
FACULTAD DE QUIMICA

UNAM

**Contribución al Estudio de la Coagulación en
el Preoperatorio de Pacientes Cirróticos**

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

LIDIA LOPEZ REYES

México, D. F.

1974





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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1924
FECHA
PROC. Mit ~~109~~ 174



QUIMICA

Jurado asignado originalmente:

Presidente	Prof.	Fernando Vélez Orozco
Vocal	"	Dea Coronado Perdomo
Secretario	"	Ramón Guevara Estrada
1er. suplente	"	Alvar Loria A.
2o. suplente	"	Alfredo Garzón Serra.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Hospital General del Centro Médico Nacional.

Nombre completo del sustentante:

Lidia López Reyes.

Nombre completo del asesor del tema:

Prof. Dea Coronado Perdomo.

A MIS PADRES

Por el amor y respeto que me merecen y
cuyo ejemplo es la norma de mi vida.

A MIS HERMANOS

Con la expresión más sincera de mi afecto.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS

Con estimación.

A MI FACULTAD

A MIS MAESTROS

A MIS COMPAÑEROS

AL H. JURADO

Con agradecimiento al Dr. Javier Pizzuto Chávez
jefe del Servicio de Hematología del Hospital
General del C.M.N. del I.M.S.S., por su orien-
tación y ayuda.

Al Dr. Manuel Morales y a todo el personal del La-
boratorio de Coagulación del Hospital General
del C.M.N. del I.M.S.S., por su colaboración
para la realización de este trabajo.

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III.- MATERIAL Y METODOS
- IV.- RESULTADOS
- V.- DISCUSION Y RESUMEN
- VI.- CONCLUSIONES
- VII.- BIBLIOGRAFIA

I

INTRODUCCION

El mecanismo normal de la coagulación esta representado por la serie de reacciones que tienden a mantener en equilibrio la producción y destrucción de la fibrina. El mismo tiene por objeto conservar la fluidez de la sangre y evitar la aparición de hemorragias o de trombosis. Este concepto fué - propuesto por Nolf,(11) desde 1908 y adquirió gran importancia en 1956, cuando Astrup (10),(12) consideró a este mecanismo como un proceso fisiológico que ocurría a nivel de la pared de los vasos sanguíneos. Este se lleva a efecto tanto por el depósito como por la eliminación de fibrina (3),(9), y en base a sus modificaciones es como en la actualidad se explican las diferentes alteraciones de la coagulación (1),(Figura No. 1).

Es decir, si aumenta la formación de fibrina o coagulación, y no se incrementa su destrucción por fibrinólisis secundaria (1) (12) o compensadora aparecen las trombosis. Por otra parte, si hay una destrucción exagerada de la fibrina no compensada - por una producción semejante, pueden aparecer hemorragias graves por un déficit secundario de fibrina debido a la existencia de "Fibrinólisis Anormal" (3),(16),(37),(45).

Desde hace muchos años se sabe que el hígado es el órgano más importante del organismo para mantener el equilibrio de la coagulación (45). Su participación en dicho mecanismo sólo es superada por las funciones de los vasos sanguíneos (3),

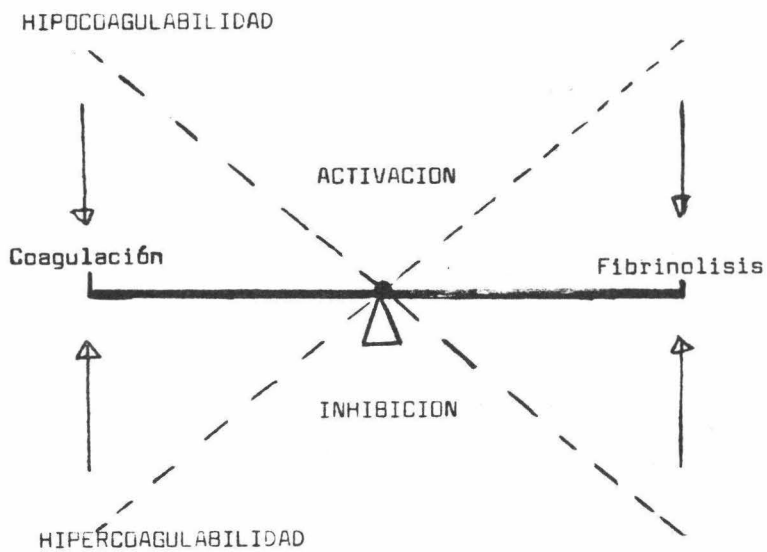


Fig. 1

EQUILIBRIO ENTRE COAGULACION Y FIBRINOLISIS

y de la sangre misma. Esto se debe a que interviene en la producción y en el almacenamiento de la mayoría de los factores de la coagulación. Se sabe que el hígado es necesario para la producción del factor II o protrombina y de los factores V, VII IX y X principalmente (31),(46),(49), los que intervienen en la formación de fibrina o coagulación propiamente dicha (Fig. No.2) (13). También participa en la síntesis del plasminógeno o profibrinolisisina, en la de diversas antiplasminas (1),(27),(39) o inhibidores de la actividad fibrinolítica, en la producción de proactivadores y en la eliminación de activadores circulantes del plasminógeno (1),(5),(11),(19),(26),(49). Todos estos factores intervienen en la destrucción fisiológica de la fibrina o fibrinolisis anormal (1),(9),(37),(56). Recientemente se le ha atribuido también al hígado la función de inactivar o depurar sustancias con actividad procoagulante, proceso que si es defectuoso puede originar la instalación de coagulación intravascular, síndrome de reciente descripción y que antes se consideraba ausente en el enfermo cirrótico (12),(16). Por todo lo anterior (Fig. No.3), es fácil comprender porqué la generalidad de los pacientes cirróticos cursan habitualmente durante alguna época de su evolución, con una o múltiples alteraciones de la coagulación. Estas pueden originar diversas manifestaciones hemorrágicas (21),(41), las que por su intensidad y frecuencia forman parte del cuadro clínico de la propia cirrosis hepática (14),(24),(35),(47).

SINTETIZA:

DEPURA:

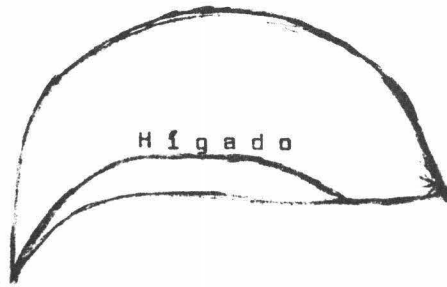
II, VII, IX, X

XI, XII, XIII

Plasminógeno

Antiplasminas

Proactivadores



Activadores de
Plasminógeno.

Factores procoag_u
gulantes activa_d
dos.

