0,2 c.c.

B) *Preparación de coágulos radiopacos.* Como material radiopaco se utilizó polvo de sulfato de bario [Just Viera (5)]. Se hizo una mezcla con sangre 10 c.c. y sulfato de bario 2 c.c., mezclado previamente con 0,4 c.c. de trombina cálcica y 0,4 c.c. de Ipsilon. Esta mezcla se formó en un catéter de polietileno y luego de 10 minutos era introducida en el torrente circulatorio. Ello estandariza el tamaño del coágulo a embolizar, permitiendo el control de la longitud del émbolo (5 a 6 cm. en nuestro caso), así como su diámetro (4 mm.), y facilitando la inspección, evitando de esta forma la introducción de un coágulo frágil y fácilmente disgregable (4).

Es posible que pequeñas partículas de bario de la periferia del trombo puedan desprenderse en el momento de inyectarlo o cuando éste se impacta en la plicatura. Para cuantificar la significación radiológica de ellas y la posibilidad de confundirlas con una embolia proveniente del coágulo, se realizó una serie testigo de 6 animales sin plicatura.

C) *Preparación de coágulos marcados.* Se utilizan eritrocitos homólogos, "marcados" con Cromo 51 ( $Cr^{51}$ ), que luego son incluidos dentro del coágulo. Estos animales fueron estudiados con centellografo de detector móvil (x) y fijo (xx) (cámara de Anger), realizándose además centellogramas por perfusión con hidróxido de Indio ( $In^{113}$ ).

## RESULTADOS Y VALORACION DE LOS MISMOS

De los 30 perros operados, 4 murieron por motivos ajenos a la intervención, nin-

guno por causa imputable a la plicatura, cuya mortalidad fue cero. Tres murieron luego de inyección de sustancia radiopaca, y uno por exceso de anestesia.

## 1) Obtención de un estado trombofílico.

A) *Controles globales de la coagulación.* El tiempo de coagulación fue tomado sabiendo que sus valores son en la mayoría de los casos imprecisos. Se obtuvieron aumentos en el índice de la coagulabilidad trombodinámica en todos los animales estudiados, tanto en los registros trombodinamográficos con sangre total, como en los plasmas ricos.

B) *Controles particulares para cada una de las fases de coagulación.* Los valores promediales de consumo de protrombina pasan de 97 a 89 %. Acompañando a éstos se observa un aumento del PTT que pasa de 32 a 35 segundos, seguido de un incremento de la actividad de los "factores contacto" que se traducen por un acortamiento del tiempo parcial tromboplastina activada (PTTK) después de producida la embolización y tratamiento.

Se observaron además: el descenso del complejo protrombínico del plasma (tiempo de Quick) que pasa de 94 a 88 %, detectando un consumo de factores de dicho complejo luego de la embolización y tratamiento. El test de lisis de uglobulinas pasó de 80 a 120 minutos, evidenciando una disminución de la actividad fibrinolítica del plasma, mientras que la dosificación del fibrinógeno muestra una discreta disminución en la fibrinogenemia postembolización, que se traduce gráficamente por la disminución de la amplitud de los trazados tromboelastográficos.

*En síntesis:* Existe un síndrome de hipercoagulabilidad que se asocia a una disminución de la actividad fibrinolítica, por lo que podemos afirmar que los animales se encontraban en estado de hipertrombicidad.

## 2) Formación de un coágulo permanente.

A) *Coágulos simples.* Ellos permanecían intactos a nivel de la plicatura, por períodos que oscilan entre 7 y 32 días. Su comprobación a nivel pulmonar y eventual pasaje a través de la plicatura o de

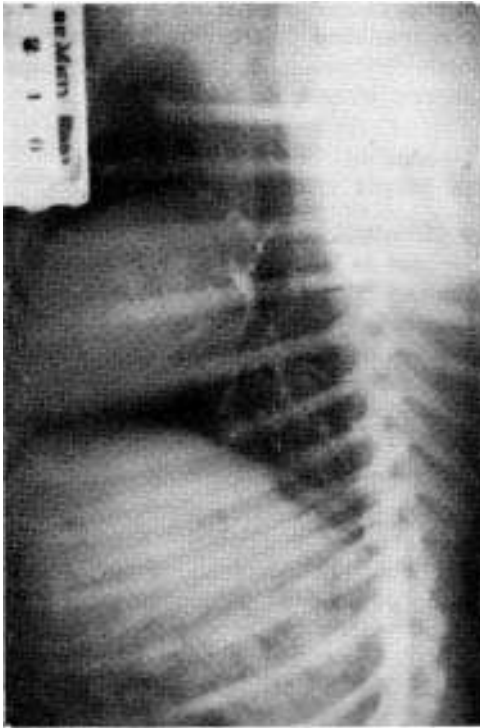


FIG. 1.— Coágulo baritado a nivel pulmonar.

