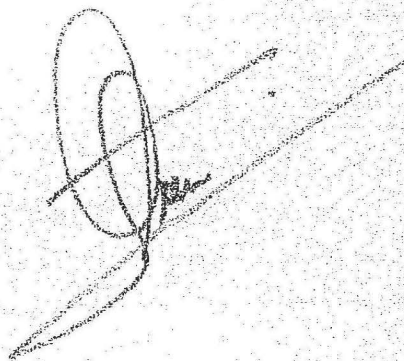


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

COAGULACION - FIBRINOLISIS
EN EL
INSUFICIENTE HEPATICO

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

EDUARDO RICARDO ANGLÉS-CANO

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA
FACULTAD NACIONAL DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

México, D. F.

Agosto 1975



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

0. INTRODUCCION.....	1
1. COAGULACION Y FISILOGIA HEPATICA.....	3
2. ALTERACIONES ESPECIFICAS MAS FRECUENTES.....	6
3. SINTESIS DE FACTORES.....	10
3.1. Complejo Protrombina.....	10
3.2. Factores No-dependientes de Vitamina K.....	10
3.3. Alteraciones Cualitativas.....	13
3.4. Coagulopatía sin Consumo.....	15
3.5. Posibilidades Terapéuticas.....	15
3.5.1. Vitamina K.....	15
3.5.2. Componentes Sanguíneos.....	17
4. PLAQUETAS.....	19
4.1. Plaquetopenia.....	19
4.2. Trombocitopatía.....	20
4.3. Tratamiento.....	21
5. FIBRINOLISIS.....	23
5.1. Componentes del Sistema.....	23
5.1.1. Activadores.....	23
5.1.2. Plasminógeno.....	24
5.1.3. Plasmina.....	24
5.1.4. Inhibidores.....	25
5.2. Aspectos Bioquímicos de la Proteólisis.....	26
5.3. Tendencia Hemorrágica.....	29

5.4. Estudio del Estado Fibrinolítico.....	30
5.4.1. Tiempo de Lisis de Euglobulinas.....	30
5.4.2. Tiempo Seriado de Trombina.....	31
5.4.3. Productos de Degradación del Fibrinógeno.....	31
5.4.4. Parámetros Indicadores de Fibrinólisis.....	36
6. TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA.....	39
6.1. Indicaciones.....	39
6.2. Agentes Antifibrinolíticos.....	39
6.2.1. Acido Epsilon Amino Caproico.....	41
6.2.2. Acido Tranexámico.....	43
6.2.3. Aprotinina (Trasylol).....	43
7. COAGULOPATIA POR CONSUMO.....	46
7.1. Coagulopatía por Consumo en las Hepatopatías.....	46
7.2. Factores que Previenen C.I.D. en el Enfermo Hepático.....	47
7.3. C.I.D. como Proceso Independiente en el Curso de las Hepatopatías.....	48
8. EVALUACION DE LA HEMOSTASIS EN EL ENFERMO HEPATICO.....	52
9. REFERENCIAS.....	55

INTRODUCCION

Las anomalías adquiridas de la coagulación más comunes, son secundarias a insuficiencia hepática aguda o crónica. Sin embargo, la frecuencia de sangrado atribuible al deterioro de la hemostásis, no es mayor del 15 % ^{43,186,193}, a pesar de que el 85 % de los pacientes tienen por lo menos el tiempo de protrombina anormal ²⁰⁸, cuyo grado de alteración es paralelo al de la insuficiencia hepática.

Es por esto, que los exámenes hemostáticos son considerados pruebas inequívocas de función hepática y son además útiles en el diagnóstico diferencial entre enfermedad hepatocelular e ictericia obstructiva. En ésta última, es fácil establecer la etiopatogenia de las alteraciones de coagulación (deficiencia de vitamina K), pero en la enfermedad hepatocelular, a menudo resulta difícil decidir cual es el mecanismo predominante ante la habitual combinación de una serie de alteraciones.

Esto indica que para la preservación del mecanismo hemostático es necesario el funcionamiento normal del hígado, cuya suficiencia se manifiesta por la producción y depuración de sustancias que intervienen en el sistema COAGULACION-FIBRINOLISIS ^{40,180} complejo biocibernético de amplificación enzimática, dinámico y autolimitado que se rige por componentes potencialmente autocatalíticos y controles de retroalimentación negativos, que actúa co-

mo uno de los mecanismos mayores para la reparación de lesiones vasculares y tisulares^{8,169,170}.

En base a lo previamente mencionado, resulta indiscutible la importancia de la valoración hemostática en el paciente hepático, ya que tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

El presente trabajo tiene por objetivo revisar cuales son las principales alteraciones de la hemostasia en la insuficiencia hepática, los medios de laboratorio más útiles para su diagnóstico y las posibilidades terapéuticas actuales.

1.- COAGULACION Y FISIOLOGIA HEPATICA

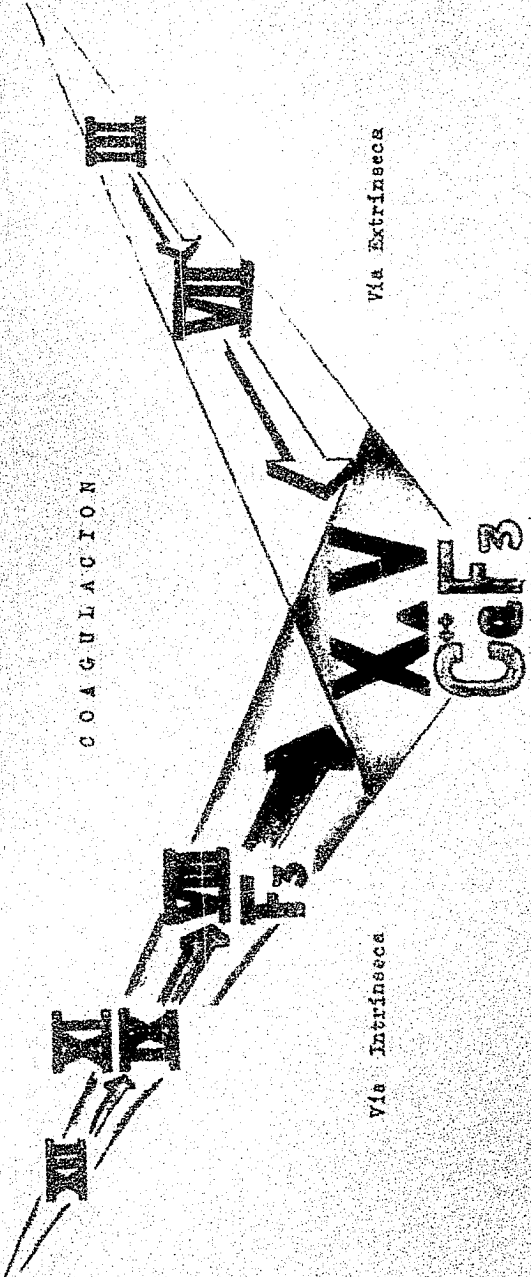
El hígado es productor de una serie de procoagulantes que intervienen en la cascada enzimática de la coagulación descrita independientemente por Macfarlane¹³¹ y Ratnoff¹⁵⁷ en 1964. Esta secuencia enzimática se lleva a cabo a través de dos vías:

-una rápida o vía extrínseca que requiere tromboplastina tisular y factor VII específicamente, y cuya actividad es de terminable con el tiempo de protrombina ideado por Quick en 1930;

-y otra más lenta, intrínseca, activada por contacto con una superficie extraña, que requiere factores XII, XI, IX y VIII y fosfolípidos liberados por las plaquetas.

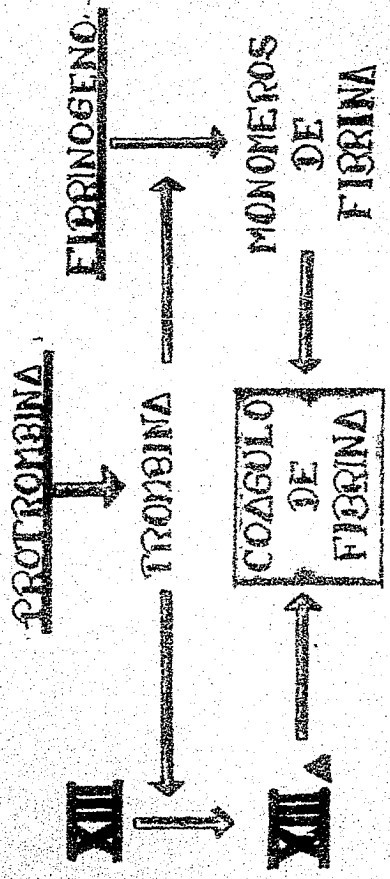
Estas tienen una importante función en el mecanismo de la hemostásis⁸⁴ ya que representan la fase celular inicial de reparación de la lesión vascular, a donde son atraídas por la colágena, se agregan y dan lugar a la formación de un coágulo primitivo y friable, que para ser definitivo, incorpora fibrina vía activación del sistema intrínseco; además, dado que tienen factores de coagulación (I, VIII y XIII), y antiplasminas adheridos a su membrana, funcionan como superficie de reacción^{48,150}. Todos los procoagulantes de la vía intrínseca son factores circulantes cuya actividad se conoce como tromboplastina intrínseca, determinable con la prueba

COAGULACION



Via Extrínseca

Via Intrínseca



de generación de tromboplastina. Actualmente se utiliza (por lo sensible y la rapidez de la técnica), el tiempo de tromboplastina parcial, que incluye la adición de fosfolípidos y por lo tanto no mide actividad plaquetaria.

El desequilibrio de la coagulación que se produce después de hepatectomía o intoxicación con tetracloruro de carbono²¹² se ha tomado como prueba biológica de la producción hepática de factores de la coagulación que intervienen tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca¹⁶³ y es por esto, que en presencia de insuficiencia hepática se producen alteraciones del tiempo de tromboplastina parcial y del tiempo de protrombina, respectivamente.

Ambas vías se inician independientemente pero convergen en una trayectoria común que requiere factores V y X, Ca y factor 3 plaquetario, y culminan en la formación de una sustancia con actividad tromboplástica llamada protrombina C (Xa-V)¹⁷⁰, que transforma la protrombina en trombina, enzima capaz de remover los péptidos A y B de las cadenas alfa y beta del fibrinógeno, rompiendo puentes de arginil-glicina, actividad proteolítica de la última fase de la coagulación, evaluable con el tiempo de trombina.

Los monómeros de fibrina formados polimerizan para formar un gel de fibrina inestable que, por reacciones de transpeptidación producidas por el factor XIII (activado por trombina), se convierte en el coágulo permanente, que se retrase por la acción de proteínas plaquetarias específicas.

2.- ALTERACIONES ESPECIFICAS MAS FRECUENTES

En la enfermedad hepatocelular severa aguda o crónica, es habitual encontrar una combinación de la serie de alteraciones -- que enseguida se mencionan:

- 1.- Síntesis deficiente de factores de la coagulación, cuantitativa y/o cualitativa.
- 2.- Alteraciones en el número y/o función de las plaquetas.
- 3.- Depuración insuficiente de los activadores del plasminógeno y deficiente producción de inhibidores.
- 4.- Depuración ineficaz de factores activados y/o liberación de sustancias tromboplásticas.

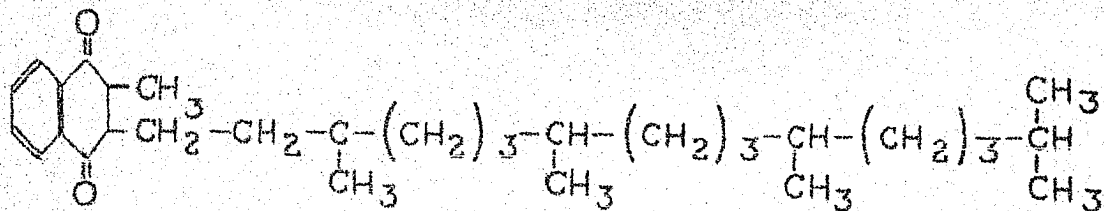
La expresión clínica de estas alteraciones es siempre una diátesis hemorrágica, pero el cuadro patológico subyacente puede ser cualquiera de los que, en orden correspondiente, a continuación se mencionan:

- 1.- Coagulopatía sin consumo.
- 2.- Púrpura trombocitopena.
- 3.- Estado proteolítico.
- 4.- Coagulopatía por consumo (??).

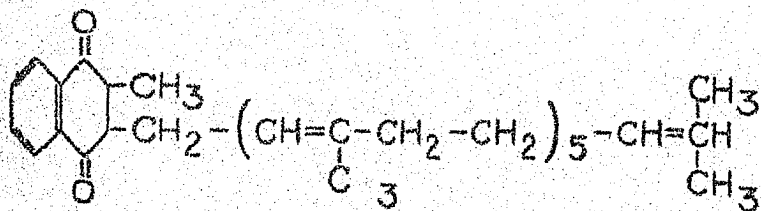
La no rara mezcla de estos procesos hace difícil su diagnóstico diferencial y la identificación del fenómeno predominante y, desde luego, la terapia a emplear, lo cual tienen valor pronóstico para la corrección de la tendencia hemorrágica.

FIGURA 1

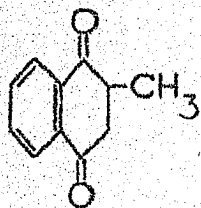
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA VITAMINA K



Vit K₁ 2 metil, 3 fitil, 1:4 naftoquinona



Vit K₂



Vit K₃ 2 metil, 1:4 naftoquinona

Lo más frecuente es que ocurran alteraciones en el sistema de coagulación (deficiente síntesis de factores, plaquetopenia), pero el número de casos en que concomitantemente ocurre fibrinolisis es un poco mayor del 50 % en pacientes sin sangrado^{143,193} y hasta de un 80 % en aquellos con hemorragia²¹². La identificación de estas alteraciones por pruebas de laboratorio y su caracterización dentro de los cuadros patológicos ya mencionados, adquiere mayor importancia en aquellos enfermos en quienes se va a practicar biopsia hepática, van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico ó presentan sangrado no explicable por hipertensión portal, enfermedad ácido-péptica ó gastritis congestiva^{50,73,159}. Aún en los casos en que se haya encontrado el origen del sangrado, el identificar el tipo de coagulopatía subsyacente por medio de las pruebas de coagulación¹⁸¹, resulta de suma utilidad, ya que de este modo, es posible emplear medidas terapéuticas específicas que pueden contribuir a la interrupción del sangrado.