Figura No. 2

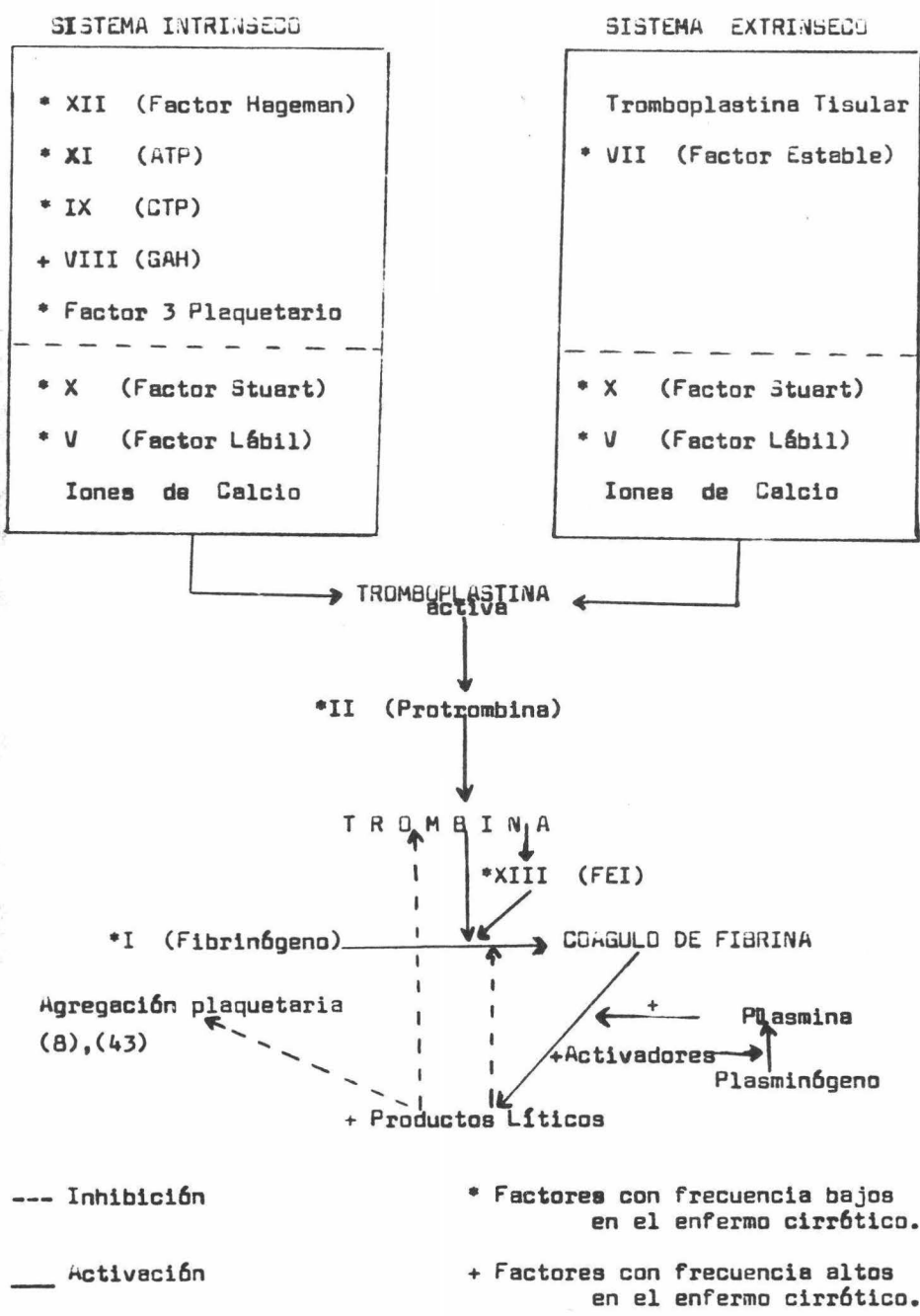


Fig. 3 EFECTOS DE LA CIRROSIS SOBRE LA COAGULACION Y LA ESTABILIDAD DEL COAGULO.

La finalidad del presente trabajo fue la de encontrar un procedimiento práctico que permitiera conocer con suficiente precisión y mínimo de riesgo, cuándo un enfermo cirrótico - que deba ser intervenido quirúrgicamente tiene el peligro de sangrar durante la operación. Con ello poder integrar un juicio preciso sobre el riesgo quirúrgico, importante en la valoración del enfermo cirrótico (25) y sobre todo, saber que puede ocurrir una complicación hemorrágica determinada ya sea para tratarla o para prevenirla (21). De ser así, aumentar las oportunidades de que un mayor número de pacientes cirróticos, puedan recibir el beneficio de la cirugía derivativa (25),(47) sin someterlos a un riesgo tan grave, como sería si apareciera el sangrado por Fibrinólisis Anormal Primaria.

II

GENERALIDADES

Las múltiples anormalidades de la coagulación que se han demostrado en los pacientes cirróticos (12),(24) se han dividido en 6 grandes grupos: las vasculares (14), las plaquetarias (14),(30),(44), el déficit de los factores plasmáticos de la coagulación (36), los anticoagulantes circulantes (14),(44), la fibrinólisis anormal primaria (6),(26) y la coagulación intravascular (1),(14),(19),(48),(49).

De estos grupos el más ampliamente estudiado hasta el momento ha sido probablemente el de la Fibrinólisis Anormal Primaria (F.A.P.) (4),(16),(19), la que ocurre hasta en el 60% de estos enfermos (5),(19). Su aparición puede desencadenar un episodio hemorrágico que no responde a las medidas habituales de tratamiento. Por ello, es una de las principales causas de muerte del enfermo cirrótico, como el de una intervención quirúrgica (13),(14),(34).

La Fibrinólisis Anormal Primaria (F.A.P.) o Fibrinólisis del cirrótico fue descrita inicialmente por Goodpasture en 1914 (16),(19). Este autor observó que el coágulo de la sangre de 4 pacientes cirróticos incubado a 37°C se disolvía más rápidamente que el de los sujetos normales, el que lo hacía después de varios días. Esto fué corroborado por métodos más sensibles por otros investigadores entre ellos Ratnoff (19), quie-

nes se interesaron además, por conocer el mecanismo de tal fenómeno. De esta manera se describió la existencia de un activador anormal del pl-sminógeno en la sangre del cirrótico, ausente en los sujetos con hígado normal; una disminución de los antiactivadores del plasminógeno; un defecto en la eliminación de los activadores (22); una disminución en la síntesis de antiplasminas (16), etc., todos debidos a una serie de anomalías directamente en relación con la insuficiencia hepática propia de la cirrosis.

En 1962 Fletcher y colbs. (7) demostraron que la fibrinolisis exagerada daba lugar a la presencia en la circulación de productos líticos provenientes de la destrucción del fibrinógeno, no coagulables por trombina y además, capaces de impedir la conversión del fibrinógeno a fibrina (45). Al mismo tiempo, Alkjaersig y colbs. (3), sugirieron que la actividad antitrombínica demostrada por ellos en los pacientes cirróticos era debida a estos productos líticos. A los mismos, posteriormente se les encontró responsables de otras anomalías, como la de interferir con la correcta polimerización de los monómeros de fibrina y con la aglutinación plaquetaria in vitro e in vivo (16),(19),(44).