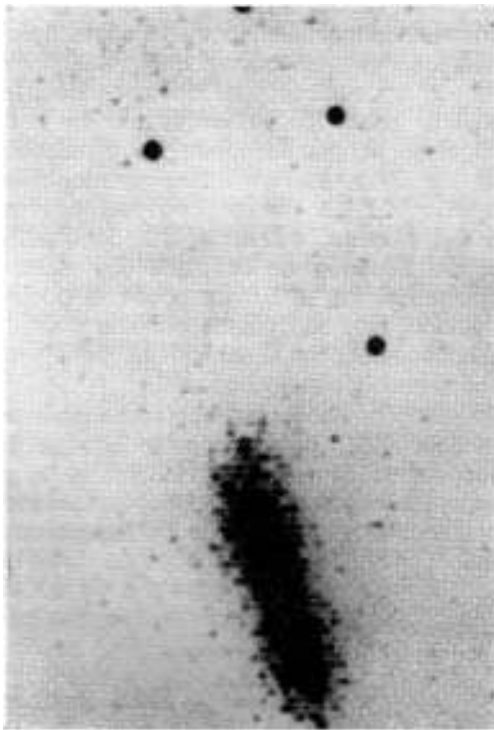


FIG. 2.— Coágulo marcado detenido a nivel de la plicatura.

las venas colaterales desarrolladas no fue segura, como quedó demostrado por (10): a) la radiografía simple de tórax; b) la centellografía por perfusión, utilizada en dos animales demostró en uno de ellos datos concordantes con la autopsia y en otro los mismos no eran superponibles; c) mediante el empleo de estos trombos resulta difícil la realización precisa de cortes anatomopatológicos.

B) *Coágulos baritados*. Su empleo fue totalmente exitoso. De los animales estudiados, en todos ellos pudimos seguir la evolución y destino de los coágulos por medio de la radiografía simple de tórax y abdomen. Su localización pulmonar en la necropsia fue sencilla, pues aun pequeños son fácilmente visualizables a simple vista (fig. 1).

C) *Coágulos "marcados"*. La preparación de coágulos "marcados" con  $\text{Cr}^{51}$  fue exitosa y éstos pudieron ser visualizados por el centellograma de detector móvil y fijo (cámara de Anger). En uno de los animales se observó el coágulo detenido a nivel de la plicatura (fig. 2) y el scanning de pulmón muestra su total normalidad (fig. 3) (comprobada a los 30 días por la autopsia). En un segundo perro, el émbolo pasó a través de la plicatura, deteniéndose a nivel de las cavidades derechas (aurícula y ventrículo) (fig. 4), quedando la "cola" del émbolo dentro del sector terminal de la cava. La exacta situación del coágulo se comprobó por medio de la autopsia del animal 5 días después.

El centellograma pulmonar por perfusión mostró: en el pulmón derecho, una zona hiporradiactiva de vértice hiliar y base externa, situada en el tercio medio; en el izquierdo, perfusión general disminuida y en el ángulo costodiafragmático una zona con perfusión muy disminuida.

*En suma*: La fabricación de émbolos con coágulos hechos "in vitro", tiene entre otras ventajas, sobre los métodos que emplean la trombosis venosa como medio de obtener émbolos "in vivo", la de su fácil preparación y la de facilitar resultados comparables.

Los coágulos baritados, aun pequeños, son fácilmente distinguibles a simple vista, permitiendo seleccionar los cortes anatomo-

patológicos a efectos de buscar las alteraciones histológicas del parénquima.

Con respecto a los coágulos marcados con  $Cr^{51}$ , pensamos que no tienen ventajas sobre los coágulos baritados, no aportando elementos nuevos a los fines de este trabajo (9, 10).