- A -

FACTORES DEPENDIENTES DE VITAMINA K

Factor	Vida Media	Presente en:
II	55 - 80 hrs.	PFC ó PB
VII	3 - 5½ hrs.	PFC ó PB
IX	24 - 31 hrs.	PFC ó PB
X	42 hrs.	PFC ó PB

PFC.- Plasma Fresco Congelado

PB.- Plasma de Banco

- B -

FACTORES NO-DEPENDIENTES DE VITAMINA K

Factor	Vida Media	Presente en:
I	3.3 - 5.6 días	PFC ó PB
V	36 hrs.	PFC
VIII	12 hrs.	PFC
XI	40 - 84 hrs.	PFC ó PB
XII	54 hrs.	PFC ó PB
XIII	3-4 a 7-12 días	PFC ó PB

Tabla 1.- Vida media de los procoagulantes del complejo protrombina (A) producidos en el hígado; y de los factores no dependientes de vitamina K (B) generados en el hígado (I, V, XIII) ó fuera de él (VIII, XI, XII). Spector — et al. 1966.

3.- SINTESIS DE FACTORES

3.1.-Complejo Protrombina.

Los cuatro factores del complejo protrombina: II, VII, IX y X, son sintetizados por el hígado^{5,95} y se requiere para ello - cantidades mínimas necesarias de vitamina K (Fig. 1). El mecanismo de acción de ésta no se conoce, pero actualmente se acepta que de algún modo activa un precursor intracelular que resulta en la formación de estos factores¹⁷¹ (Tabla 1 A).

La deficiencia de vitamina K produce disminución en la síntesis de estos procoagulantes (Tabla 2 B) y por su vida media más corta, el factor VII disminuye primero⁴³ (prolongación del T.P.), seguido de reducción de los factores II, IX y X (alargamiento del T.T.P.) respectivamente.

El enfermo hepático puede resultar deficiente en esta vitamina cuando la ingesta es inadecuada, en presencia de mala absorción por ictericia obstructiva ó destrucción bacteriana por antibióticos (neomicina) (Tabla 2).

3.2.-Factores No-dependientes de Vitamina K.

Normalmente, el hígado sintetiza otros factores no dependientes de vitamina K: factor V, fibrinógeno y probablemente factor XIII¹⁴⁶ (Tabla 1 B). Los altos niveles de factor I que se encuentran después de hepatectomía¹¹³ y, por otra parte, los hallazgos de Hamashima et al.⁷⁸, investigando la localización del fibrin

nógeno en las células hepáticas, indican que éste se produce en las células de Kupffer y en el sistema reticulo-endotelio extra-hepático. Sin embargo, los estudios de Foreman⁶² indican que el hepatocito es el principal productor. A pesar de estas controversias, las evidencias clínicas son concluyentes en el sentido de que es el hígado el sitio de síntesis, aún cuando no ha sido posible determinar cual es la célula productora.

En los paciente con ictericia obstructiva (Tabla 2 B), estos factores 9V y I) se encuentran normales o experimentan un aumento característico, común en la obstrucción de vías biliares⁴³, especialmente el factor V, ya que los niveles de factor I se han tratado de explicar por infección concomitante (colangitis). Tampoco la cirrosis biliar primaria produce alteraciones en los niveles de factor V, a menos que se encuentra ya en fase de cirrosis. En el hígado neoplásico se puede observar un patrón semejante al de la ictericia obstructiva, además de frecuente disminución de factor XIII¹⁴² (Tabla 3 B).

En los paciente con enfermedad hepatocelular, el patrón de deficiencia depende de la cronicidad y/o severidad de la insuficiencia hepática^{154,155,164}, pero desde luego, son también los procoagulantes del complejo protrombina los que primeramente resultan afectados^{35,99} y con frecuencia, pueden ser la única manifestación de insuficiencia hepática en pacientes no deficientes en esta vitamina (fitomenaína). La disminución en los niveles de factores V y I es típica de insuficiencia hepatocelular y constituye un signo de agravamiento de la misma o de pronóstico fatal en la hepatitis³⁵ (Tabla 3 A)¹⁹³ explicándose el descenso

CIRROSIS HEPATICA

- Disminución de Procoagulantes:
 - constante: II, VII, IX, X
 - variable: I, V, XIII
- Trombocitopenia/Trombocitopatía.
- Disminución de Antitrombina II y III.
- Fibrinólisis aumentada.
- Factor VIII normal o aumentado.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA

- Diminución de Factores: II, VII, IX y X
- Factores I, V y VIII normales o aumentados.

Tabla 2.-

- A) En las Cirrosis Hepática la disminución de los factores del complejo protrombina habitualmente es por insuficiencia funcional, pero también puede ocurrir deficiencia concomitante de vitamina K. El resto de las alteraciones guardan relación estrecha con la cronicidad y/o severidad de la insuficiencia.
- B) La depleción de factores en la ictericia obstructiva es secundaria a deficiencia de vitamina K y por lo tanto los procoagulantes no dependientes de ésta vitamina permanecen normales ó aumentan (reactantes de fase aguda).

por síntesis disminuida y/o aumento en la proteólisis (fibrinólisis) excesiva del cirrótico, lo cual se ha demostrado midiendo la sobrevida del fibrinógeno marcado, encontrándose una fase anabólica lenta y catabólica rápida^{27,197}.

Los niveles de factor VIII no se encuentran disminuidos en la insuficiencia hepatocelular (Tabla 3) y, actualmente, las evidencias existentes no permiten afirmar que se produzca en el hígado^{113,209}; por el contrario, se le ha encontrado aumentado en la cirrosis²⁰⁸ y en la hepatitis aguda¹²⁸, y es característico encontrarlo elevado en la enfermedad neoplásica y en ictericia obstructiva causada o no por carcinoma. Cuando la insuficiencia hepática es muy severa, los niveles de factor VIII pueden disminuir debido a que también es sustrato para plasmina¹²³.

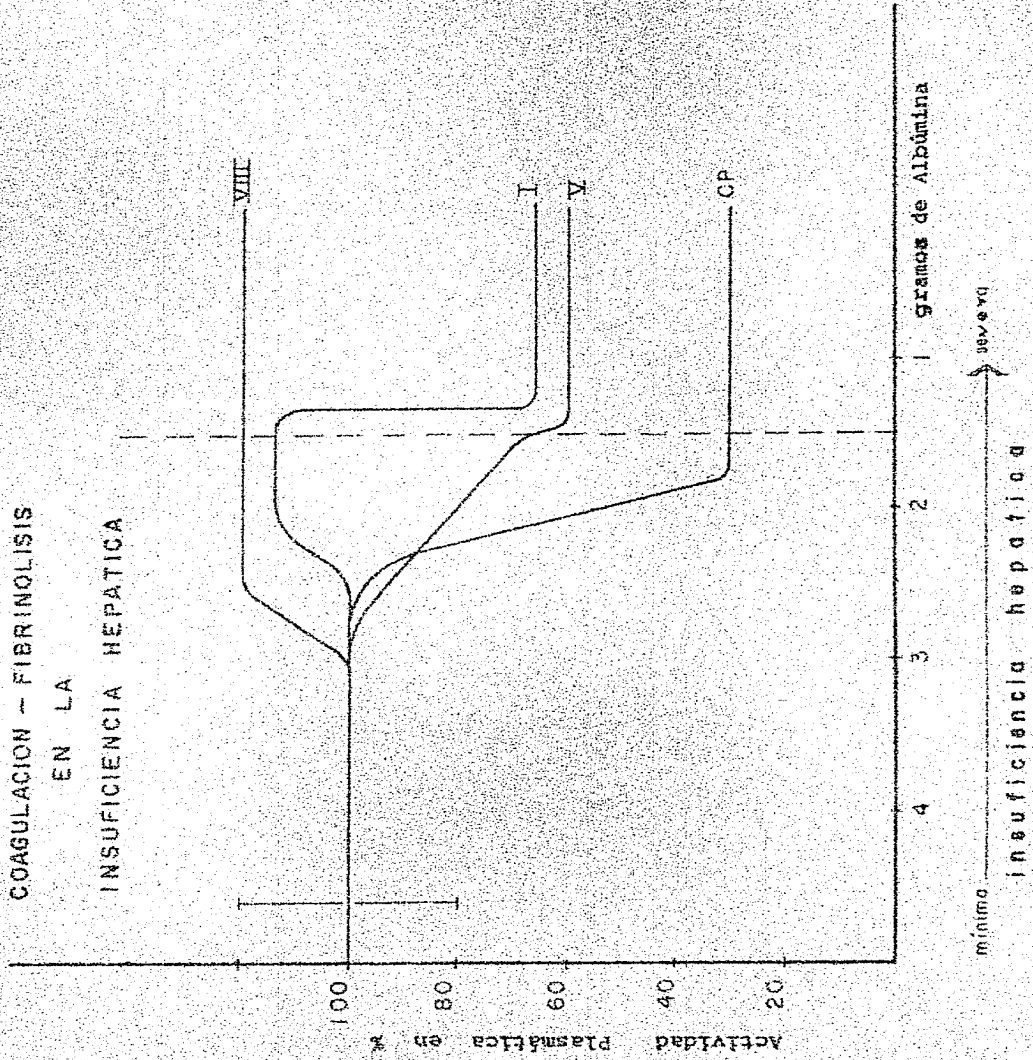
Respecto al factor XIII, no existe certeza de que se produzca en el hígado, pero Nussbaum¹⁴² ha encontrado reducción de la actividad de este factor en el 75 % de sus pacientes con carcinoma metastásico del hígado (Tabla 3 B) y en el 45 % de los pacientes con cirrosis. El grado de reducción está en relación directa con la concentración de albúmina sérica, sugiriendo disminución en la síntesis²⁰⁷. A la baja actividad de este factor puede también contribuir la degradación por fibrinólisis¹¹¹.

3.3.-Alteraciones Cualitativas.

Por último, en cuanto a la síntesis de factores se refiere, es conveniente mencionar la existencia de factores plasmáticos - cualitativamente anormales, que pueden también coadyuvar en la génesis del sangrado, pero desde luego, representan un factor -

Figura 2.

COAGULACION - FIBRINOLISIS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA



contribuyente menor. En los hepatomas se ha descrito la producción de fibrinógeno estructuralmente anormal, al igual que en la cirrosis hepática²⁰²; esto no sucede en la insuficiencia hepática aguda.

3.4.-Coagulopatía sin Consumo.

La secuencia de aparición y la intensidad de las alteraciones mencionadas están en relación directa al grado de insuficiencia glándular, pero no guardan concordancia con las pruebas funcionales hepáticas, excepción hecha de los niveles de albúmina, ya que cuando éstos descienden a valores menores de 1.5 g/100 ml. se observa disminución de factores I, V y XIII¹⁶⁴ (Fig. 2). El sangrado que se produce una vez que se desarrolla una insuficiencia tan intensa es la expresión clínica de lo que Rodríguez-Erdmann y Colman³⁴ han llamado COAGULOPATIA SIN CONSUMO, en oposición al término Coagulopatía por Consumo, que es la expresión clínica del síndrome de coagulación intravascular diseminada.

3.5.-Posibilidades Terapéuticas.

3.5.1.-Vitamina K. La administración de 10 mg. I.V. de vitamina K₁ (Fig. 1) por dos o tres días, son suficientes para corregir el descenso en los factores protrombóticos cuando éste se debe a deficiencia de vitamina K²⁴.

En los pacientes con enfermedad hepatocelular, la administración de vitamina K por tres días, puede mejorar ligeramente las pruebas de coagulación cuando hay deficiencia, pero en ausencia de ésta, su efecto es impredecible⁴⁵, y se ha demostrado plenamente, que no hay mejoría del tiempo de protrombina ni del san-

- A -

NECROSIS HEPATICA AGUDA

- Disminución de Procoagulantes.
 - II, VII, IX, X
 - I, V
- Trombocitopenia/Trombocitopatía.
- Factor VIII normal o aumentado.
- Estado Proteolítico.
- C.I.D. (¿ ?).

- B -

HEPATOMA O CARCINOMA METASTASICO

- Disminución de factores: II, VII, IX, X y XIII.
- Aumento de: I, V y VIII.
- Fibrinógeno cualitativamente anormal.
- C.I.D.

Tabla 3.-

- A) Las alteraciones de la hemostásis en la insuficiencia hepática aguda no son de instalación gradual y por lo común, se observa deficiencia de todos los factores de origen hepático concomitante con el estado de proteólisis y plaquetopenia.
- B) En el hígado neoplásico es frecuente encontrar disminución agregada de factor XIII, producción de factores anormales y liberación de sustancias tromboplásticas.

grado; por el contrario, hay reportes que indican efectos adversos de esta vitamina sobre el hígado enfermo ó territorios extra-hepáticos: anemia hemolítica, porfirinuria y albuminuria^{135,184,185}. Por lo tanto, la vitamina K no debe administrarse a menos que exista hipoprotrombinemia no debida a insuficiencia hepática, y de acuerdo con Steigmann¹⁸⁵, deberá suspenderse si el tiempo de protrombina no mejora en 48 hrs. después de su administración, y en los casos en que la respuesta sea favorable, el tratamiento no deberá prolongarse innecesariamente.

3.5.2.-Componentes Sanguíneos. En la deficiencia de factores de la coagulación por insuficiencia hepática, el tratamiento con componentes sanguíneos ha dado excelentes resultados en los casos en que está indicado (pre-cirugía, sangrado etc.), observándose mejoría de las pruebas de coagulación y de la diátesis hemorrágica^{53,126}. Lo mismo puede afirmarse de la ex-sanguíneo transfusión en el paciente con necrosis hepática aguda^{93,158,166,194,195,211}.

Spector et al.¹⁸² han estudiado los efectos de la transfusión de plasma sobre el tiempo de protumbina y los factores de la coagulación en pacientes con enfermedad hepática y han encontrado que para corregir las deficiencias de procoagulantes deberá usarse plasma fresco, ya que el plasma de banco tiene muy baja actividad de factor V y las concentraciones de II, VII y X son menores que las óptimas (Tabla 1).

Con la transfusión de 600 a 1,800 ml. de plasma (3 a 6 ruides) se obtienen niveles satisfactorios de factores de la coagulación y se corrige el tiempo de protrombina a valores con un máx -

gen no mayor de tres segundos del testigo normal, pero el efecto es transitorio y depende de la vida media de los factores transfundidos: factor II de 8 a 72 hrs., factor V de 5 a 36 hrs. y factores VII y X de 1 a 5 hrs. (Tabla 1). El conocimiento de estos datos es de utilidad práctica, ya que cuando se desea efectuar una biopsia hepática o cirugía mayor, la corrección de los factores con plasma fresco tendrá un margen de seguridad cercano al 100 % durante las primeras 4 horas, después de lo cual serán necesarias unidades adicionales de plasma para mantener la mejoría. El plasma fresco congelado⁴⁴ produce tan buenos resultados como el plasma fresco. El tratamiento con sangre fresca estará indicado únicamente cuando hay anemia ó sangrado activo.

4.- PLAQUETAS

4.1.- Plaquetopenia.

No parece existir una relación directa entre plaquetas y el grado de funcionamiento hepático. Sin embargo, la trombocitopenia sintomática o no se observa con frecuencia en el cirrótico y en los pacientes con necrosis hepática aguda. En ambos casos se puede demostrar también la existencia de alteraciones funcionales -- plaquetarias.