Todas estas observaciones han permitido explicar por qué los enfermos con Fibrinolisis Anormal Primaria, que son casi exclusivamente los pacientes cirróticos, presentan episodios

hemorrágicos que pueden llegar a ser tan graves que terminen en la muerte del enfermo, pues además de disolver anormalmente el coágulo de fibrina (3) por la fibrinolisis excesiva contienen en su circulación elementos que bloquean la aglutinación plaquetaria, (49) tienen acción antitrombínica e impiden la polimerización normal de la fibrina (45) originando un coágulo estructural y funcionalmente anormal (3),(19).

La frecuencia e intensidad del sangrado por F.A.P., que se presenta principalmente en aquellos cirróticos sometidos a estímulos severos diversos como lo es una intervención quirúrgica, ha permitido demostrar en estos enfermos una notable susceptibilidad para desarrollar o intensificar la fibrinolisis anormal (51) ante la mínima agresión o sobre-estímulo (16),(19). La misma puede ocurrir con el ejercicio físico (10),(12),(16), con el uso de algunos medicamentos y anestésicos, y con la administración de sustancias con actividad vasomotora como el ácido nicotínico, procaína, etc. (16),(19),(50).

La demostración de esta susceptibilidad obligó a muchos investigadores a encontrar alguna forma de valorarla, sobre todo porque con cierta frecuencia los pacientes cirróticos requieren ser sometidos a intervenciones quirúrgicas diversas, las que constituyen agresiones intensas. Durante las mismas se desarrolla con frecuencia una gran actividad fibrinolítica y por lo tanto el peligro de una hemorragia grave (35).

Los trabajos al respecto se iniciaron con los de Biggs y cols. (4),(12) en 1947, los que encontraron que una serie de estímulos, como la tensión emocional, el ejercicio físico o la inyección de adrenalina (12),(42), eran capaces de producir fibrinolisis en individuos normales, pero con las características de ser poco intensa y breve, pues desaparecía en unos cuantos minutos. Nueve años más tarde, Kwaan y cols. (28) estudiaron la actividad inducida mediante la inyección subcutánea de adrenalina en 6 pacientes cirróticos y observaron que aparecía rápidamente y era intensa y muy prolongada, es decir, - significativamente diferente a la que había sido observada en los controles normales, en los que al cabo de 60 minutos ésta ya había desaparecido (16),(19). Estos resultados y los obtenidos previamente en otros 6 cirróticos que al ser esplenectomizados desarrollaron un sangrado incontrolable por una fibrinolisis muy intensa, los hizo suponer que la inducción con adrenalina podría ser un buen reflejo de la actividad fibrinolítica que puede ocurrir en el transoperatorio de estos enfermos. De esta manera, decían Kwaan y cols., la aplicación de adrenalina puede ser muy útil para detectar previamente a los pacientes que pueden desarrollar fibrinolisis anormal capaz de producir un sangrado peligroso en el acto quirúrgico, lo que pudieron corroborar en uno de sus casos, que desarrolló purpura generalizada después de la inyección de adrenalina.

A pesar de lo interesante de los trabajos de Kwaan y

colbs. las investigaciones posteriores intentaron únicamente de terminar, con pruebas más sensibles, deficiencias de factores de la coagulación o la presencia de fibrinolisis espontánea, pero sin tomar en cuenta la aparición o intensificación de ésta en respuesta a un estímulo determinado. En 1961, Lisker y Barbosa (32) propusieron la "generación de tromboplastina" como una prueba preoperatoria útil en los pacientes cirróticos, pues consideraron que con sus resultados podían asegurar la ausencia o presencia de sangrado. En 1964, Grossi y colbs (21) propusieron la dosificación de los factores plasmáticos de la coagulación y la aparición de fibrinolisis anormal producida por un mecanismo desconocido para ellos, como datos de pronóstico de sangrado durante el acto quirúrgico en el enfermo con cirrosis hepática. Basaron ésta conclusión en el estudio de 11 pacientes que sangraron intensamente durante la operación derivativa por hipertensión portal. Durante la misma, todos desarrollaron una gran actividad fibrinolítica y el sangrado no pudo ser corregido por hemostasis quirúrgica local ni por la transfusión de sangre fresca. En cambio la administración de ácido épsilon amino caproico corrigió totalmente el sangrado y permitió continuar y terminar la operación en forma normal. En esa misma época Purcell y Phillips propusieron a la F.A.P. espontánea, como un índice de mal pronóstico porque la encontraron en todos sus casos con sangrado y estaba ausente en los que no sangraban. También en 1963, William Reid (39) consideró el tiempo de trombina efec

tuado en serie como una prueba preoperatoria útil en el pronóstico de sangrado quirúrgico. De 7 casos estudiados con pruebas previas anormales, 5 sangraron intensamente durante la intervención quirúrgica de corazón abierto y 2 murieron por anemia aguda, en contraste con 12 controles con función hepática normal, pruebas de coagulación normales y que tuvieron también un sangrado normal. Posteriormente Brodsky y cols. (7),(8) recomendaron el tiempo de trombina seriado y la lisis de la euglobulina como pruebas útiles para el estudio y control del sangrado por fibrinolisis anormal, tanto en los enfermos con trombolisis masiva como en los de cirrosis hepática. Finalmente, Thomas y cols. supusieron que el retardo de la aglutinación plaquetaria en el enfermo cirrótico se debía a la gran cantidad y a la prolongada vida media de los productos líticos del fibrinógeno circulante, lo que a su vez puede estar directamente en relación con la aparición de sangrado en estos pacientes. Se han descrito otras técnicas que sí inducen F.A.P. en el enfermo cirrótico, pero se han efectuado sólo con el fin de estudiar las características de su mecanismo y no su posible aplicación en la clínica. Por ejemplo, se ha informado acerca del efecto de la inyección del ácido nicotínico (51), el estudio de la sangre venosa del antebrazo después del ejercicio (3), etc.

III
MATERIAL
Y
METODOS.

El estudio se llevó a cabo en 3 partes. En la primera se hizo una valoración de la utilidad y sensibilidad de las -- pruebas de laboratorio empleadas para detectar la F.A.P. espon-- tanea. Para ello se estudiaron 123 pacientes cirróticos con di-- ferentes grados de insuficiencia hepática, valorada y comproba-- da ésta por los estudios habituales clínicos, de laboratorio y mediante biopsia hepática en la mayoría de los casos (76.5%).

La segunda parte consistió en comprobar que las anorma-- lidades en las pruebas del laboeratorio empleadas se debían efec-- tivamente a la existencia de una F.A.P. espontánea. Para ello se diagnosticó con estas pruebas el mecanismo del sangrado en - 13 pacientes cirróticos como producido por esta anomalía, y se trató exitosamente con un antifibrinolítico específico, co-- mo el ácido épsilon aminocaproico (A.É.A.C.) (17),(20),(40), (45).