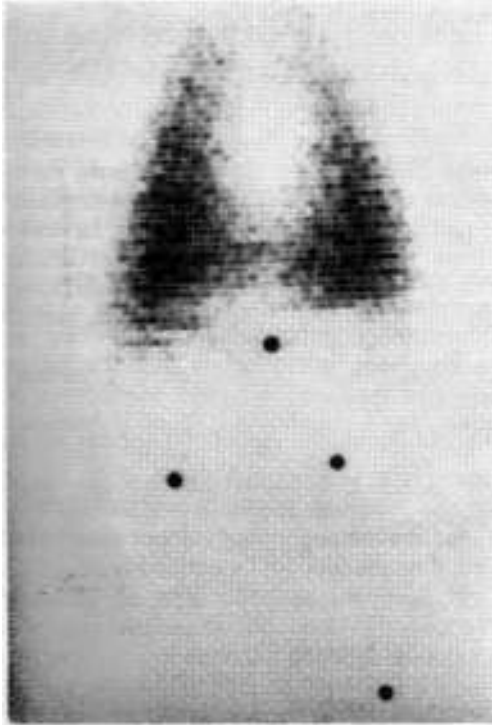


FIG. 3.— Scanning pulmonar normal del caso anterior.

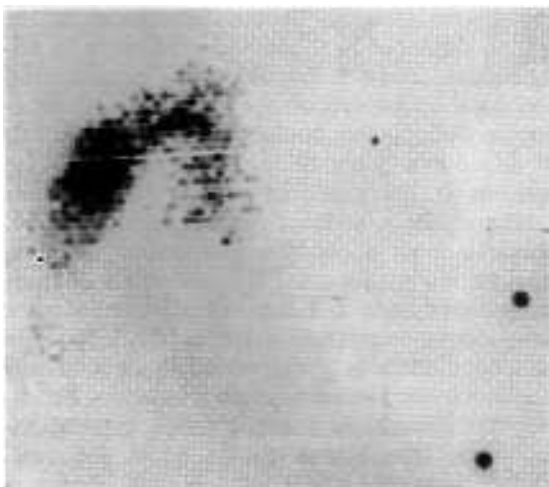


FIG. 4.— Trombo en cavidades derechas.

## CONCLUSIONES

El tratamiento preoperatorio y posterior prosecución con ácido epsilon aminocaproico a dosis fisiológicas, durante toda la experiencia, provoca una depresión de la fibrinólisis y un aumento de la coagulabilidad que lleva al animal de experimentación a un síndrome de hipertrombicidad como se observa en la clínica humana.

La producción de coágulos por métodos hematológicos, mejora la calidad de émbolos experimentales. Con el agregado de bario, se tornan ideales para el estudio no sólo de la plicatura, sino que se extiende a cualquier otro método de compartimentación o estudio del tromboembolismo experimental.

## BIBLIOGRAFIA

1. BENAVIDEZ, J. and NOON, R. Experimental evaluation of inferior vena cava procedures to prevent pulmonary embolism. *Ann. of Surg.*, 166: 2, 1967.
2. BOYLES, P. W. A method for the induction of segmental radiopaque blood clots. *Am. J. Clin. Path.*, 30: 423, 1958.
3. CELANDER, D. R., MESSER, D. and GUEST, M. M. The fibrinolytic system. A review of its therapeutic significance and control with particular emphasis on its inhibition by aminocaproic acid. *Texas Rep. Biol. Med.*, 19: 16, 1961.
4. CELANDER, D. R., NASCHKE, M. and GUEST, M. M. The effect of aminocaproic acid on fibrinolysin and on activators of pro fibrinolysin. *Texas Rep. Biol. Med.*, 19: 50, 1961.
5. JUST VIERA, J. and YEAGER, G. Massive pulmonary embolism. Predictable mortality and cardiopulmonary changes in dogs breathing room air. *Ann. of Surg.*, 159: 4, 1964.
6. MOBIN-UDDIN, K., McLEAN, R., JUDE, J. R., BOOLOOKI, H. and GABLE, C. Caval interruption for prevention of pulmonary embolism. Long term results of a new method. *Arch. of Surg.*, 99: 6, 1969.
7. OKAMOTO, S. Plasmin and antiplasmin. Their pathological-physiology. *Keio J. Med.*, 8: 211, 1959.
8. OKAMOTO, S., NAKAJIMAT, T., OKAMOTO, U., WATANABE, H., IGAWWA, C. and HAYASI, T. A suppressing effect of aminocaproic acid, on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. *Keio J. Med.*, 8: 247, 1959.
9. SABISTON, D. C., MARSHALL, R., DUNNILL, M. and ALLISON, P. Experimental pulmonary embolism; description of method utilizing large venous thrombi. *Surgery*, 52: 914, 1962.
10. WOLFE, D. E. J. and SABISTON, D. C. A study of changes of the roentgenogram of the chest in experimental pulmonary embolism. *Surg. Gynec. and Obst.*, 127: 3, 1968.