Lavrat y Truchot¹⁰⁶ en un estudio prospectivo efectuado en 119 cirróticos, encontraron plaquetopenia menor de 200,000/mm³ -- hasta en el 77 % de los pacientes, con la siguiente distribución en relación al sangrado y a la presencia o no de esplenomegalia:

Plaquetas	Pacientes	c/sangrado	c/esplenomegalia
Menor de 50,000	18	11	10
50,000 -- 100,000	35	19	20
100,000 -- 200,000	38	16	10
Menor de 200,000	91 (77%)	46 (51%)	40 (44%)
Mayor de 200,000	28 (77%)	9 (32%)	4 (14%)

Como puede observarse, el riesgo de sangrado en cirrosis con plaquetopenia moderada a severa es mucho mayor que en aquellas que cursan con cifra plaquetaria normal; la esplenomegalia ocurrirá en

la mitad de los casos y está en relación directa al descenso plaquetario y al sangrado, pero no es indispensable para que la plaquetopenia se produzca ya que el factor más importante para ésta es el secuestro esplénico¹⁴⁹, con disminución en la supervivencia plaquetaria, fenómeno que ha sido demostrado por Cohen³² usando ⁵¹Cr. También se ha mencionado que puede existir inhibición de la médula ósea por un factor humoral esplénico³⁶, que ocasiona -- disminución en la producción, pero éste aún no se ha demostrado. Concretando, la causa de la trombocitopenia en el cirrótico puede atribuirse a hipersplenismo por hipertensión portal, con disminución de la sobrevivida plaquetaria^{7,88}.

La severa trombocitopenia que se encuentra algunas veces en enfermos con hepatitis viral, obedece en la mayoría de los casos a fenómenos inmunes (anticuerpos antiplaquetarios) expresión de -- la infección viral^{43,67,85,121}, o en el caso en que se desarrolla hipertensión portal, a los factores esplénicos ya mencionados. La plaquetopenia que se observa en C.I.D. cuando ésta actúa como mecanismo intermediario de la enfermedad hepática, será comentada -- posteriormente.

4.2.-Trombocitopatía.

Por otra parte, independientemente de las variaciones en el número de plaquetas, el enfermo hepático puede también cursar con alteraciones de la función plaquetaria probablemente debidas a la presencia de proteínas anormales adheridas a su superficie^{43,112}. En los enfermos cirróticos con tiempo de trombina alargado, la agregación plaquetaria en respuesta a ADP y adrenalina se encuen--

tra siempre anormal, pero no en aquellos casos que cursan con tiempo de trombina normal o ligeramente prolongado¹⁹². En los enfermos con T.T. alargado, se ha documentado que existe actividad fibrinolítica aumentada y el defecto funcional resulta de la interferencia de los productos de degradación del fibrinógeno sobre la función plaquetaria y la tercera fase de la coagulación^{13,89, 98,192}.

4.3.-Tratamiento.

La trombocitopenia sintomática puede corregirse con la administración de concentrado de plaquetas, plasma rico en plaquetas ó sangre fresca^{29,126}. En el insuficiente hepático, es de mayor utilidad el plasma rico en plaquetas y/o la sangre fresca, ya que de este modo se reponen factores de coagulación, plaquetas y se corrige la anemia. Sin embargo, cuando no hay anemia y se desea evitar sobrecarga de volumen en pacientes pre-quirúrgicos, la transfusión de concentrados plaquetarios es la terapia de elección²⁹.

La decisión para transfundir plaquetas a pacientes con trombocitopenia depende de muchos factores; si el paciente ha estado trombocitopénico por un periodo largo de tiempo y ha tolerado bien esta situación, la transfusión de plaquetas no está indicada a menos que presente sangrado. Cuando la cuenta plaquetaria es mayor de $39,000/\text{mm}^3$, la posibilidad de sangrado se reduce a menos del 1% de los días-cama de estancia de un enfermo y, por lo tanto, la transfusión profiláctica no debe emplearse, ya que el efecto logrado es transitorio (depende de la vida media de los elementos transfundidos), y la posibilidad de crear refractoriedad por

auto e isoimmunización van en detrimento de la utilidad de este procedimiento^{106,126}.

Cuando haya necesidad de efectuar una intervención quirúrgica, será necesario elevar la cuenta plaquetaria por arriba de $100,000/\text{mm}^3$ (cada unidad produce un incremento de aproximadamente $10,000/\text{mm}^3$), pues con estas cifras el tiempo de sangrado se normaliza y la posibilidad de hemorragia es mucho menor. Cuando la frecuencia y el volumen de transfusiones es muy alto, el sangrado es de gran magnitud y no cesa, debe considerarse la esplenectomía como el procedimiento de elección si las condiciones del paciente lo permiten obteniéndose excelentes resultados^{106,134}.

5.- FIBRINOLISIS

5.1.-Componentes del Sistema.

Un factor más en la génesis de la diátesis hemorrágica del insuficiente hepático crónico, es la existencia constante o intermitente de actividad aumentada en el sistema plasminógeno-plasmina, fenómeno casi exclusivo del paciente cirrótico^{55,59}. Esta alteración reconocida desde 1914 por Goodpasture⁷⁰ y 1949 por Ratnoff¹⁵⁶ adquirió su real importancia en la etiopatogenia del sangrado en el cirrótico hasta hace algunos años en que han aparecido una serie de publicaciones al respecto^{9,23,59,72,101,143,150,151}.

El sistema enzimático fibrinolítico comprende una serie de reacciones que se producen como respuesta al depósito intravasculares de fibrina^{74,173}. La reacción básica del sistema, el rompimiento de ésteres de lisina y arginina^{97,123}, es una reacción proteolítica irreversible, cuyo efecto es la formación de plasmina a partir de plasminógeno, por activadores de origen diverso. Esta reacción ó la plasmina formada, pueden ser inhibidos por sustancias específicas (inhibidores). El hígado es un órgano regulador de este complejo enzimático a través de la depuración de activadores y la producción de inhibidores⁴³.

5.1.1.-Activadores. Los activadores pueden actuar directamente con especificidad de acción (uroquinasa y activador tisular) ó pueden hacerlo a través de una reacción enzimática inespecífica (tripsina y plasmina). Otros activadores actúan convir-

tiendo un proactivador inerte en activador (estreptoquinasa, lisoquinasa y factor de Hageman activado). El fenómeno fibrinolítico está regulado por la concentración de estos activadores, que ejercen su efecto tanto a nivel plasmático como a nivel del coágulo. Los diversos activadores¹⁰: próstata, útero, tiroides, pulmones, etc., pertenecen a la fracción euglobulínica del plasma y su actividad es identificable con el tiempo de lisis de euglobulinas²⁵, que en condiciones normales es mayor de 2 horas, debido tanto a que su concentración plasmática es muy pequeña, como a que son catabolizados y depurados por el hígado, manteniéndose de este modo un nivel plasmático muy bajo a pesar de las variaciones que experimentan con determinados estímulos. En cambio, en el cirrótico con insuficiencia hepática moderada a severa, la depuración ineficaz de estos activadores⁵⁹ produce un aumento en la actividad fibrinolítica permanentemente (insuficiencia severa), ó de aparición intermitente con la exposición a estímulos tales como: ejercicio³⁷, tensión emocional, cirugía⁷³, e inyección de adrenalina y ácido nicotínico⁷².

5.1.2.-Plasminógeno. El plasminógeno es también una euglobulina plasmática, con peso molecular de 84,000, producida por los eosinófilos de la médula ósea¹⁴⁹, aunque algunos autores han mencionado producción hepática¹⁷³. Es posible medir su concentración plasmática por métodos caseinolíticos⁵⁶, y aseverar, cuando se encuentra baja, que existe actividad fibrinolítica aumentada (normal: 1.6 - 4.9 U/ml).

5.1.3.-Plasmina. La plasmina es producto de la degradación del plasminógeno y consiste de una cadena pesada y una ca-

dena ligera unidas por puentes disulfuro. En la cadena ligera se localiza el sitio activo productor de actividad proteolítica inespecífica incluyendo fibrinógeno y fibrina⁶⁹. La plasmina también produce fragmentación del factor de Hageman activado y a través de esta reacción activa el sistema de las kininas¹¹.

5.1.4.-Inhibidores. Los inhibidores del sistema son de dos tipos, los que actúan como antiactivadores y los antiplasminicos. Los antiactivadores¹⁸ inhiben la activación del plasminógeno; el plasma humano tiene una sustancia de este tipo que VonKaula y Aoki han identificado con un peso molecular de 80,000. Por otra parte, algunos compuestos aminoalifáticos también pueden actuar como inhibidores competitivos de la activación del plasminógeno y pueden ser de utilidad en el manejo y control de la fibrinólisis aumentada.

En el suero pueden identificarse dos inhibidores antiplasminicos: la alfa-2 macroglobulina, de acción rápida, y la alfa-1-globulina de acción lenta. Existen otros antiplasminicos cuya especificidad es menor, ya que actúan también a nivel de otros sistemas enzimáticos: inhibidor de C'1 y antitrombina III. El nivel plasmático de antiplasmina excede considerablemente los niveles potenciales de plasmina, de tal modo que al activarse el plasminógeno no se produce efecto de plasmina porque es rápidamente inhibida²⁵. Sin embargo, cuando la activación es intensa, el mecanismo antiplasminico es sobrepasado, lo que aunado a síntesis disminuida de inhibidores por el hígado cirrótico¹⁵⁰, producen un estado de hiperplasminemia cuyas consecuencias se analizarán posteriormente. Los niveles de alfa-2-macroglobulina pueden estar dis-

minuidos no sólo por insuficiencia hepática sino también por aumento en el consumo durante la formación del complejo plasmina-antiplasmina¹⁹⁷. También se ha demostrado que en la disminución de la actividad antiplasminica interviene la producción de una alfa-2-macroglobulina anormal que ha perdido su función inhibitoria¹⁰¹.

5.2.-Aspectos Bioquímicos de la Proteolisis.

En la sección de coagulación mencionamos la hidrólisis del fibrinógeno por la trombina y los sitios en que ésta actúa para producir los monómeros. En el sistema fibrinolítico, la hidrólisis del fibrinógeno y la fibrina se llevan a cabo en otras localizaciones por la acción de plasmina, con la formación de fragmentos peptídicos conocidos como productos de degradación del fibrinógeno y/o fibrina. Este fenómeno se traduce por una supervivencia acortada del fibrinógeno, que puede demostrarse con estudios radioisotópicos¹⁹⁸.

En el proceso de degradación pueden identificarse varios estadios de fragmentación molecular^{49,56,100}; en la fase temprana se forma el fragmento X con peso molecular de 240,000 a 260,000 y tres pequeños fragmentos: A, B y C¹¹⁵. El fragmento X es aún coagulable por trombina aunque lentamente, y su gran capacidad anti-coagulante se debe a inhibición competitiva de la acción de trombina sobre el fibrinógeno¹⁹⁶, produciendo alargamiento del tiempo de trombina⁶⁹. Se han descrito cuatro variedades de fragmento X, cuyas diferencias en estructura y peso molecular dependen de la degradación de fragmentos de las cadenas alfa, beta y gamma.

Posteriormente, el fragmento X es hidrolisado en un fragmento Y (peso molecular: 140,000) y un fragmento D (peso molecular: 83,000). El fragmento Y ya no es coagulable por trombina y su actividad anticoagulante se debe a que forma complejos solubles con el fibrinógeno y los monómeros de fibrina, impidiendo la polimerización y dando lugar a la formación de un coágulo ineficaz^{1,57}. La actividad anticoagulante de estos fragmentos de alto peso molecular (X y Y) es mayor que la de los fragmentos pequeños de la fase tardía^{57,116}.

En la fase tardía, el fragmento Y es digerido formándose otro fragmento D y un nuevo producto, el fragmento E con peso molecular de 50,000. Los fragmentos D y E son resistentes a mayor digestión y son metabolizados por el hígado y excretados en la orina.

Larrieu et al.¹⁰² han estudiado el mecanismo a través del cual se lleva a cabo la actividad anticoagulante de estos fragmentos y han encontrado que su modo de acción es diferente. El fragmento D actúa primariamente inhibiendo la polimerización¹, en tanto que el fragmento E no altera este proceso, sino que parece ser un inhibidor competitivo de la acción coagulante de la trombina sobre el fibrinógeno¹⁹⁶, ya que al compartir la misma estructura química con la posición N terminal de la molécula de fibrinógeno bloquea el sitio de unión con la trombina, esencial para el alineamiento con el sustrato (fibrinógeno).

Por otra parte, los productos de degradación del fibrinógeno de bajo peso molecular inhiben la adhesividad plaquetaria, la agregación y la reacción de liberación⁹⁸; sin embargo, también se

ha mencionado que los productos mayores favorecen estas reacciones de tal modo que el efecto final está en relación al tipo de fragmento que predomine en la circulación¹³.

Aproximadamente el 50 % de los productos de alto peso molecular son retenidos en el coágulo y los circulantes se unen frecuentemente a los monómeros de fibrina y al fibrinógeno para formar complejos solubles. Los productos de la fase tardía sólo se retienen en el coágulo en aproximadamente el 10 %. Por estas razones, el suero contiene pequeñas cantidades de fragmentos X y Y, y mayor abundancia de productos D y E y complejos solubles. Todos estos componentes tienen determinantes antigénicas comunes con el fibrinógeno y por ello también se les conoce como "antígenos relacionados con fibrinógeno". Sus diferentes pesos moleculares se esquematizan en el cuadro siguiente:

Especie	P.M.	Especie	P.M.
Fibrinógeno	340,000	X	240,000
Monómeros de Fibrina	330,000	Y	155,000
Complejos Solubles	490,000 1,000.000	D	83,000
A, E, C.	15,000	E	50,000

Por otra parte, se sabe que además de su acción sobre el fibrinógeno, la plasmina puede también digerir otros factores de la coagulación (V y VIII) produciendo inactivación y disminución del

nivel de los mismos, contribuyendo con ello a la diátesis hemorrágica y a la alteración de las pruebas de coagulación¹²³.

5.3.-Tendencia Hemorrágica.

La tendencia hemorrágica observada durante el estado hiperplasminémico es la manifestación clínica del estado proteolítico:

-proteolisis del fibrinógeno.

a.-actividad antitrombina: X,E.

b.-actividad antipolimerizante: Y,D.

c.-inhibición de la función plaquetaria: D,E.

-Proteolisis de otros factores.

a.-inactivación y disminución del nivel plasmático de factores V y VIII.

que se produce por la combinación de factores diversos consecuencia de la insuficiencia hepática severa. En párrafos anteriores - hemos comentado aquellos ampliamente conocidos y ya demostrados:

-depuración ineficaz de activadores⁵⁹.

-producción insuficiente de antiplasminas²⁰¹.

-cirugía, ejercicio, etc.¹⁰³.