Finalmente, la tercera parte consistió en el estudio de 98 enfermos cirróticos. En ellos se valoró la intensidad y du-- ración de la actividad fibrinolítica anormal inducida por la - inyección subcutánea de adrenalina, con el objeto de simular - el estímulo del acto quirúrgico. Ello se hizo con la técnica - descrita por Kwaan y cols. (28) en 1956, con la única modifi-- cación de inyectar 0.4 ml en lugar de 1.0 ml de adrenalina en

solución acuosa a fin de disminuir sus efectos colaterales, la excitación y el dolor en el sitio de aplicación, y también para disminuir la intensidad de la respuesta en los sujetos control normales, para poder concederle mayor valor a su aparición en los enfermos cirróticos. El criterio para determinar cuando la prueba de adrenalina es positiva o de pronóstico de sangrado anormal por fibrinolisis depende de la demostración de F.A.P. (Tabla 2) después de 60 minutos de aplicada la adrenalina. Este criterio se basó en las experiencias originales de Kwaan y cols. y en las nuestras, con el estudio de 16 sujetos normales de los que en ninguno se desarrolló F.A.P. incluso a los 20 minutos de aplicada la adrenalina.

Posteriormente, el resultado de esta prueba pronóstico se valoró en 47 pacientes cirróticos. Ellos fueron intervenidos quirúrgicamente y en los mismos, se analizó la aparición de sangrado anormal en el trans y postoperatorio desencadenado por F.A.P. para relacionarlo con el resultado previamente obtenido con la inyección de adrenalina. Las pruebas que se emplearon fueron las siguientes

- 1.- Tiempo de protrombina.- Quick (38)
- 2.- Tiempo de tromboplastina parcial.- Langdell (29)
- 3.- Tiempo de trombina.- Jim (23)
- 4.- Fibrinógeno.- Ruiz y Jiménez (43)
- 5.- Plaquetas.- Brecher y Cronkite (6)
- 6.- Lisis de la euglobulina.- Didisheim (18)

se escogieron estas pruebas porque el T.T.P. es actualmente la prueba más útil para demostrar los defectos de las diferentes fases de la coagulación en las que participan la mayoría de los factores que sintetiza el hígado. Las plaquetas, - porque con frecuencia los cirróticos tienen trombocitopenia y sangrado por esta causa. Y finalmente el tiempo de trombina - (45), la lisis de la euglobulina y el fibrinógeno, porque son las más específicas para estudiar la 3a. y 4a. fases de la coagulación, a cuyo nivel se hacen manifiestas la fibrinólisis normal y patológica. Es decir, se usaron tres pruebas específicas para estudiar fibrinólisis (T.T., L.E. y Fib.) (9),(19), y otras tres (T.T.P., T.P. y Plaquetas) indispensables para el diagnóstico diferencial y el tratamiento de los problemas de sangrado del paciente cirrótico (9), (tabla 1).

Es importante mencionar que todas las pruebas se hicieron por duplicado y siempre comparándolas con un testigo normal obtenido de la mezcla diaria de varios plasmas normales, a excepción de la cuenta de plaquetas y la dosificación de fibrinógeno.

TABLA 1

PRUEBAS DE COAGULACION Y SU FINALIDAD

PARA DETERMINAR DEFICIT DE FACTORES:

- 1.- Tiempo de tromboplastina parcial (T.T.P.)
- 2.- Tiempo de protrombina (T.P.)
- 3.- Cuenta de plaquetas (Plaq.)

PARA DETERMINAR FIBRINOLISIS ANORMAL:

- 4.- Tiempo de trombina (T.T.)
- 5.- Lisis de euglobulina (L.E.)
- 6.- Fibrinógeno (Fib.)

Material biológico.- Sangre venosa con anticoagulante.

La toma de la sangre se hizo por punción franca para evitar la contaminación con tromboplastina tisular, debido a una punción traumática, o a una coagulación parcial de la muestra por una colección de sangre muy tardada, colocando la sangre en los tu bos necesarios, habiendo quitado la aguja previamente y resbalando la sangre por la pared del tubo mezclándola con el anticoagulante suavemente por inversión. El anticoagulante utilizado fué el citrato de sodio al 3.8% a un pH de 6.3 empleando 0.1 ml por cada ml de sangre.

Como medida de seguridad para evitar la coagulación de la muestra se utilizaron jeringas y tubos siliconizados, los - cuales se prepararon de la siguiente manera:

se lavaron con Detergex como jabón y enjuagados con agua corri ente, se vuelven a lavar con agua jabonosa y finalmente enjuagados 3 veces con agua destilada. Una vez perfectamente lim-- pios se colocan en una solución de silicón al 30% en agua du-- rante 20 minutos, enjuagandóse nuevamente con agua destilada - dejando secar a temperatura ambiente.

Una vez obtenida la muestra perfectamente, se centrifuga a 1500 r.p.m. 5 minutos o según sea necesario, separando los plas mas a tubos siliconizados, conservando la muestra refrigerada hasta su ejecución.

Fundamento y descripción de las técnicas.

- 1.- Tiempo de protrombina: La tromboplastina en presencia de iones calcio actúa sobre la protrombina y produce trombina la cual actúa sobre el fibrinógeno y lo convierte en fibrina, sustancia que es responsable del coágulo.

Material y Equipo: Tromboplastina cálcica (Simplastin, el cual se reconstituye de acuerdo a indicación del fabricante).

Tubos de 10x75 mm

Pipetas de 0.2 ml terminales

Cronómetro

Método: En un tubo de 10x75 medir:

0.2 ml de Simplastin, agregar

0.1 ml de plasma, poner a baño de agua a 37°C 2 minutos, en el momento de agregar este marcar el tiempo en el cronómetro, agitar y esperar 10 segundos después de los cuales empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro y anotar el tiempo.

Valor Normal: 11 a 15 segundos según testigo.

- 2.- Tiempo de tromboplastina parcial: Es un tiempo de recalcificación en presencia de tromboplastina plaquetaria. Esta prueba es sensible a la deficiencia de todos los factores plasmáticos de la coagulación excepto el factor VII y el factor plaquetario.

Material y Equipo: Tromboplastina parcial (Trombofax)

Sln. de cloruro de calcio 0.025 M

Tubos de 10x75

Pipetas de 0.2 ml terminales

Cronómetro

Método: En un tubo de 10x75 y en baño de agua a 37°C medir:

0.1 ml de trombofax

0.1 ml de plasma, en el momento de agregar éste marcar el tiempo en el cronómetro e incubar 3 minutos, después de los cuales agregar 0.1 ml de cloruro de calcio 0.025 M, al momento de agregarlo marcar el tiempo en el cronómetro, agitar e incubar 30 segundos y al cabo de los cuales ver la formación del coágulo, y al aparecer éste parar el cronómetro y anotar el tiempo.

Valor Normal: 30 a 50 segundos según testigo.

3.- Tiempo de trombina: La trombina es una enzima derivada de la protrombina, su actividad se mide por su acción sobre el fibrinógeno, es decir, el tiempo de trombina mide el tiempo necesario para convertir el fibrinógeno en fibrina, nos detecta también la presencia o ausencia de inhibidores de la trombina.