Se han mencionado otros factores que posiblemente pueden contribuir a la elevada actividad fibrinolítica¹⁵⁰:

-liberación de activadores hepáticos durante la lesión tisular en la cirrosis.

-demostración de un activador del plasminógeno llamado biliquinasa, presente en la bilis (Fukumoto, et al 1968).

5.4.-Estudio del Estado Fibrinolítico.

Para afirmar la existencia de fibrinolisis aumentada en el cirrótico, se requiere demostrar en forma directa o indirecta la presencia de:

- activadores del plasminógeno.
- descenso en los niveles de plasminógeno.
- productos de degradación del fibrinógeno.
- alteraciones de coagulación debidas a los productos de degradación.

Para estudiar estas alteraciones existen numerosas pruebas de laboratorio de complejidad variable y para simplificar el problema hemos seleccionado aquellas que siendo las más sensibles no son técnicamente complejas.

5.4.1.-Tiempo de Lisis de Euglobulinas. Los activadores del plasminógeno pertenecen a la fracción euglobulínica del plasma, característica que se utiliza en el tiempo de lisis de euglobulinas para medir su actividad plasmática^{25,26}. La prueba se basa en la precipitación del plasma por acidificación para separar los activadores de los inhibidores que quedan en el sobrenadante; después de disolver el precipitado, se añade trombina para formar el coágulo y se mide el tiempo de lisis que, en condiciones normales, es mayor de 120 minutos. Dado que la prueba mide activa

dores, los niveles importantemente disminuidos de plasminógeno - pueden influenciar la utilidad de la misma. Lo mismo puede decirse de un fibrinógeno bajo, ya que da lugar a la formación de un coágulo pobre, no útil para estudio.

5.4.2.-Tiempo Seriado de Trombina. Esta prueba ideada por Wilhelm et al. (Brit. J. Exp. Path. 36:82, 1955), se basa en la prolongación del tiempo de trombina por descenso en el nivel de fibrinógeno a medida que la muestra es incubada, lo cual ha sido comprobado con estudios isotópicos, demostrándose que, en general, entre más anormal el tiempo seriado de trombina, más corta resulta la sobrevivencia del fibrinógeno marcado con ^{75}Se , ^{27}I , ^{131}I . La proporción a la cual el tiempo de trombina se alarga depende de la velocidad de digestión del fibrinógeno y por ende de la actividad de plasmina⁸⁷. Los productos de degradación del fibrinógeno a través de su acción depolimerizante y antitrombínica, son también detectables por esta prueba. Por lo tanto, el tiempo seriado de trombina mide una mezcla de actividad de plasmina, fibrinogenopenia y efecto antitrombina^{25,26,159,160}, es decir, tiene una alta especificidad para actividad fibrinolítica. Cuando el plasminógeno desciende a valores subnormales, a pesar de tiempo de lisis de euglobulinas corto que indica activadores elevados, la prueba puede resultar negativa o dudosa debido a que los activadores elevados sólo alargan el tiempo de trombina seriado cuando producen un exceso de plasmina. Los valores normales de esta prueba son: basal 15 a 20 segundos, y prolongación no mayor de 10 segundos después de cada 30 minutos de incubación.

5.4.3.-Productos de Degradación del Fibrinógeno. Exis

ten una serie de métodos disponibles para medir productos de degradación del fibrinógeno, la mayoría basados en la similitud inmunoquímica de éstos con el fibrinógeno. La cuantificación de estos antígenos relacionados con fibrinógeno es de gran utilidad ya que su presencia indica, de modo definitivo, la acción de plasma sobre factor I. Algunos de los métodos más comunmente usados son los siguientes:

- Inhibición de la hemaglutinación (Merskey, 1969).
- Prueba de aglutinación con estafilococo (Hawiger, 1970).
- Aglutinación con partículas de látex.
 - .FI-test (Castelan, 1968).
 - .Trombo-Wellco (Garvey, 1972).
- Método de floculación (Ferreira, 1967).
- Immunodifusión (Fisher, 1967).
- Contraelectroforesis (MISPI, Lewis, 1972).
- Biogel-cromatografía (Fletcher, 1970).
- "CLUE test" (Glover y Warner, 1975).

Se han efectuado diversos estudios comparativos con el objeto de determinar la sensibilidad de cada uno y se ha encontrado que tienen diferentes limitaciones para su empleo clínico rutinario, pero se acepta que el más sensible es el método de inhibición de la hemaglutinación y que la aglutinación con estafilococo y el Trombo-wellco lo son en menor grado, pero su elaboración es más sencilla y consume menor tiempo^{31,51,114,191}.

El método de inhibición de la hemaglutinación^{130,132} se ba-

sa en la capacidad de los antígenos relacionados con fibrinógeno, cuando están presentes en una muestra de suero, para combinarse con suero antifibrinógeno, previniéndolo de la aglutinación con eritrocitos especialmente marcados con fibrinógeno en su membrana. El grado resultante de inhibición de la hemaglutinación es una medida de la cantidad de productos de degradación del fibrinógeno circulantes. El método es cuantitativo y es sensible a concentraciones de 0.5 ug/ml, pero es poco sensible a fragmentos D y E y requiere demasiado tiempo y trabajo técnico muy especializado.

La prueba de aglutinación con estafilococo⁸¹ se basa en la agregación de fragmentos X y Y y monómeros de fibrina por ciertas cepas de *Staphylococcus aureus*. Puede detectar concentraciones de 0.5 - 1 ug/ml y es relativamente fácil de llevar a cabo pero es difícil de estandarizar porque el resultado puede variar con la cantidad del liofilizado bacteriano.

La aglutinación con partículas de látex (Fi-test)³⁰ se basa en el mismo principio que la inhibición de la hemaglutinación, pero usando partículas de látex cubiertas con fibrinógeno, sin embargo, es menos sensible que aquella y a menudo da falsas negativas. El Trombo-welco⁶⁶, usa partículas de látex específicamente cubiertas con anticuerpos a fragmentos D y E, es bastante sensible y los resultados son comparables a los del método de inhibición de la hemaglutinación.

Los métodos por inmunodifusión⁵⁴ y contraelectroforesis¹⁰⁸ utilizan placas de gel-agar con suero antifibrinógeno, no discriminan entre fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno ó fibrina y son menos sensibles que los previamente mencionados.

En el cuadro siguiente se muestra la sensibilidad comparativa de estos métodos:

Método	Fibrinógeno	X	Y	D	E
Estafilococo	+++	++	++	-	-
Hemaglutinación	+++	+++	++	+	+
Látex	++	-	-	++	++
Inmunodifusión	++	++	++	++	++

Un método más confiable pero mucho más laborioso y técnicamente complejo, para detectar derivados de fibrinógeno y/o fibrina es la filtración del plasma en columnas de Biogel 5 M que separa los complejos de fibrinógeno, el fibrinógeno y sus derivados - en base al peso molecular. Posteriormente, por análisis cromatográfico se determina el contenido de fibrinógeno en el efluído y al graficarlo contra el volúmen de éste se obtiene el patrón de distribución de los diferentes componentes (Fig. 3). En el sujeto normal, el fibrinógeno plasmático efluye como un pico simétrico, a un volúmen de 10 ml., en tanto que en el sujeto con actividad fibrinolítica aumentada, los derivados del fibrinógeno producen una desviación a la derecha en el patrón del efluído, y en los estados trombóticos el efluído se desvía a la derecha por la presencia de complejos solubles de alto peso molecular. La prueba ha demostrado ser útil para detectar ambas desviaciones en sus fases iniciales⁵⁸.

Recientemente, Glover y Jarner⁶⁸ diseñaron una prueba multi

NORMAL

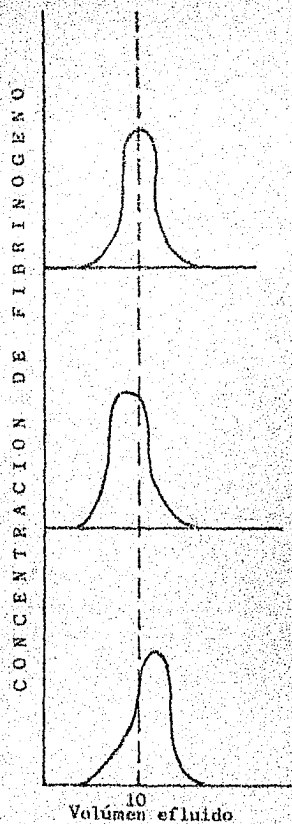
CURVA GAUSIANA
ESPECIE MOLECULAR UNICA

HIPERCOAGULABILIDAD/TROMBOSIS

COMPLEJOS DE PESO MOLECULAR ALTO
CURVA DESVIADA A LA IZQUIERDA

FIBRINOGENOLISIS

DERIVADOS DE PESO MOLECULAR MENORES QUE EL FIBRINOGENO
CURVA DESVIADA A LA DERECHA



Fletcher A.P. et al. Blood Hypercoagulability and
Thrombosis. Trans. Ass. Amer. Phy. 83:159, 1970°

paramétrica de coagulación y fibrinólisis, llamada "CLUE test". - Está basada en los cambios de densidad óptica que se producen durante la coagulación y que pueden ser graficados usando el agregómetro plaquetario. Los diversos segmentos de la curva miden: el sistema intrínseco de coagulación, la concentración de fibrinógeno, la velocidad de formación de fibrina y, además, el potencial fibrinolítico en respuesta a concentraciones estándares de uroquinasa, evaluable con el tiempo de lisis del coágulo (Fig. 4). Existe una buena correlación cuando se comparan los diversos segmentos del CLUE con las técnicas estándares. Además, la prueba es reproducible, utiliza reactivos comunes, es de alta sensibilidad, económica y de fácil ejecución en un tiempo no mayor de 15 minutos; sin embargo, requiere mayor evaluación y es necesario contar con el agregómetro plaquetario.

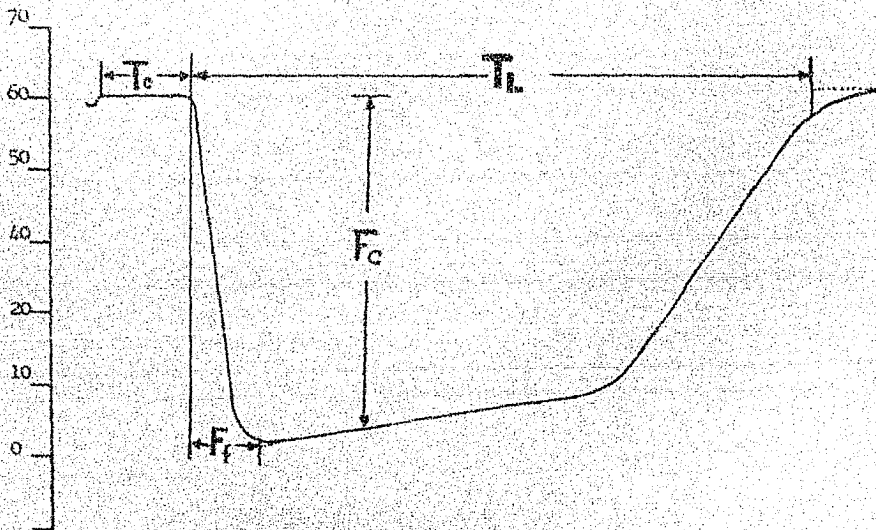
5.4.4.-Parámetros de Coagulación Indicadores de Fibrinólisis. Concluyendo, las alteraciones de las pruebas de coagulación que indican fibrinólisis aumentada en el cirrótico, son:

1.- Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial prolongados.

2.- Plaquetas normales o moderadamente disminuidas. En los casos con plaquetopenia severa, casi siempre se puede demostrar hiperesplenismo concomitante.

3.- Tiempo de trombina alargado en presencia de niveles normales de fibrinógeno, y mejor aún, tiempo seriado de trombina mayor de 10 segundos después de cada 30 minutos de incubación.

4.- Tiempo de lisis de euglobulinas menor de 2 horas.



SEGMENTOS DE LA CURVA DEL "CLUE"

Tc.- Tiempo de Coagulación.
N: 25-43 seg.

Ff.- Formación de Fibrina.
N: 15-45 seg.

Fc.- Concentración de Fibrinógeno.
N: 180-400 mg/100 ml.

Tl.- Tiempo de Lisis del Coágulo.
N: 3.5 - 7 min.

Figura 4

Glover D. & Warner E.D. The CLUE Test. A Multiparameter Coagulation and Fibrinolysis Screening Test Using the Platelet Aggregometer. Amer. J. Clin. Path. 63:74, 1975.

5.- Actividad de factores II, V y VIII en valores no diagn--
nósticos. El factor VIII usualmente elevado y el factor V descen--
dido sólo en caso de insuficiencia hepática muy severa. En algu--
nas ocasiones, el factor VIII puede encontrarse también descendi--
do.

6.- Demostración de productos de degradación del fibrinóge--
no circulantes.

7.- Cuando los productos de degradación son de la fase tem--
prana, las pruebas de paracoagulación pueden resultar positivas -
en ausencia de coagulación intravascular.

6.- TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA

6.1.-Indicaciones.

La actividad fibrinolítica aumentada puede contrarrestarse con el uso de inhibidores sintéticos de la fibrinolisis que, en el enfermo cirrótico, está sujeta a las indicaciones siguientes:

- pacientes con sangrado activo en quienes se demuestra un aumento en la activación del sistema plasminógeno-plasmina.

- pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico (incluyendo biopsia hepática) y en quienes se comprueba aumento de la actividad fibrinolítica⁷².

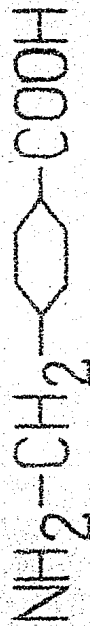
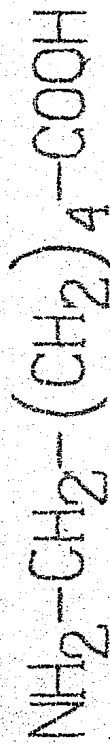
- pacientes sin actividad fibrinolítica demostrada, pero que en procedimiento quirúrgico pueden desarrollarla. A este respecto, Grossi et al.⁷³, han demostrado que durante la cirugía se desarrolla aumento en la actividad fibrinolítica en el 37 % de sus pacientes cirróticos, pero no es posible predecir en el preoperatorio que pacientes presentarán sangrado.

- no deben usarse en pacientes con fibrinolisis aumentada sin hemorragia, ó que no van a ser intervenidos quirúrgicamente, dado que éste es un proceso crónico continuo que depende de la insuficiencia hepática establecida.

6.2.- Agentes Antifibrinolíticos.