Material y Equipo: Sln. de cloruro de sodio 0.85%

Sln. de trombina (Fibrindex), es la forma comercial liofilizada y se reconstituye según las indicaciones.

Tubos de 10x75 mm

Pipetas de 0.2 ml terminales

Cronómetro

Método: En un tubo de 10x75 y en baño de agua a 37°C poner:

0.2 ml de trombina

0.1 ml de plasma, en el momento de agregar el plasma marcar el cronómetro, agitar el tubo y empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro y anotar el tiempo.

Valor Normal: 18 a 23 segundos según testigo.

4.- Fibrinógeno: Se basa en la precipitación del fibrinógeno por la acción del calor, centrifugación y medición del mismo.

Material y Equipo: Tubos capilares

Centrifuga

Baño de agua a 58°C

Ocular de microscopio 10x

Reglilla a escala

Método: Un tubo capilar marcarlo a 4 cms y llenarlo con plasma hasta ese nivel, cerrando un extremo mediante calor centrifugar un minuto para que el plasma se empaque perfectamente en un extremo y el extremo opuesto se cierra también mediante calor. El tubo capilar se introduce al baño de agua a 58°C más o menos 1°C durante 15 minutos cuidando que el nivel de agua sobrepase el del plasma. Centrifugar

el capilar 3 minutos, de esta manera el fibrinógeno precipitado se empaqueta en el fondo del capilar, éste se introduce en la canaladura de lucita y mediante observación con un ocular de microscopio 10x invertido, se hace coincidir el fondo del tubo capilar con el 0 de la escala. Se mide la altura del precipitado del fibrinógeno (H.F.) y la altura del plasma (H.P.) y los cálculos se llevan a cabo utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{H.F.}{H.P.} \times 100 = \text{Fibrinocrito}$$

$$\text{Fibrinocrito} \times 92.4 = \text{mg\% de fibrinógeno}$$

Valor Normal: 200 a 400 mg%

5.- Plaquetas: El método consiste en agregar a la sangre citratada, oxalato de amonio al 1% para hemolizar los globulos rojos y así efectuar el recuento de plaquetas por mm^3 .

Material y Equipo: Oxalato de amonio al 1%

Pipetas de Thoma

Cámara de Neubauer plana

Agitador mecánico

Microscopio de contraste de fase

Método: Con una pipeta de Thoma absorber sangre hasta la marca 0.5 y con el líquido diluyente (oxalato de amonio 1%) hasta la marca 11, agitar con el agitador mecánico, desechando unas gotas y cargar la cámara de Neubauer, dejar repo-

sar 10 minutos en cámara húmeda y leer de la cuadrícula central cinco cuadros y el resultado multiplicar por 1000.

Valor Normal: 200 a 400,000 plaquetas por mm^3 .

6.- Lisis de la euglobulina: Se separan las euglobulinas del plasma y se coagula, midiéndose el tiempo en que el coágulo se lise. La velocidad de lisis es directamente proporcional a la concentración de fibrinolisinias.

Material y Equipo: Agua destilada

HCl 0.1 N

Amortiguador de Imidazol

Trombina diluida

Tubos de $13 \times 100 \text{ mm}^3$

Pipetas de 5 y 1 ml

Aplicadores de madera

Método: En un tubo de 13×100 colocar:

4.2 ml de agua destilada

0.15 ml de HCl 0.1 N

0.3 ml de plasma, mezclar por inversión, centrifugar a 3000 r.p.m. 5 minutos, decantar el sobrenadante y el precipitado disolverlo con 0.3 ml de amortiguador de imidazol con un aplicador de madera previamente mojado de dicho amortiguador y agregarle 0.1 ml de trombina agitar suavemente el tubo, taparlo y colocarlo en baño de agua a 37°C .

Valor Normal: El coágulo debe permanecer 120 minutos.

IV

RESULTADOS

TABLA 2

CRITERIO PARA EL DIAGNOSTICO DE FIBRINOLISIS ANORMAL PRIMARIA

1.- Tiempo de trombina (T.T.)	Prolongado
2.- Lisis de euglobulina (L.E.)	Positivo antes de 90'
3.- Fibrinógeno (Fib.)	Disminuído
4.- Plaquetas (Plaq.)	Normales
5.- Tiempo de tromboplasina parcial (T.T.P.)	Prolongado generalmente
6.- Tiempo de protrombina (T.P.)	Prolongado generalmente.

TABLA 3

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO I

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.
1	18/14	49/47	26/18	195	146,000	Negativa
2	17/14	54/55	31/25	295	54,000	"
3	14/14	58/45	23/21	393	245,000	"
4	16/13	47/54	26/23	297	101,000	"
5	19/13	64/58	27/23	420	174,000	"
6	16/14	69/54	45/21	401	134,000	"
7	15/13	59/52	26/24	570	579,000	"
8	15/13	61/50	28/21	301	750,000	"
9	20/14	55/49	30/23	198	55,000	"
10	16/14	76/42	23/20	475	113,000	"
11	26/14	35/45	45/16	94	101,000	Positiva
12	18/14	58/38	23/21	336	34,000	Negativa
13	15/14	63/55	32/22	389	186,000	"
14	17/14	53/53	27/22	378	188,000	"
15	21/14	74/48	38/25	194	65,000	"
16	17/15	84/56	27/26	420	213,000	"
17	20/14	70/62	21/27	232	117,000	"
18	16/14	63/45	20/18	281	72,000	"
19	15/14	35/35	22/19	222	211,000	"
20	17/14	65/58	17/17	351	150,000	"
21	17/13	50/50	27/22	384	130,000	"
22	14/13	54/43	24/20	187	73,000	Positiva
23	16/14	56/40	26/20	245	84,000	"
24	13/13	35/39	21/20	325	186,000	Negativa
25	17/13	57/36	28/26	772	266,000	"
26	18/13	57/38	34/22	222	101,000	Positiva
27	21/14	84/36	42/22	289	77,000	"
28	30/14	117/40	58/24	222	35,000	"
29	18/14	59/40	29/24	439	151,000	Negativa
30	18/15	47/60	31/28	98	250,000	"

Resultados de 123 pacientes Cirróticos divididos en Grados I, II y III de Insuficiencia Hepática