Los agentes antifibrinolíticos más comunmente utilizados son los siguientes (Fig. 5):

INHIBIDORES SINTETICOS DE LA FIBRINOLISIS



ACIDO TRANEXANICO (ARCA)



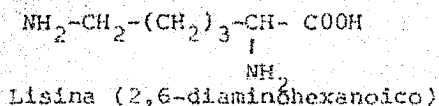
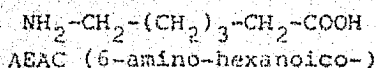
ACIDO PARA-AMINO-METIL-BENZOICO (PAMBA)

POLIPEPTIDO (INHIBIDOR DE KUNITZ)

Δ PROTININA (TRASLYOL)

- Acido epsilon-amino-caproico (AEAC, Amicar).
- Acido trans-amino-metil-ciclohexano (Acido tranexámico).
- Acido para-amino-metil-benzoico (PAMBA).
- Aprotinina (Trasylol).

6.2.1.- Acido epsilon-amino-caproico^{107,139,140,174, 189}. Estructuralmente es un ácido mono amino carboxílico, ácido 6 aminohexanoico, muy semejante a la lisina:



fabricado en 1899 por Gábrriel y Maass para ilustrar un nuevo método de síntesis de aminas. Su actividad antifibrinolítica fue descubierta en 1953 por Shosuke Okamoto¹⁴⁴ después de 5 años de investigación intensa para encontrar un agente antiplasminico.

Las evidencias experimentales indican que el AEAC actúa a dos niveles diferentes para inhibir la fibrinólisis. A concentraciones terapéuticas (13 mg/100ml) actúa principalmente como inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, con una acción antiplasmina muy débil, que sólo se logra con concentraciones mayores (5×10^{-2} M).

McNicol et al.¹²⁵ han demostrado que el AEAC se absorbe rápidamente después de su administración oral, obteniéndose niveles plasmáticos máximos a las dos horas. La mayor parte de lo administrado (75 %) se excreta por vía renal sin modificación estructural

alguna.

La droga tiene la misma efectividad por vía oral o intravenosa. El nivel efectivo de actividad antifibrinolítica: 10^{-3} M, - se obtiene administrando 0.1 g/Kg cada 4 a 6 horas, es decir, de 5 a 6 g. cada 4 a 6 horas por vía oral o intravenosa. Cuando existe insuficiencia renal, la dosis administrada debe disminuirse a la mitad a fin de evitar manifestaciones tóxicas por acumulación.

En laboratorios especializados es posible medir el nivel -- plasmático de este aminoácido y de este modo se determina si los niveles circulantes deseables han sido obtenidos con la dosis administrada.

Efectos colaterales.- El AEAC administrado en grandes dosis produce hemorragia subendocárdica en perros y monos y ha demostrado ser teratogénico en ratas, por lo que su uso en pacientes embarazadas está contraindicado. En el hombre, los efectos colaterales más importantes incluyen: náusea, diarrea, molestias abdominales, vértigo y congestión nasal. Los posibles efectos tóxicos son: tromboembolismo diseminado^{71,136}, especialmente cuando se usa en estados trombosantes (carcinoma de próstata y enfermedades neoplásicas en general), y en casos en que existe fibrinólisis secundaria a un síndrome de coagulación intravascular diseminada. En estas circunstancias, la inhibición de la fibrinólisis por AEAC permite la perpetuación de la trombosis intravascular.

La administración de AEAC en el cirrótico modifica únicamente el fenómeno fibrinolítico y no tiene acción alguna sobre factores de la coagulación, como lo han demostrado Lewis y Doyle^{107,108} quienes después de administrar AEAC en pacientes con deficiencia

de factor V, no obtuvieron modificación alguna en los niveles de este procoagulante.

La efectividad del AEAC en el tratamiento de la fibrinólisis del cirrótico está plenamente demostrada en la literatura⁷² y en nuestra experiencia con el uso de esta droga. Grossi et al. -- han demostrado la utilidad del AEAC para el control del sangrado durante la cirugía y el estado post-quirúrgico, explicables por -- actividad fibrinolítica aumentada⁷³.

6.2.2.-Acido Tranexámico. El AMCA es una mezcla de -- dos estereoisómeros, de los cuales la forma trans actúa competi-- vamente para inhibir la activación del plasminógeno. La adminis-- tración oral o intravenosa de 10 a 20 mg/Kg produce niveles plas-- máticos sostenidos y útiles de actividad inhibitoria, con menos e-- fectos colaterales que los producidos por AEAC, y es además, más activo que éste^{47,147}. Sin embargo, su empleo está limitado por -- disponibilidad en el mercado.

El PAMBA está menos estudiado que el AMCA o el AEAC y pare-- ce ser más tóxico que éstos, por lo que no haremos mayores consi-- deraciones.

6.2.3.-Aprotinina (Trasylo1). La aprotinina es un po-- lipéptido que forma compuestos estables con ciertas enzimas proteo-- líticas inhibiendo de este modo su actividad¹⁶⁸. Es un producto -- biológico²⁰⁰, que se obtiene de órganos bovinos y fue introducido por Frey en 1953 para el tratamiento de la pancreatitis aguda y -- por Marx en 1959 como inhibidor de la fibrinólisis. Está consti-- tuido por 16 aminoácidos diferentes, que formando una cadena de -- 58, le proporcionan un peso molecular de aproximadamente 6,500⁹⁴.

Su efecto inhibitorio se ejerce sobre enzimas de tres sistemas intimamente relacionados entre sí: kininas, coagulación y fibrinolisis⁴.

La formación de kininas es inhibida por el trasylol a través de la inactivación de tripsina y kalikreina, impidiendo así la transformación del kininógeno a bradiquinina y kalidina, respectivamente^{12,77}.

En la cascada enzimática de la coagulación, el trasylol interviene con intensidad variable sobre las diferentes reacciones que ocurren antes del factor V, pero su acción más importante es a nivel de factores VIII y IX y no tiene acción alguna en la tercera fase de la coagulación. Esta actividad antitromboplástica se logra con concentraciones plasmáticas sumamente elevadas (250 a 500 U/ml) que representan la administración de 3 a 5 millones de unidades inhibitorias de kalikreina por día, dosis tres veces mayor de la terapéutica habitual^{118,120}.

La función que más detalladamente se conoce del trasylol es su actividad inhibitoria fibrinolítica¹⁹, que ejerce a dos niveles: por una parte, inactiva directamente a la plasmina y por la otra impide la activación del plasminógeno. Ambas funciones a niveles terapéuticos de 10 a 100 U/ml, que se logran con la aplicación de 500,000 a 800,000 U en 24 horas⁷⁶. Para la administración de este producto, debe tomarse en consideración que tratándose de un polipéptido no tiene efectividad por vía oral y, por lo tanto, siempre debe utilizarse por vía intravenosa. Después de su administración hay una rápida caída en la concentración plasmática debido a que abandona la circulación y se distribuye por todo el or

ganismo, alcanzando el estado de equilibrio en aproximadamente 30 a 40 minutos. El descenso posterior se debe exclusivamente a su eliminación por vía renal en forma de un compuesto inactivado. Esto hace que su vida media sea aproximadamente de 150 minutos después de que la distribución de equilibrio en el organismo haya sido alcanzada⁹⁴.

Por lo tanto, para obtener los niveles plasmáticos deseables es necesario mantener su administración por infusión continua cada vida media durante el tiempo necesario. La dosis a administrar se calcula en base a la vida media y al volumen de distribución - del producto, que en el hombre es aproximadamente el 60 % del peso corporal. La dosis inicial se obtiene multiplicando la concentración plasmática deseable por el volumen de distribución, y la dosis de mantenimiento es de aproximadamente el 70 % de la inicial calculada.

Dado que se trata de un polipéptido, su efecto tóxico está relacionado con fenómenos de hipersensibilidad que son sumamente raros.

Diversos ensayos terapéuticos indican que los inhibidores - de las kalikreinas tienen por cada mg de sustancia una actividad mayor (20 veces) que la del AEAC y el AMCA¹⁷. Por esta característica y las previamente mencionadas, se considera que el tratamiento de elección en la fibrinolisis del enfermo hepático, debe ser el trasylol que, administrado a las dosis terapéuticas habituales no tiene efecto anticoagulante.

7.- COAGULOPATIA POR CONSUMO

7.1.-Coagulopatía por Consumo en las Hepatopatías.

En algunos pacientes con enfermedad hepática, el defecto de la hemostásis no es claramente explicable en base a las múltiples causas ya mencionadas, y se ha propuesto que la coagulopatía por consumo puede ser una causa complementaria en la depleción de factores de la coagulación^{90,153,165,213}. Sin embargo, el análisis de la mayoría de los reportes que han aparecido en la literatura, no permiten concluir que ésta sea la causa de las alteraciones de la hemostásis.

Debe señalarse que los perfiles de coagulación en la coagulopatía por consumo y en la insuficiencia hepática severa ó crónica son muy semejantes^{42,122}. El descenso en las cifras plaquetarias que ocurre en ambos casos, se ha empleado como argumento para afirmar coagulación intravascular diseminada (C.I.D.), sin embargo, ya hemos visto que pueden explicarse en base a hiperesplenismo o fenómenos inmunológicos. También se ha aducido que la demostración de una supervivencia corta del fibrinógeno marcado con ^{131}I ²¹ ó ^{75}Se ²⁷ y el discreto aumento de la misma que se observa con el empleo de heparina, constituyen evidencias de CID^{60,198}, pero, por otra parte, en estudios de marcaje simultáneo para plaquetas y fibrinógeno^{27,39}, no se ha demostrado correlación entre la sobrevida de ámbos, y como Harker⁸⁰ indica, es necesario demostrar destrucción combinada de plaquetas y factor I para documen--

tar CID, ya que, como demuestra en un estudio efectuado en 104 pacientes, el consumo aislado de fibrinógeno es típico de fibrinolisis. Además, los estudios con fibrinógeno radioactivo miden las emisiones gamma del coágulo, que al incorporar otras proteínas, -- particularmente, plasminógeno, IgA e IgM, prolongan la sobrevivida.

Finalmente, los niveles de factores VIII y I pueden encontrarse normales o incluso aumentados²¹³, al igual que las plaquetas, y en estos casos no se puede hablar del fenómeno de sobrecompensación (Bowie, 1972)^{22,105} debido a que existe defecto de producción por la insuficiencia hepática.

7.2.-Factores que Previenen C.I.D. en el Enfermo Hepático.

El enfermo hepático reúne una serie de condiciones que experimentalmente se ha demostrado previenen el fenómeno de coagulación intravascular (coagulopatía por consumo). Estos factores, -- más claramente reconocibles en el cirrótico son los siguientes⁷⁹:

- flujo capilar conservado. Si existe un flujo capilar adecuado no se produce coagulación intravascular aún en presencia de factores precipitantes. El enfermo cirrótico cursa con un estado hiperdinámico de severidad variable que, a través de volumen plasmático elevado^{109,198} con resistencias periféricas disminuidas y -- gasto cardíaco aumentado¹⁶, aseguran un flujo capilar adecuado e inclusive elevado y sostenido, fenómeno que también se observa en el paciente con necrosis hepática aguda¹¹⁷.

- demanda tisular de oxígeno. En el enfermo cirrótico, debido a la existencia de corto circuitos arterio-venosos pulmonares¹⁵ porto-pulmonares¹¹⁹ y en circulación periférica y esplácica¹⁷⁶,

la saturación periférica y diferencia arterio-venosa de oxígeno -- se encuentra disminuida, no obstante lo cual, se ha demostrado -- que tiene una captación y coeficiente de utilización de oxígeno -- mayor que los controles normales, con aumento de la P50 y corres-
pondiente desviación a la derecha de la curva de disociación de --
la hemoglobina¹⁹⁹.

- prevención o corrección de la acidosis. La conservación -- de un flujo capilar adecuado con consumo de oxígeno satisfactorio -- son factores que previenen la acidosis y por ende, el estado de -- hipercoagulabilidad. Además, en el enfermo cirrótico existe ten--
dencia a la alcalosis respiratoria^{119,199,176} secundaria a hiper-
ventilación por ascitis o factores centrales.

- niveles de factores de coagulación disminuidos, como se ob
serva en la insuficiencia hepática.

- disminución de la adhesividad plaquetaria, fenómeno reco-
nocido en el cirrótico como consecuencia de la fibrinólisis (ac--
ción de productos de degradación del fibrinógeno).

- ambiente hormonal favorable: niveles bajos de hormonas a-
drenocorticales.

- actividad fibrinolítica elevada.

7.3.-C.I.D. como Proceso Independiente en el Curso de las Hepatopatías.

Por los datos mencionados en el apartado anterior, parece
imposible que la CID sea manifestación de insuficiencia hepática.
Sin embargo, dada la semejanza clínica y de laboratorio de ambas
situaciones, se ha recurrido a ensayos terapéuticos para tratar --

de dilucidar la existencia de este proceso en la ya complicada génesis del sangrado que se observa en la insuficiencia hepática. Así, se ha mencionado que la incapacidad del plasma o de la sangre fresca para mejorar el estado de la hemostásis, es un índice de CID; sin embargo, la fibrinólisis severa tampoco se modifica con su administración. En otros casos se atribuye el éxito de la mejoría a la heparina, cuando concomitante se están administrando factores de la coagulación, lo cual hace imposible establecer -- cual de ambas terapias es la efectiva¹⁵². De hecho, la respuesta satisfactoria en el estado clínico del enfermo y en las pruebas de coagulación con el uso de ex-sanguíneo transfusión indican que el fenómeno de base es la deficiencia de factores y no el consumo de los mismos^{166,182}. Desde luego que la mejoría obtenida con este procedimiento está en función del grado de daño hepático, y en los casos muy severos (probablemente con fibrinólisis concomitante) no hay respuesta a esta terapia^{93,158} ó se trata de una mejoría transitoria que depende de la vida media de los factores -- transfundidos^{194,195}. Por ello cuando en un paciente con enfermedad hepática se produce un deterioro imprevisto de su perfil hemostático ya alterado, debe considerarse la posibilidad de un estado de consumo secundario a un proceso agregado.

En efecto, la CID puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática severa como consecuencia de factores superimpuestos tales como septicemia, neoplasia y hemólisis. Sin embargo, su presencia es difícil de detectar debido a la existencia de alteraciones propias de la insuficiencia que semejan los criterios habituales para CID: plaquetopenia, tiempo de protrombina y de trombo --

plastina parcial alargados, deficiencia de factores y datos de fibrinólisis^{44,191}. Por esto, para el diagnóstico de CID en presencia de enfermedad hepática deben utilizarse criterios que indiquen un estado hemostático más severamente deteriorado, es decir, valores que representen dos o más desviaciones estándares de aquellos encontrados en cirrosis no complicada¹³³, exceptuando los de fibrinólisis:

Prueba	Normal	CID	Enf. Hep. + CID
T.P.	13 ± 1 seg	15 seg	25 seg
Plaquetas	20-40 x 10 ⁴	<150,000	50,000
Fibrinógeno	200-400 mg	160 mg	125 mg
Fi test	1:8	1:16	1:32
T.T.	15-20 seg	25 seg.	no útil
T.L.E.	> 120 min	<120 min	no útil

Cuando la enfermedad hepática está presente, el diagnóstico de CID requiere 3/3 (T.P. plaquetas, fibrinógeno) ó llenar los criterios regulares y respuesta a terapia heparínica.

En publicaciones recientes^{83,165}, se insiste en la producción de coagulación intravascular diseminada por necrosis hepática aguda, pero el análisis crítico de los casos reportados demuestra que no llenan los criterios previamente mencionados, y en los casos en que así suceda, se trató muy probablemente de una forma secundaria a feto muerto retenido. No obstante, admitiendo que exista, se trata de una coagulación intravascular continua y de ba

jo grado²⁰¹, que no requiere anticoagulación ya que el tratamiento con heparina no modifica la evolución y además, lleva inherente el riesgo de sangrado.

8.- EVALUACION DE LA HEMOSTASIS EN EL ENFERMO HEPATICO

Como hemos visto, el origen de la diátesis hemorrágica en el insuficiente hepático es múltiple y por lo tanto son también diversas las pruebas de hemostasis que se utilizan para determinar cual es el mecanismo predominante, cuando esto es posible. Sin embargo, resulta conveniente para el estudio racional del enfermo, establecer un procedimiento de estudio que, orientado de lo más sencillo a lo más complejo, permita realizar en los casos necesarios la serie de pruebas disponibles, dependiendo de los hallazgos iniciales. Así, en los enfermos cirróticos ó con otro tipo de hepatopatía, será conveniente iniciar el estudio con las pruebas siguientes:

- tiempo de protrombina
- tiempo de tromboplastina parcial
- tiempo de trombina
- cuenta plaquetaria

Si el tiempo de protrombina y el de tromboplastina parcial resultan alargados en presencia de un tiempo de trombina normal y plaquetas normales ó ligeramente disminuidas, no será necesario efectuar mayores pruebas, ya que seguramente, lo único que existe es deficiencia de factores. Debe intentarse prueba terapéutica con vitamina K para descartar deficiencia concomitante de ésta. En esta etapa la determinación de niveles de factores individuales no

daría mayor información. En el caso en que las plaquetas estuvieran notablemente disminuidas, la alteración sería atribuible a hiperesplenismo y no habría lugar para otras sospechas con un tiempo de trombina normal.

Cuando también el tiempo de trombina se encuentra alargado, es posible que se trate aún de deficiencia de factores, pero incluye ahora síntesis disminuida o producción de fibrinógeno anormal por mayor severidad de la insuficiencia hepática. Empero, es lícito suponer que pueda existir fibrinolisis u otra alteración y en estos casos se hace imperioso practicar: tiempo de lisis de eu globulinas y tiempo seriado de trombina^{87,160} y determinación de fibrinógeno y otros factores (II, V y VIII)^{25,28,37}. Cuando es posible, se debe investigar la presencia de productos de degradación del fibrinógeno.

En presencia de trombocitopenia importante, quedaría la razonable duda de que el fenómeno fibrinolítico fuera secundario a coagulopatía por consumo (CID), pero la negatividad de la prueba con sulfato de protamina (excepción hecha de positividad por productos de degradación de fibrina)¹³⁷ y la normalidad y/o ligera disminución de factores descartaría esta posibilidad. Mas aún, en la insuficiencia hepática aguda frecuentemente se encuentra elevación de Factor VIII que para el diagnóstico de CID requiere estar disminuido. Además, el descenso de factores puede explicarse por actividad de plasmina y las plaquetas descienden probablemente por fenómenos autoinmunes o hiperesplenismo³⁹. En estos casos, la diferenciación es prácticamente imposible y la terapéutica a emplear dependerá del estado del paciente y del juicio clínico del

tratante. Sin embargo, conviene insistir que la coagulopatía por consumo y el estado proteolítico¹⁷² son la causa más probable del sangrado en el enfermo y que la CID no puede demostrarse y de existir, no requiere anticoagulación²⁰¹.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Alkajersig N. et al.: Pathogenesis of the Coagulation Defect Developing During Pathological Plasma Proteolytic States. The Significance, Mechanism and Consequences of Defective Fibrin Polymerization. J. of Clin. Inv. 41:917,1962.
- 2.- Allington M.J.: Fibrinogen and Fibrin Degradation Products - and the Clumping of Staphylococci by Serum. Brit. J. Haemat. 13:550,1967.
- 3.- Ambrus J.L. et al.: Treatment of Fibrinolytic Hemorrhage with Proteinase Inhibitors. Ann. of the New York Acad. of Sci. - Meeting, Sept. 12/13, 1966. Vol. 146:2.
- 4.- Amris C.J.: Inhibition of the Fibrinolytic and Thromboplastic Activity by Trasylol. Proceedings of the X Congress International Society of Haematology. Ch#p. 72, 1964.
- 5.- Anderson G.F., Barnhart M.I.: Prothrombin Synthesis in the Dog. Amer. J. Physiol. 206:929-938,1964.
- 5.- Andreassen M.: Trasylol. Mord. Med. 73:60,1965.
- 7.- Aster R.H.: Pooling of Platelets in the Spleen. Role in the Pathogenesis of "Hypersplenic" Thrombocytopenia. J. Clin. - Inv. 45:645-657,1966.
- 8.- Astrup T.: Thrombosis: Mechanisms and Control. 6.-Blood Coagulation and Fibrinolysis an Ubiquitous Defense Mechanism for Multiple Regulated Pathways. Transactions of the III Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. August 21-22,1972. p.p. 83-114, 1973. Schattauer-Verlog.

- 9.- Astrup T., Rasmussen I., Amery A.: Fibrinolytic Activity of the Cirrhotic Liver. *Nature*: 185:619-620,1960.
- 10.- Astrup T.: Tissue Activators of Plasminogen. *Fed. Proc.*: 25: 42-51,1966.
- 11.- Austen K.F.: Hageman Factor Dependent Coagulation-Fibrinolysis and Kinin Generation. *Transplantation Proceedings VI (1)*: 39-45,1974.
- 12.- Back N.: Fibrinolysin System and Vasoactive Kinins. *Fed. Proc.* 25:1,1966.
- 13.- Barnhart M.I., et al.: Influence of Fibrinogen Split Products on Platelets. *Thromb. et Diath. Haemorrh.* 17:78,1967.
- 14.- Barnhart M.I., Riddle J.M.: Cellular Localization of Profibrinolysin. *Blood*: 21:306-321,1963.
- 15.- Bashour F.A., Cochran P.: Alveolar-Arterial Oxygen Tension - Gradients in Cirrhosis of the Liver. *Amer. Heart J.* 71:734-740 1966.
- 16.- Bayley T.I., Segel N. and Bishop J.M.: The Circulatory Changes in Patients with Cirrhosis of the Liver at Rest and During Exercise. *Clin. Sci.* 26:227-235,1964.
- 17.- Beck E., Schmutzle R. and Duckert F.: Inhibition of Fibrinolysis and Fibrinogenolysis in Man: Comparison of EACA and Kallikrein Inhibitors. *Thromb. et Diath. Haemorrh.* 10:106-119, 1963.
- 18.- Bennett B. and Ogston D.: Natural and Drug-induced Inhibition of Fibrinolysis. *Clinics in Haematology* 2:135-148,1973.
- 19.- Berghoff A. et al.: Inhibition of the Fibrinolytic Potential by Trasylol. *Med. Klin.* 58:476-478,1963.

- 20.- Blix S.: Stability of Inhibitors of Fibrinolysis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16:614-616,1964.
- 21.- Blombäck, B., Carlson L. A., Franzén S. and Zetterqvist E. - Turnover of ¹³¹I Labelled Fibrinogen in Man. Studies in Normal Subjects, in Congenital Coagulation Factor Deficiency States, in Liver Cirrhosis, in Polycythemia Vera and in Epidermolysis Bullosa. Acta Med. Scand. 179:557-574,1966.
- 22.- Bowie E.-J.W., Cooper H.A., Fuster V., Kazmier F.I. and Owen C.A.: The Diagnosis of Intravascular Coagulation. Present Status of Thrombosis. Proceedings of an International Symposium on Intravascular Coagulation and Fibrinolysis. Sep. 27-29, 1972. F.K. Schattauer-Verlag pp. 137-143, 1973.
- 23.- Brakman P., Mohler E.R., and Astrup T.: Blood Fibrinolysis - in Liver Disease. Haemostasis 2:209-222,1974.
- 24.- Brett H.R., Snell A.M., Osterberg A.E.: Pre-operative and Post-operative Administration of Vitamin K to Patients Having Jaundice. J. Amer. Med. Ass. 113:383,1939.
- 25.- Brodsky I., Dennis L.: Evaluation of Fibrinolysis in Hepatic Cirrhosis. Relation of Euglobulin Lysis Time and Serial Thrombin Time. Amer. J. Clin. Path. 45:61-69,1966.
- 26.- Brodsky I., Ross E. and Reid W.O.: The Use of the Sarfati Thrombin Time in Evaluating Therapy with EACA in Massive Thrombolysis and Proteolysis. Amer. J. Clin. Path. 41:589-596,1964.
- 27.- Brodsky I., Siegel N.H., Kahn S.D., Ross E.M. and Petkov G.: Simultaneous Fibrinogen and Platelet Survival with (⁷⁵Se) Selenio Methionine in Man. Brit. J. Haemat. 18:341-355,1970.

- 28.- Carvalho A.C.A., Elliman L.L. and Colman R.W.: Comparison of the Staphylococcal Clumping Test and an Agglutination Test for Detection of Fibrinogen Degradation Products. *Am. J. Clin Path.* 62:107-112, 1974.
- 29.- Cash J.D.: Platelet Transfusion Therapy. *Clinics in Haematology* 1:395-412, 1972.
- 30.- Castelan D.I., Hirsh I. and Martin M.: Latex-bound Antifibrinogen Test for Plasma Fibrinogen Assay. *J. Clin. Path.* 21: 638, 1968.
- 31.- Cohen R.I.: Measurement of Fibrinogen Degradation Products. *New Eng. J. Med.* 283:1465, 1970.
- 32.- Cohen R. et al.: Reclassification of the Thrombocytopenias - by the Cr⁵¹-labeling Method for Measuring Platelet Life Span *New Eng. J. Med.* 264:1294-1299, 1961.
- 33.- Colman R.W., Robboy S.J., Minna J.D.: Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). An Approach. *Amer. J. Med.* 52:679-689, 1972.
- 34.- Colman R.W. and Rodriguez-Erdmann F.: Terminology of Intravascular Coagulation. *New Eng. J. Med.* 282:99, 1970.
- 35.- Cook G.C. and Ehrlock S.: Jaundice and its Relation to Therapeutic Agents. *Lancet* 1:175-179, 1965.
- 36.- Dameshek W.: Hypersplenism. *Bull. New York Acad. Med.* 31: 113-136, 1955.
- 37.- Das P.C. and Cash J.D.: Fibrinolysis at Rest and After Exercise in Hepatic Cirrhosis. *Brit. J. Haemat.* 17:431-443, 1969.
- 38.- Dawson A.A. and McDonald G.A.: Diagnosis of Disorders of -- Blood Coagulation and Fibrinolysis. *Clinics in Haematology*

2:65-78,1973.

- 39.- Dechavanne M., Bouletreau P., Petit P.: Hepatite Virale Grave, Coagulation Intravacuolaire et Fibrinolyse. Presse Medicale 79(54):2485-2486,1975.
- 40.- Deykin D.: The Role of the Liver in Serum Induced Hypercoagulability. Journal of Clin. Inv. 45:256-263,1966.:
- 41.- Deykin D., Cochios F., DeCamp G., Lopez A.: Hepatic Removal of Activated Factor X by the Perfused Rabbit Liver. Amer. J. Physiol. 214:414-419,1968.
- 42.- Deykin D.: The Clinical Challenge of Disseminated Intravascular Coagulation. New Eng. J. Med. 283:636-644,1970.
- 43.- Deutsch E.: Blood Coagulation Changes in Liver Diseases in - Progress in Liver Diseases. II:69 83,1965.
44. Donaldson G.W.K., Davies S.H. et al.: Coagulation Factors in Chronic Liver Diseases. J. Clin. Path. 22 199-204,1969.
- 45.- Douvres P.A.: Effect of High Parenteral Doses of Vitamin K analogues and Serum Albumin on the Prothrombin Level and Liver Function in Alcoholic Cirrhosis. Amer. J. Dig. Dis. 10: 635 642,1965.
- 46.- Dubber A.H.C., McNicol O.P., Uttley D. and Douglas A.S.: In Vitro and in Vivo Studies with Trasylol, an Anticoagulant and a Fibrinolytic Inhibitor. Brit. J. Haemat. 14:31-49,1968.
- 47.- Dubber A.H.C. McNicol C.P., Douglas A.S., Melander B.: Some Properties of the Antifibrinolytically Active Isomer of Amino-methylcyclohexane Carboxylic Acid. Lancet 2 1317-1319, 1964.
- 48.- Ekert H., Friedlander S., And Hardisty R.M.: The Role of Pla

- telets in Fibrinolysis. Brit. J. Haemt. 18 575-584, 1970.
- 49.- Ekert H. and Munts R.H.: Plasma Lysis of Fibrinogen and Fibrin and the Antigenic Properties of Their Degradation Products. Brit. J. Haemat. 22 103-110, 1972.
- 50.- Elizondo J. Sangrado de Tubo Digestivo en el Cirrótico. Reunión Anual de la A.M.I.N.N., 1974.
- 51.- Erickson Ch., String T., Stewart D., and Cohen R.I. Evaluation of Methods for the Detection and Quantitation of Serum Fibrin-Fibrinogen Degradation Products. Amer. J. Clin. Path. 58 394-399, 1972.
- 52.- Ferreira H.C., Murat L.G. An Immunological Method for Demonstrating Fibrin Degradation Products in Serum and its Use in the Diagnosis of Fibrinolytic States. Brit. J. Haemat. 9: 299, 1963.
- 53.- Finkbiner R.B., McGovern J.J., Goldstein R. and Bunker J.P.: Coagulation Defects in Liver Disease and Response to Transfusion During Surgery. Amer. J. Med. 26:199-213, 1959.
- 54.- Fisher S., Fletcher A.P., Alkjaersig N., and Sherry S.: Immunoelectrophoretic Characterization of Plasma Fibrinogen - Derivatives in Patients with Pathological Plasma Proteolysis. J. Lab. and Clin. Med. 70:903-922, 1967.
- 55.- Fletcher A.P.: Pathological Fibrinolysis. Fed. Proc. 25:84-88, 1966.
- 56.- Fletcher A.F., Alkjaersig N. and Sherry S.: Pathogenesis of the Coagulation Defect Developing During Pathological Plasma Proteolytic (Fibrinolytic) States. I.- The Significance of Fibrinogen Proteolysis and Circulating Fibrinogen Breakdown

- Products. J. Clin. Invest. 41:896,1962.
- 57.- Fletcher A.F., Alkjaersig N. and Sherry S. Pathogenesis of the Coagulation Defect Developing During Pathological Plasma Proteolytic (Fibrinolytic) States. II.- The Significance, Mechanism and Consequences of Defective Fibrin Polymerization. J. Clin. Invest. 41:917-934,1962.
- 58.- Fletcher A.F., Alkjaersig N., O'Brien J. and Tulenski V.G. Blood Hypercoagulability and Thrombosis. Transaction of the Association of American Physicians. LXXXIII:159-167,1970.
59. Fletcher A.P., Biederman O., Moore D., Alkjaersig N. and Sherry S.: Abnormal Plasminogen-plasmin System Activity (Fibrinolysis) in Patients With Hepatic Cirrhosis: its Cause and Consequences. J. Clin. Invest. 43:681-695, 1964.
- 60.- Flute P.T. Haemostasis in Fulminant Hepatic Failure. Brit. Med. J. 1:215-216,1971.
- 61.- Forbes C. D. and Davidson J.F.: Management of Coagulation Defects. Clinics in Haematology;2:101-127,1973.
- 62.- Foreman W.B., Barnhart M.I.: Cellular Site for Fibrinogen - Synthesis. J. Amer. Med. Assoc. 187:128-132,1964.
- 63.- Frick S.: Response and Minimal Daily Requirement for Vitamin K in Man. J. Appl. Physiol. 23:387-389,1967.
- 64.- Gaffney P.L., Brasher M.: Methods of Examining Fibrinolysis in Plasma. Nature 244:361-362,1973.
- 65.- Gardner F.H.: Use of Platelet Transfusions. Brit. J. Haemat. 27:537-542,1974.
- 66.- Garvey M.B. and Black I.M.: The Detection of Fibrinogen-Fibrin Degradation Products by Means of a New Antibody-coated

Latex Particle. J. Clin. Path. 15:680-682,1972.