TABLA 3

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO II

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.
1	15/13	64/45	25/24	389	49,000	Negativa
2	16/14	66/55	26/27	303	157,000	"
3	14/13	50/50	27/25	431	152,000	"
4	15/13	52/48	26/21	394	30,000	"
5	15/14	39/45	21/21	195	57,000	"
6	19/14	68/50	41/27	291	126,000	"
7	16/13	47/54	26/23	297	101,000	"
8	17/13	86/54	33/23	394	494,000	"
9	18/14	66/50	37/24	198	90,000	"
10	16/13	60/45	33/22	294	188,000	"
11	18/14	69/54	36/27	420	280,000	"
12	16/14	61/48	24/20	420	102,000	"
13	18/14	57/49	28/20	389	140,000	"
14	17/14	66/52	36/24	394	152,000	"
15	18/14	69/55	38/20	369	22,000	"
16	20/13	51/34	33/20	224	69,000	Positiva
17	19/13	54/34	32/20	98	107,000	Negativa
18	19/15	67/54	30/27	240	25,000	"
19	20/15	48/57	44/26	92	46,000	"
20	19/14	74/48	31/27	286	65,000	"
21	17/15	60/46	31/27	349	203,000	"
22	21/15	58/54	47/26	384	86,000	"
23	19/14	69/60	37/25	388	72,000	"
24	22/14	132/68	42/24	166	41,000	"
25	20/15	73/50	58/31	286	146,000	"
26	16/13	45/45	15/15	300	228,000	"
27	23/13	125/60	29/15	95	152,000	"
28	20/13	91/60	25/20	300	140,000	Positiva
29	18/13	39/35	26/19	124	158,000	"
30	21/14	35/60	120/24	68	105,000	Negativa
31	14/14	40/50	39/27	194	192,000	"
32	15/14	47/50	21/21	294	134,000	"
33	14/13	50/35	25/22	248	69,000	Positiva

TABLA 3

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO II

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.
34	13/12	35/40	27/21	115	101,000	Negativa
35	14/13	54/43	24/20	187	73,000	"
36	15/13	47/50	20/21	294	134,000	"
37	36/13	116/42	49/26	134	103,000	Positiva
38	16/14	48/35	26/21	374	134,000	"
39	17/14	54/42	48/20	409	189,000	Negativa
40	22/13	60/35	49/15	115	97,000	Positiva
41	45/17	51/35	29/16	535	81,000	"
42	18/13	72/45	35/22	169	108,000	Negativa
43	12/13	35/36	32/23	535	70,000	"
44	15/12	44/38	42/23	138	152,000	Positiva
45	16/13	49/38	44/23	177	102,000	"
46	23/13	47/37	36/22	289	245,000	Negativa
47	22/13	48/36	35/22	226	224,000	"
48	21/13	84/35	42/22	92	77,000	Positiva
49	14/13	37/38	30/22	299	198,000	Negativa
50	18/13	41/35	31/22	125	112,000	Positiva
51	18/13	55/39	35/21	245	89,000	"
52	19/13	54/38	20/20	277	124,000	"
53	18/14	68/36	29/20	175	117,000	"
54	17/14	65/35	33/20	175	142,000	Negativa
55	13/13	42/36	30/20	468	219,000	"
56	16/13	45/45	15/15	300	224,000	"
57	23/13	125/60	29/15	115	152,000	Positiva
58	20/13	91/60	25/20	300	140,000	"
59	15/13	47/44	28/25	198	218,000	Negativa
60	16/15	50/42	32/26	350	50,000	"

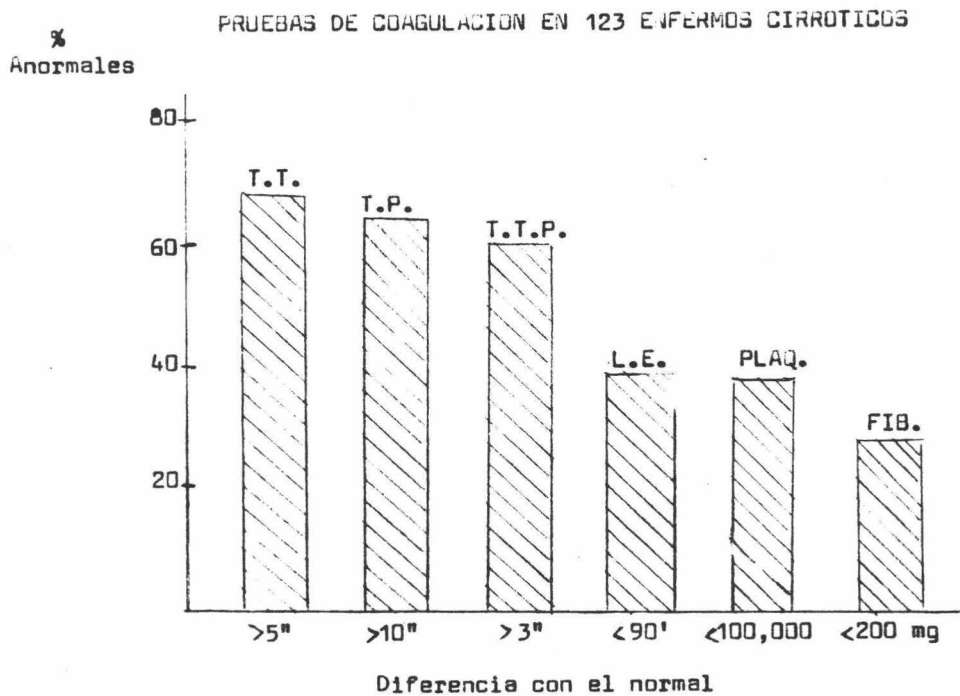
TABLA 3

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO III

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.
1	16/14	66/40	42/26	392	89,000	Negativa
2	21/14	75/54	37/21	297	37,000	Positiva
3	26/13	71/55	48/26	194	224,000	Negativa
4	22/14	103/55	33/23	258	65,000	"
5	25/15	82/62	38/40	277	212,000	"
6	25/14	80/47	36/18	410	183,000	Positiva
7	24/15	87/47	59/29	282	359,000	Negativa
8	19/14	67/47	38/24	194	40,000	"
9	34/12	90/53	32/27	466	44,000	"
10	25/14	150/65	33/23	170	69,000	Positiva
11	39/14	180/65	36/23	95	29,000	"
12	13/13	60/43	40/29	282	140,000	Negativa
13	20/14	55/48	54/22	352	267,000	Positiva
14	25/14	139/54	50/21	176	128,000	"
15	21/14	82/40	57/30	286	77,000	"
16	25/14	80/43	60/26	591	78,000	"
17	27/15	116/62	64/28	248	67,000	Negativa
18	29/15	107/57	80/31	485	298,000	"
19	25/14	107/47	59/29	194	157,000	"
20	20/14	76/52	31/23	295	134,000	"
21	19/14	35/35	28/19	115	120,000	Positiva
22	34/14	120/50	120/23	93	31,000	"
23	16/14	39/42	33/21	566	125,000	"
24	31/13	77/40	39/21	93	6,000	"
25	14/13	42/42	40/21	579	216,000	"
26	15/13	35/39	33/22	200	112,000	Negativa
27	18/14	38/42	32/20	435	169,000	"
28	18/13	72/45	35/22	169	108,000	"
29	15/13	51/36	22/19	332	163,000	Positiva
30	17/13	42/36	35/22	257	252,000	"
31	27/13	72/39	47/25	180	195,000	"
32	22/14	63/42	43/22	190	155,000	"
33	21/13	70/45	28/25	313	120,000	Negativa