- 67.- Girard M., Chabanon R., Bel A., Reullard J.P. Ictere Infectieux a Rechute avec Syndrome Hemorragique Sévere par Trombopenie. Arch. Med. Appar. Dig. 52:370,1963.
68. Glover D. and Warner E.D.: The CLUE Test. A Multiparameter Coagulation and Fibrinolysis Screening Test Using the Platelet Agregometer. Amer. J. of Clin. Path. 63:74-80,1975.
- 69.- Godal H.C. and Hello I.: The Influence of Fibrinolytic and Fibrinogenolytic Split Products on the Last Stage of Coagulation. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15:327,1963.
- 70.- Goodpasture E.W.: Fibrinolysis in Chronic Hepatic Insufficiency. Bull. Johns Hopk. Hosp. 25:330,1914.
- 71.- Gralnick H. R. and Greipp P.: Thrombosis with Epsilon Amino Caproic Acid Therapy. Amer. J. Clin. Path. 56:151-154,1971
- 72.- Grossi C.E., Moreno A.H., Rousselot L.M.: Studies on Spontaneous Fibrinolytic Activity in Patients with Cirrhosis of the Liver and its Inhibition by Epsilon Amino Carpoic Acid. Annals of Surgery 153:383-393,1961.
- 73.- Grossi C.E., Rousselot L.M. and Panke W.F.: Control of Fibrinolysis During Porto-caval Shunts. J. Amer. Med. Assoc. 187:1005-1008,1964.
- 74.- Guest M.M.: Functional Significance of the Fibrinolytic Enzyme System. Fed. Proc. 25:73-76,1966.
- 75.- Guillin M.C., Ménaché D., Barge J., Rueff B. and Fauvert R.: Les Troubles de l'Hémostase au Cours des Hépatites Virales Graves. Etude Clinique, Anatomique et Biologique. Ann. Med. Intern. 122:605-612,1971.

- 76.- Haberland G.L.: Introductory Remarks on the Bases of the Therapeutic Use of Trasylol. Symposia on New Aspects of Trasylol Therapy. Marx, Imdahl, Haberland 2:1-10,1967.
- 77.- Haberland G.L.: A Short Treatise on the Concept of Enzyme Inhibition. Proceedings on an International Symposium: the Lung in Shock. Schattauer (Stuttgart) 6:1-8,1973.
- 78.- Hamashima Y., Harter J., Loons A.: The Localization of Albumin and Fibrinogen in Human Liver Cells. J. Cell Biol. 20: 271-279,1964.
- 79.- Hardaway R.M.: Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation. Factors which Prevent Disseminated Intravascular Coagulation. p. 149. Charles C. Thomas Publisher 1966.
- 80.- Harker L.A., Slichter S.J.: Platelet and Fibrinogen Consumption in Man. New Eng. J. Med. 287:999-1005,1972.
- 81.- Hawiger J., Niewiarowski S., Gurewicz V., Thomas D.P.: Measurement of Fibrinogen and Fibrin Degradation Products in Serum by Staphylococcal Clumping Test. J. Lab. Clin. Med. 75: 93,1970.
- 82.- Hedenberg L., Korsan-Bengtzen K.: Clotting Tests and other Tests of the Haemostatic Mechanism in Cirrhosis of the Liver and their Diagnostic Significance. Acta Med. Scand. 172: -- 229-235,1962.
- 83.- Hillenbrand P., Parbhoo S.P., Jedrychowski A. and Sherlock S.: Significance of Intravascular Coagulation and Fibrinolysis in Acute Hepatic Failure. Gut: 15:83-88,1974.
- 84.- Holmsen H.: Platelet Physiology. Clinics in Haematology. 1: 235-266,1972.

- 85.- Hugenin A., Alhou A. and Akoun A.: Hépatite Epidémique et --
Ehprura Thrombocytopénique. Sem. Hop. Paris 32:4158-1956.
- 86.- Iatridis L. and Ferguson T.: Effect of Surface and Hageman
Factor on the Endogenous or Spontaneous Activation of the
Fibrinolytic System. Thomb. et Diath. Haemorrh. 6:411,1961.
- 87.- Ingram G.I.C. and Matchett M.A.: The "Serial Thrombin Time"
Method for Measuring Fibrinogenolytic Activity in Plasma.
Nature 188:674-675,1960.
- 88.- Jacob H.S.: Hypersplenism: Mechanism and Management. Brit. J
Haemat. 27:1-7,1974.:
- 89.- Jerushalmy Z., Zucker M.B.: Some Effects of FDP on Blood Pla
telets. Thromb. Diath. Hemorrh. 15:413-419,1966.
- 90.- Johansson S.A.: Studies on Blood Coagulation Factors in a Ca
se of Liver Cirrhosis. Acta Med. Scand. 175:177-183,1964.
- 91.- Johnson A.J., Newman J.: Fibrinolytic System in Health and -
Disease. Seminars in Hematology 1:401-431,1964.
- 92.- Johnson, Suttie.: Vitamin K and Prothrombin Activity. Fed. -
Proc. 29:583,1970.
- 93.- Jones E.A., Clain D., Clink H.M., Macgilirray M. and Sherlock
S.: Hepatic Coma due to Acute Hepatic Necrosis Treated by -
Exchange Blood Transfusion. Lancet II:169,1967.
- 94.- Kaller H.: Pharmacology of Trasylol. Symposium on New As--
pects of Trasylol Therapy. Schattauer (Stuttgart) 2:11-20, -
1967.
- 95.- Kazmier F.J., Spittel J.A., Bowie E.J.W. et al.: Release of
Vitamin K Dependent Coagulation Factors by Isolated Perfused
Rat Liver. Amer. J. Physiol. 214:919-922,1968.

- 96.- Kidder W.R., Logan L.J., Rappaport S.I., Patch M.J.: The Plasma Protamine Paracoagulation Test: Clinical and Laboratory Evaluation. *Am. J. Clin. Path.* 58:675-686,1972.
- 97.- Kline D.I.: Chemistry and Biochemistry of the Fibrinolytic System. *Fed. Proc.* 25:31-33,1966.
- 98.- Kowalski E., Kopec M., Wegrzynowi C.Z.: Influence of FDP on Platelet Aggregation, Adhesiveness and Viscous Metamorphosis Thromb. Diath. Haemorrh. 10:406-423,1963.
- 99.- Kupper H.G., Gee W., Edwald T.: Statistical Correlation of Liver Function Tests with Coagulation Factor Deficiencies in Laennec's Cirrhosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 10:317,1964.
- 100.-Kwaan H.C. and Barlow G.H.: Nature and Biological Activities of the Degradation Products of Fibrinogen and Fibrin. *Ann. Rev. Med.* 24:335-344,1973.
- 101.-Kwaan H.C., McFadzean A.J., Cook J.: Plasma Fibrinolytic Activity in Cirrhosis of the Liver. *Lancet* 1:132-136,1956.
- 102.-Larrieu M.J., Rigollet C, and Marder V.J.: Comparative Effects of Fibrinogen Degradation Fragments D and E on Coagulation. *Brit. J. Haemat.* 22:719,1972.
- 103.-Leger L., Lande M. and Vergoz D.: Fibrinolyse au Cours de la Chirurgie des Cirrhoses. *Journal de Chirurgie* 80:155,1960.
- 104.-Leger L., Vergoz D. and Lande M.: Prevention et Traitement des Fibrinolyse par l'Inhibiteur de Kunitz. *Mem. Acad. Chir. (Paris)* 87:221,1961.
- 105.-Leroy J., Lamagnere J.P., Mercier C., Faucchier Cl., Leroux M E., Laugier J.: La Coagulopathie de Consomation au Cours des Hémorragies Fulminantes et son Traitement. *Ann. Pédiat.* 21(12):843

- 854,1974.
- 106.-Levrat M., Truchot R.: Le Role de La Thrombopenie dans les -
Hémorragies des Cirrhoses du Foie. Arch. Mal. Appar. Dig. 51
1394,1962.
- 107.-Lewis J.H., and Doyle A.P.: Effects of Epsilon Amino Caproic
Acid on Coagulation and Fibrinolytic Mechanism. Journal Amer
Med. Assoc. 188:56-63,1964.
- 108.-Lewis J.H., Wilson J.H. and Brandon J.M.: Counterelectropho-
resis Test for Molecules Immunologically Similar to Fibrino-
gen. Ann. J. Clin. Pathol. 58:400-404,1972.
- 109.-Lieberman F.L., Reynolds T.B.: Plasma Volumen in Cirrhosis -
of the Liver. J. Clin. Invest. 46:1297-1308,1967.
- 110.-Macpherson A.I.S.: Assessment of the Results of Surgical --
Treatment in Portal Hypertension. Gastroenterology 38:142-
154,1960.
- 111.-Mandel E.E., Gerhold N.M.: Plasma Fibrin Stabilizing Factor:
Acquired Deficiency in Various Disorders. Amer. J. Clin. --
Path. 52:547-556,1969.
- 112.-Mandel E.E., Lazerson J.: Thrombastenia in Liver Disease. --
New Eng. J. Med. 265:56-61,1961.
- 113.-Marchiero T.L., Hougie C., Radge H. et al.: Hemophilia: Role
of Organ Homografts. Science 163:188-190,1969.
- 114.-Marder V.I., Matchett M.O., Sherry S.: Detection of Serum Fi
brinogen and Fibrin Degradations Products. Amer. J. Med. 51:
71-82,1971.
- 115.-Marder V.I., Shulman N.R.: High Molecular Weight Derivatives
of Human Fibrinogen Produced bay Plasmin. I.Physiological and

- Immunological Characterization. *J. Biol. Chem.* 244:2111-2117
1969.
- 116.-Marder V.I., Shulman N.R.: High Molecular Weight Derivatives
of Human Fibrinogen Produced by Plasmin. II. Mechanism of --
their Anticoagulant Activity. *J. Biol. Chem.* 244:2120-2124,
1969.
- 117.-Martini G.A., Arndt H., Baltzer I., Hardewig A., Marsch W.,
Schmidt H.A.: Pulmonary Circulation in Portal Hypertension.
Annals New York Acad. Sci.
- 118.-Mark R.: Kallikrein Inhibitors as Anticoagulants. Symposia --
on New Aspects of Trasylol Therapy. Schattauer-Verlag Stutt--
gart-New York 2:93-104, 1967.
- 119.-Massumi R.A., Rios J.C., Ticktin H.E.: Hemodynamic Abnormali-
ties and Venous Admixture in Portal Cirrhosis. *Amer. J. Med.*
Sci. 1965 (Sept):275-283.
- 120.-Matis P.: Effects of Trasylol on Blood Clotting and Wound --
Healing. Symposia on New Aspects of Trasylol Therapy. Schat-
tauer-Verlag Stuttgart-New York 2:21-42, 1967.
- 121.-Mayer S., Salvador J., et Tangeo M.M.: Les auto-anticorps --
Anti-leucocytaires et Anti-plaquetaires. *Path. Biol.* 22:525
540, 1974.
- 122.-McKay D.G. and Müller-Berghaus G.: Therapeutic Implications
of Disseminated Intravascular Coagulation. *Amer. J. Cardiol.*
20:392-410, 1967.
- 123.-McNicol G.P., Davies J.A.: Fibrinolytic Enzyme System. *Clin.*
in Haemat. 2:23-51, 1973.
- 124.-McNicol G.P., Douglas A.S.: Fibrinolytic States in Surgery.