TABLA 4



T.T.	66%	L.E.	37%
T.P.	62%	PLAQ.	35%
T.T.P.	58%	FIB.	26%

TABLA 5

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO I

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.	Pronóstico
1	15/13	61/50	28/21	301	75,000	Neg	16/16	61/50	30/21	294	103,000	Neg	Positivo*
2	18/14	58/38	23/21	336	340,000	Neg	17/14	57/38	24/21	298	325,000	Neg	Negativo*
3	15/14	63/55	32/22	389	186,000	Neg	16/14	58/55	27/21	346	105,000	Post	Positivo**
4	15/13	75/60	16/16	300	346,000	Neg	13/13	78/60	18/18	300	300,000	Neg	Negativo
5	14/13	54/43	24/20	187	73,000	Post	14/13	53/43	26/20	174	84,000	Post	Positivo*
6	16/14	56/40	26/20	245	84,000	Post	15/14	58/46	28/20	224	92,000	Post	Positivo*
7	13/13	35/39	21/20	325	186,000	Neg	13/13	38/39	21/20	245	177,000	Post	Positivo*
8	18/13	57/38	34/22	222	101,000	Post	18/13	51/38	31/22	295	102,000	Post	Positivo
9	21/14	84/36	42/22	289	77,000	Post	21/14	61/36	35/22	212	100,000	Post	Positivo
10	30/14	117/40	58/24	222	35,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo
11	18/14	59/40	29/24	439	151,000	Neg	-	-	-	-	-	-	Positivo
12	18/15	47/47	31/28	150	250,000	Neg	18/15	41/47	29/28	189	200,000	Neg	Negativo*
13	15/13	75/70	16/16	300	346,000	Neg	14/13	75/60	17/17	300	320,000	Neg	"
14	19/14	41/41	35/27	198	110,000	Neg	17/14	41/41	34/27	196	100,000	Neg	Positivo*
15	17/14	53/45	38/23	394	90,000	Neg	17/14	30/45	39/23	491	82,000	Neg	Positivo

0 Hrs. Preadrenalina

Post adrenalina a los 60'

* operados

TABLA 5

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO I

Caso N°														Pronóstico
	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.		
16	14/12	46/46	20/20	294	73,000	Neg	15/12	49/46	20/20	240	87,000	Neg	Negativo*	
17	15/15	42/42	22/23	218	127,000	Neg	15/15	43/42	27/22	196	126,000	Neg	Positivo*	
18	16/13	39/35	29/27	411	163,000	Neg	15/13	34/34	29/29	291	133,000	Neg	Negativo*	
19	17/15	47/47	23/23	290	60,000	Neg	18/15	47/47	23/23	294	58,000	Neg	Negativo*	
20	13/13	35/43	21/21	225	193,000	Neg	13/13	35/43	22/21	212	185,000	Neg	Negativo*	
21	14/14	61/45	24/24	394	540,000	Neg	19/15	45/45	35/24	198	76,000	Neg	Positivo	
22	19/15	50/50	27/27	290	22,000	Neg	21/15	52/50	27/28	265	80,000	Neg	Negativo	
23	15/11	36/38	27/20	235	23,000	Neg	16/16	40/40	30/20	202	38,000	Neg	Negativo*	
24	14/12	46/45	16/20	415	201,000	Neg	13/14	42/48	18/16	423	175,000	Neg	Negativo*	
25	14/12	34/35	22/22	384	36,000	Neg	14/14	38/41	24/24	352	400,000	Neg	Negativo*	
26	16/16	60/57	35/14	192	80,000	Post	15/15	60/57	35/24	195	80,000	Post	Positivo	
27	16/13	62/49	28/20	291	58,000	Post	15/13	70/50	30/20	301	56,000	Post	Positivo*	
28	12/12	34/53	25/22	200	128,000	Post	12/12	38/53	34/22	225	43,000	Neg	Positivo*	
29	17/16	50/57	28/24	301	89,000	Neg	16/16	40/57	30/24	297	75,000	Neg	Positivo*	
30	15/15	49/50	25/20	401	168,000	Neg	15/15	47/50	23/20	401	198,000	Neg	Negativo*	

0 Hrs. Preadrenalina

Postadrenalina a los 60'

TABLA 5

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO II

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ	L.E.	Pronóstico
1	18/14	69/55	38/20	369	22,000	Neg	17/14	52/55	33/26	194	42,000	Neg	Positivo
2	20/13	51/34	33/20	160	69,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo
3	19/13	54/34	32/20	186	107,000	Neg	-	-	-	-	-	-	Positivo
4	19/15	67/54	30/27	240	25,000	Post	17/15	65/54	31/27	230	30,000	Post	Positivo**
5	16/13	45/45	15/15	300	228,000	Neg	16/13	46/45	16/15	300	202,000	Neg	Negativo*
6	23/13	125/60	29/15	95	152,000	Post	25/13	105/60	50/15	125	190,000	Post	Positivo
7	20/13	91/60	25/20	300	140,000	Post	16/13	85/60	22/20	300	196,000	Neg	Positivo
8	15/14	47/50	21/21	294	134,000	Neg	15/14	44/50	20/21	200	188,000	Post	Negativo
9	14/11	50/35	25/22	248	69,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo**
10	13/12	35/40	27/21	196	101,000	Neg	14/12	38/40	28/21	198	100,000	Post	Positivo
11	15/13	47/50	20/21	294	134,000	Neg	15/13	43/50	20/21	200	188,000	Neg	Negativo
12	36/13	116/42	49/26	134	103,000	Post	22/13	84/41	22/21	382	107,000	Post	Positivo
13	16/14	48/35	26/21	374	134,000	Post	15/14	50/35	24/21	391	142,000	Post	Positivo
14	17/14	54/42	48/20	409	189,000	Neg	18/14	53/42	38/20	420	178,000	Neg	Positivo
15	15/13	58/42	23/18	332	189,000	Neg	15/13	49/42	23/18	325	323,000	Neg	Positivo

0 Hrs. Preadrenalina

Postadrenalina a los 60'

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO II

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ.	L.E.	Pronóstico
31	15/13	47/44	28/25	198	218,000	Neg	16/13	44/44	33/27	212	190,000	Neg	Positivo*
32	16/15	53/42	32/26	350	50,000	Neg	17/15	45/42	33/26	300	63,000	Neg	Positivo
33	16/13	45/45	15/15	300	228,000	Neg	15/13	45/45	15/15	300	219,000	Neg	Negativo*
34	23/13	125/60	29/15	95	110,000	Post	25/13	105/60	50/15	125	190,000	Post	Positivo
35	20/13	91/60	25/20	300	140,000	Post	16/13	85/60	22/15	300	196,000	Post	Positivo**
36	14/14	30/41	29/22	405	93,000	Neg	13/13	32/43	30/23	405	186,000	Post	Positivo*
37	14/14	61/40	28/23	173	180,000	Neg	14/14	75/46	25/23	192	130,000	Neg	Negativo
38	15/13	40/37	30/24	397	130,000	Neg	16/13	56/37	36/13	397	165,000	Neg	Positivo*
39	15/15	76/52	24/24	292	96,000	Neg	20/15	70/50	28/24	278	100,000	Neg	Positivo
40	17/17	62/59	26/26	680	107,000	Neg	17/17	75/59	23/26	765	104,000	Neg	Negativo
41	17/17	62/54	26/26	496	102,000	Neg	19/19	57/54	49/26	596	112,000	Neg	Positivo
42	17/14	56/46	28/22	291	84,000	Neg	19/18	56/57	30/29	288	82,000	Neg	Negativo*
43	15/14	50/50	30/27	231	61,000	Post	15/15	51/52	31/33	242	81,000	Post	Positivo*
44	14/13	36/36	25/60	380	134,000	Neg	13/14	36/36	24/24	384	130,000	Neg	Negativo*
45	13/13	43/42	25/22	155	51,000	Neg	13/13	37/38	37/38	135	55,000	Post	Positivo*