- Proc. Roy. Soc. Med. 58:259-261,1965.
- 125.-McNicol G.P. and Douglas A.S.:EACA and others Inhibitors of Fibrinolysis. Brit. Med. Bull. 20:233,1964.
- 126.-McCullough J.: Blood Component Therapy. Geriatrics 29:85-93, 1974.
- 127.-McNicol G.P., and Davies J.A.: Fibrinolytic Enzyme System. Clinics in Haematology 2:23-51,1973.
- 128.-Meili E.O. and Straub P.W.: Elevation of Factor VIII in Acute Fatal Liver Necrosis. Thromb. Diath. Haemorrh. 24:161-174 1970.
- 129.- Merskey C., Kleiner G.J., Johnson A.I.: Quantitative Stimulation of Fibrinogen in Human Serum. Relation to Diagnosis and Treatment. Blood 28:1-18,1966.
- 130.-Mowat N.A.G., Brunt P.W., and Ogston D.: The Fibrinolytic Enzyme System in Acute and Chronic Liver Injury. Acta Haemat. 52:289-293,1974.
- 131.-MacFarlane R.G.: An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature: 202:498-499,1964.
- 132.-Merskey C., Lalezary P., Johnson A.I.: A Rapid, Simple, Sensitive Method for Measuring Fibrinolytic Split Products in Human Serum Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:871,1969.
- 133.-Minna J.D., Robboy S.L. and Colman R.W.: Liver Disease in DIC. (Disseminate Intravascular Coagulation in Man. Charles C. Thomas Publishers. 1974.
- 134.-Montiel R., Vigne J., Bordet P., Raby C. and Canegrit M.: - Purpura Thrombocytopenique Apparue au Decours d'une Hépatite

- Virale. Guérison par Splénectomie. Hémostase 1:267,1961.
- 135.-Mbare J. et al.: Danger of Vitamin K Analogues to Newborn. Lancet 1:819,1955.
- 136.-Naeye R.L.: Thrombotic State After a Hemorrhagic Diathesis a Possible Complication of Therapy with Epsilon-Amino-Caproic Acid. Blood 19:694-701, 1962.
- 137.-Niewiarowski S. and Gurewich V.: The Serial Dilution Protamine Sulfate Test for the Detection of Fibrin Monomers and Fibrin Degradation Products. J. Lab Clin. Med. 77:665-676,1971
- 138.-Niewiarowski S. and Kowalski E.: un Nouvel Anticoagulant Dérivé du Fibrinogène. Revue d'Hématologie 13:320,1958.
- 139.-Nilsson I.M., Andersson L. and Björkman S.E.: Epsilon-Amino Caproic Acid (E-ACA) as a Therapeutic Agent. Acta Med. Scandinavica Suppl. 448 Vol. 180,1966.
- 140.-Nilsson I.M., Sjoerdsma A. and Waldenström I.: Antifibrinolytic Activity and Metabolism of Epsilon Amino Caproic Acid in Man. Lancet 1:1322-1326,1960.
- 141.-Norman P.S.: Antiplasmins. Fed.Proc. 25:63-67,1966.
- 142.-Nussbaum M. and Morse B.J.: Plasma Fibrin Stabilizing Factor Activity In Various Diseases. Blood 23:669,1964.
- 143.-O'Connell R.A., Grossi C.E., Rousselot L.M.: Role of Inhibitors of Fibrinolysis in Liver Cirrhosis. Acta Haemat. 40:265-274,1968.
- 144.-Okamoto S., Sato S., Hatano H., and Okamoto V.: Some Aspects of Fibrinolytic System in Animal Experiments and About 3000 Clinical Cases: Some Studies on the Applications of New Potent Antifibrinolytic Substances. International Society of -

- Hematology 9th Congress, México 1962. Proceedings Vol. 2 pp. 265-270, Mexico City UNAM, 1964.
- 145.-Ollendorf P., Rasmussen J., Astrup T.: Blood Coagulation and Plasma Fibrinolysis in Geriatric Patients with Decreased Liver Function. Acta Med. Scand. 179 (1):101-112,1966.
- 146.-Olson J.P., Miller L.L., Trou'S.N.: Synthesis of Clotting -- Factors by the Isolated Perfused Rat Liver. J. Clin. Invest. 45:690-701,1966.
- 147.-O'Shea M.J., Flute P.T.: Husbandry of Blood Products; the -- Clinical Use of Cyclokapron. Brit. J. Haemat. 17:612-613, - 1969;
- 148.-Pechet L.: Fibrinolysis. New Eng. J. Med. 273:966,973,1024, 1965.
- 149.- Penny R., Rozenberg M.C., Firkin B.G.: The Splenic Platelet Pool. Blood 27:1-6,1966.
- 150.-Pises P., Bick R., Siegel B.: Hyperfibrinolysis in Cirrhosis Amer. J. Gastroenterology 280-289,1974.
- 151.-Purcell G., Phillips Ll.: Fibrinolytic Activity in Cirrhosis of the Liver. Surg. Gynecol. Obstet. 117:139-144,1963.
- 152.-Rake M.O., Flute P.T., Shilkin K.B., Lewis M.B., Winch L. and Williams R.: Early and Intensive Therapy of Intravascular -- Coagulation in Acute Liver Disease. Lancet 2:1215-1218,1971.
- 153.-Rake M.O., Pannell G., Flute P.I., Williams P.: Intravascu-- lar Coagulation in Acute Hepatic Necrosis. Lancet 1:533-537, 1970.
- 154.-Rapaport S.I.: Plasma Thromboplastin Antecedent Levels in Pa-- tients Receiving Coumarin and in Patients with Laennec's Ci-

- rrhosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108:115-116, 1961.
- 155.-Rapaport S.J., Amer S.P., Mikkelsen J. and Goodman I.P.: Plasma Clotting Factors in Chronic Hepatocellular Disease. New Eng. J. Med. 263:278-282, 1960.
- 156.-Ratnoff O.D.: Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma. The Role of Lysis of Plasma Clots in Normal and Diseased Individuals, with Particular Reference to Hepatic Disease. Bull. Johns Hopk Hosp. 64:29, 1949.
- 157.-Ratnoff O.D., Davie E.W.: Waterfall Sequence for Intrinsic blood Clotting. Science 145:1310-1312, 1964.
- 158.-Redeker A.G., Yamahiro A.S : Controlled Trial of Exchange & Transfusion Therapy in Fulminant Hepatitis. Lancet 1:3-6, - 1973.
- 159.-Reid W.O.: The Relationship of Liver Insufficiency to Fibrinolytic Hemorrhage as Demonstrated by the Serial Thrombin Time. Metabolism 12:631-641, 1963.
- 160.- Reid W.O., Somlyo A.V, Somlyo A.P. and Custer R.P.: Role of the Platelet in Fibrinolysis with a Sensitive Test for Fibrinolytic Activity. Amer. J. Clin. Path. 37:561-566, 1962.
- 161.-Ritt D.J.: Acute Hepatic Necrosis with Stupor and Coma. Medicine 48:151-172, 1969.
- 162.-Robert D., Bolot J.F., Belleville J.P., Bouletreau P., Bernard Ch.: Les Troubles de l'etat Coagulo-lytique et leur Valeur Pronostique dans l'insuffisance Hepatique Aigue Grave. Lyon Medical 231(9):791-796, 1974.
- 163.-Roberts H.R., Cederbaum A.J.: The Liver and Blood Coagulation: Physiology and Pathology. Gastroenterology 63:297-320,

1972.

- 164.--Rodriguez-Erdmann F.: The Syndrome of Intravascular Coagulation. Postgraduate Medicine 55:91-98, 1974.
- 165.--Rueff B. and Benhamou J.-P.: Acute Hepatic Necrosis and Fulminant Hepatic Failure. Gut 14:805-815, 1973.
- 166.--Saunders S.J., Hickman R., Mac Donald R. and Terblanche I.: The Treatment of Acute Liver Failure. Progress in Liver Disease IV:333-344, 1972.
- 167.--Schmutzler R.: Spontaneous Fibrinolysis and Inhibitory Action of EACA and Trasylol. Folia Haematol. 8:33-38, 1963.
- 168.--Schulz K.: Anti-fibrinolysis by a New Protease Inhibitor. Z. Ges. Inn. Med. 20:325-328, 1965.
- 169.--Seegers W.H.: Solving the Riddle of Blood Coagulation. Shirley A. Johnson Memorial Lecture. Transaction of the III Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Aug. 21-27, 1972. F.K. Schattauer-Verlag pp.9-30, 1973.
- 170.--Seegers W.H.: Blood Coagulation: A Cybernetic System. Ser. Haemat. VI:549-578, 1973.
- 171.--Shah D.V., Suttie J.W.: Mechanism of Action of Vitamin K: Evidence for Conversion of a Precursor Protein to Prothrombin in the Rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68:1653-1657, 1971.
- 172.--Sharp A.A.: Pathological Fibrinolysis. Brit. Med. Bull. 20:240-245, 1964.
- 173.--Sherry S.: Fibrinolysis. Ann. Rev. Med. 19:247-268, 1968.
- 174.--Sherry S., Flecher A.P., Alkjaersig N. and Sawyer W.D. E-aminocaproic Acid "A Potent Anti-fibrinolytic Agent". Trans. Ass. Amer. Physns. 72:62, 1959.

- 175.-Shrifter H., Steigmann F.: The Effect of Large Doses of Synthetic Vitamin K and K_1 on the Prothrombin Time of Patients - with Liver Diseases. J. Lab. Clin. Med. 44:930-931,1954.
- 176.-Siegel J. H., Goldwyn R.M., Farrell E.J., Gallin P., and - Friedman H.P.: Hyperdynamic States and the Physiologic Determinants of Survival in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. Arch. Surg. 108:282-292,1974.
- 177.-Simpson J.G. and Stalker A.L.: The Concept of Disseminated Intravascular Coagulation. Clinics in Haematology. 2:189-198 1973.
- 178.-Smith A.M., Custer R.P.: Toxicity of Vitamin K. J. Amer. Med. Assoc. 173:502-504,1960.
- 179.-Spaet I.H. et al.: Clearance of Blood Thromboplastin by Rats Blood 17:196,1961.
- 180.-Spaet I.H.: Hemostatic Hemostasis. Blood 28:113,1966.
- 181.-Spector J., Corn M.: Laboratory Tests of Hemostasis. The Relationship to Hemorrhage in Liver Disease. Arch. Intern. Med 119:577-582,1967.
- 182.-Spector I., Corn M., Ticklin H.E.: Effect of Plasma Transfusion on the Prothrombin Time and Clotting Factors in Liver Disease. New Eng. J. Med. 275:1032-1037,1966.
- 183.-Stafford J.L.: Fibrinolysis and Intrinsic Haemostasis. Brit. Med. Bull. 20; 179,1964.
- 184.-Steigmann F. et al.: Vitamin K and Hypoprothrombinemia of - Liver Diseases. Geriatrics 15:700,1960.
- 185.-Steigmann F. et al.: Vitamin K Therapy in Liver Disease: - Need for reevaluation. Amer. J. Gastroenterology 31:369-375,

1959.

- 186.--Stefanini M.: The Haemorrhagic Diathesis of Liver Dysfunction and Obstructive Jaundice. Proceedings of the 3rd International Congress of Society of Hematology. Edited by C.V. Moore. Grune and Stratton New York 1951. pp.484-494.
- 187.--Sullivan B.H., Tumen H.I.: The Effect of Portocaval Shunt on Thrombocytopenia Associated with Portal Hypertension. *Annals Int. Med.* 55:598-603,1961.
- 188.--Surgenor D.M.: Erythrocytes and Blood Coagulation. *Tromb. et Diath. Haemorrh.* 32:247-259,1974.
- 189.--Sweeney W.M.: Aminocaproic Acid, an Inhibitor of Fibrinolysis. *Amer. J. Med. Sci.* 249:576-589,1965.
- 190.--Takeda Y.: Studies on the Metabolism of Fibrinogen in Healthy Men with Autologous 125 I-labeled Fibrinogen. *J. Clin. Investigation* 45:103-111,1966.
- 191.--Thomas D.P.: A Comparative Study of Four Methods for Detecting Fibrinogen Degradation Products in Patients with Various Diseases. *New Eng. J. Med.* 283:663-668,1970.
- 192.--Thomas D.P., Rean J., Stuart R.K.: Platelet Aggregation in Patients with Laennec's Cirrhosis of the Liver. *New Eng. J. Med.* 276:1344-1348,1967.
- 193.--Thomas D.P., Stuart R.K., Rean V.I., Willcox G.: Hemostasis in Alcoholic Cirrhosis of the Liver. *Fed. Proc.* 29:709,1970 (Abstract 2619).
- 194.--Trey C. and Davidson C.: The Management of Fulminant Hepatic Failure. *Progress in Liver Disease III*:282-298,1970.
- 195.--Trey C., Lipworth L. and Davidson C.S.: Parameters Influencing

- cing Survival in the First 318 Patients Reported to the Fulminant Hepatic Failure Surveillance Study. *Gastroenterology* 58:306,1970.
- 196.-Triantaphyllopoulos E. and Triantaphyllopoulos D.F.: Thermostable Anticoagulant from the Anticoagulant Reaction of Incubated Fibrinogen. *Brit. J. Haemat.* 11:33,1965.
- 197.-Tygat G., Collen D., DeVreker R. and Verstraete M.: Investigations of the Fibrinolytic System in Liver Cirrhosis. *Acta Haematologica* 40:265-274,1968.
- 198.-Tygat G.N.,Collen D., Verstraete M.. Metabolism of Fibrinogen in Cirrhosis of the Liver. *J. of Clin. Invest.* 50:1690-1701,1971.
- 199.-Verdier F., Hakim J., Sraer J., Fay M., Boucherot J., Troube H., Drutel P.: Oxygen Transport in Non-hypoxaemic Cirrhotic Patients. *Biomedicine* 21(6):268-271,1974.
- 200.-Vergoz D., Lande M et Leger L.: Prevention et Traitement des Fibrinolyse par l'Inhibiteur de Kunitz. *Presse Med.* 69:339-342,1961.
- 201.-Verstraete M., Vermeylen J. and Collen D. Intravascular Coagulation in Liver Disease. *Ann. Rev. Med.* 25:447-455,1974.
- 202.-Von-Felten A., Straub W., Frick P.G.: Dysfibrinogenemia in a Patient with Primary Hepatoma. First Observation of an Acquired Abnormality of Fibrin Monomer Aggregation. *New Eng. J. Med.* 280 405-409,1969.
- 203.-Von Kaula K.N.: Liver in Regulation of Fibrinolytic Activity. *Lancet* II:1046,1964.
- 204.-Von Kaula K.N.: Non-enzymatic Activation of the Fibrinoly-

- tic Enzyme System. Fed. Proc. 25 57-62,1966.
- 205.-Von Kaulla K.N., Schultz R.L. Methods for Evaluation of Human Fibrinolysis. Amer. J. Clin. Path. 29 104,1958.
- 206.-Wallace J.: Preparation of Blood and Blood Products for Management of Coagulation Defects. Clinics in Hematology 2:129-134,1973.
- 207.-Walls W.P., Losowsky M.S.: Plasma Fibrin-Stabilizing Factor (FSF) Activity in Normal Subjects and Patients with Chronic Liver Disease. Thromb. Diath. Haemorrh. 21:134-143,1969.
- 208.-Walls W.D., Losowsky M.S.: The Hemostatic Defect of Liver Disease. Gastroenterology 60:108-119,1971
- 209.-Webster W.P., Zukoski C.F., Hutchins P. et al.: Plasma Factor VIII Synthesis and Control as Revealed by Canine Organ Transplantation. Amer. J. Physiol. 220:1147-1154,1971.
- 210.-Weiss H.J.: Thrombocytopenia. Clinics in Haematology 1:369-382,1972.
- 211.-Williams R.: Problems of Fulminant Hepatic Failure. Brit. Med. Bull. 28:114-119,1972.
- 212.-Wurzel H.A.: Incidence of Various Coagulation Defects and their Association with Different Diseases. Amer. J. Med. Sci 241:625-631,1961.
- 213.-Zetterqvist E. and von Francken I.: Coagulation Disturbances with manifest Bleeding in Extrahepatic Portal Hypertension - and in Liver Cirrhosis. Preliminary Results of Heparin Treatment. Acta Med. Scand. 173 753-760,1963.
- 214.-Zimmon D.S., Kessler R.E.: The Portal Pressure-Blood Volume Relationship in Cirrhosis. Gut 15:99-101,1974.