TABLA 5

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO III

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib.	PLAQ.	L.E.	Pronóstico
1	19/13	60/43	40/29	282	140,000	Neg	19/13	60/43	30/29	425	125,000	Neg	Negativo*
2	16/14	39/42	33/21	566	125,000	Post	18/14	42/42	30/21	520	145,000	Post	Positivo*
3	31/13	77/40	39/21	93	61,000	Post	31/13	76/40	36/21	100	57,000	Post	Positivo
4	18/12	72/45	35/22	109	108,000	Neg	16/13	53/45	28/22	224	107,000	Post	Positivo
5	27/13	72/39	47/25	180	195,000	Post	26/13	68/39	39/25	199	203,000	Post	Positivo
6	15/13	51/36	22/19	332	163,000	Post	15/13	46/42	24/19	320	198,000	Post	Positivo
7	19/13	42/36	35/22	251	252,000	Post	15/13	36/36	53/22	313	262,000	Post	Positivo
8	22/14	63/42	43/22	190	155,000	Post	21/14	65/42	41/22	169	142,000	Post	Positivo
9	21/13	70/45	28/25	313	120,000	Neg	20/13	48/45	31/25	175	15,000	Post	Positivo
10	23/14	66/44	50/25	204	133,000	Neg	23/14	54/44	48/25	198	188,000	Neg	Positivo
11	19/15	49/49	41/23	267	50,000	Neg	18/15	33/49	34/23	267	47,000	Neg	Positivo*
12	21/15	101/54	25/20	192	320,000	Post	23/15	100/54	28/20	192	370,000	Post	Positivo*
15	13/13	51/41	24/18	294	145,000	Neg	13/13	42/41	21/18	291	138,000	Neg	Negativo*

0 Hrs. Preadrenalina

Postadrenalina a los 60'

TABLA 6

FIBRINOLISIS ANORMAL INDUCIDA EN 98 ENFERMOS CIRROTICOS

Insuficiencia hepática		No. de casos	<u>Prueba de la Adrenalina</u>		Positivas %
			Negativa	Positiva	
Grado	I	30	13	17	56.6
"	II	55	12	43	78.1
"	III	13	2	11	84
Total		98	27	71	72.9
Normales		16	16	0	0

TABLA 7

PRUEBA DE LA ADRENALINA EN 47 CIRROTICOS OPERADOS

Insuficiencia hepática		Prueba de la Adrenalina	
		Negativa	Positiva
Grado	I	10	10
"	II	6	16
"	III	2	3
TOTAL		18	29

INSUFICIENCIA HEPATICA

GRADO II

Caso N°	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ.	L.E.	T.P.	T.P.T.	T.T.	Fib	PLAQ.	L.E.	Pronóstico
16	22/13	60/35	49/15	115	197,000	Post	20/13	59/35	29/15	125	99,000	Neg	Positivo
17	15/12	51/35	29/16	535	81,000	Post	20/12	41/30	28/18	470	107,000	Post	Positivo
18	12/13	35/36	32/23	535	70,000	Neg	12/13	34/36	34/23	425	69,000	Post	Positivo*
19	15/12	44/38	42/22	92	65,000	Post	17/12	38/38	36/22	98	75,000	Neg	Positivo
20	16/12	49/38	44/23	177	125,000	Post	19/12	50/38	44/22	198	132,000	Post	Positivo
21	23/13	47/37	36/22	289	245,000	Neg	22/13	58/37	40/22	362	224,000	Post	Positivo
22	22/13	48/36	35/22	226	281,000	Neg	19/13	43/36	45/22	245	275,000	Neg	Positivo
23	21/13	84/35	42/22	88	77,000	Post	21/13	61/35	35/22	93	100,000	Neg	Positivo
24	14/13	37/38	30/22	299	198,000	Neg	14/13	31/38	28/22	305	159,000	Post	Positivo
25	18/13	41/38	30/22	125	112,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo
26	18/13	55/39	35/21	245	89,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo*
27	19/13	54/39	20/20	277	124,000	Post	19/13	53/38	25/20	298	141,000	Post	Positivo
28	16/14	46/42	24/20	289	147,000	Neg	15/14	44/32	24/20	275	150,000	Neg	Positivo
29	18/14	68/36	29/20	175	117,000	Post	-	-	-	-	-	-	Positivo
30	13/13	42/36	30/20	468	219,000	Neg	-	-	-	-	-	-	Positivo

0 Hrs. Preadrenalina

Postadrenalina a los 60'

TABLA 8

A.L.H. 46 años

Cirrosis hepática con Hipertensión Portal

VALORACION PREOPERATORIA	DERIVACION PORTOCAVA ESTUDIO TRANSOPERATORIO	PERIODO POSTOPERATORIO
Insuf. Hepática Grado I	Sangrado Normal	Normal
Prueba Adrenalina Negativa	Estudio de Coagulación Normal	

TABLA 9

R.N.J. 48 años

Cirrosis Hepática con Hipertensión Portal

VALORACION PREOPERATORIA	DERIVACION PORTOCAVA ESTUDIO TRANSOPERATORIO	PERIODO POSTOPERATIVO	
Insuf. Hepática Grado I	Sangrado Normal Intenso	Tratam. con A.E.A.C.	A.E.A.C. por 48 hrs.
Prueba Adrenalina Positiva	Est. de Coagula- ción con Fibrino- lisis Anormal	Desaparición del Sangrado a las 3 hrs.	Pruebas de Coagulación: Normal a los 2 días.

V
DISCUSSION
Y
RESUMEN

Los resultados obtenidos en la primera parte del trabajo consignados en la Tabla 3, muestran que en los 123 enfermos cirróticos estudiados, las pruebas que se encontraron anormales fueron el T.T. en primer lugar en un 66%, luego el T.P. en un 62% y el T.T.P. en un 58% de dichos pacientes, en tanto que las alteraciones observadas en las otras tres fueron, L.E. en un 37% Plaquetas en un 35% y el Fibrinógeno en un 26% (Tabla 4).

La certeza de la anormalidad se comprobó por el rigor de su selección. Se consideró como anormal toda determinación que sobrepasara a la muestra control más de 5 segundos para el T.T.; más de 10 segundos para el T.T.P. y más de 3 segundos para el T.P., que el coagulo se lisara en menos de 90 minutos para la L.E., siendo la lisis normal mayor de 120 minutos; que la cuenta de plaquetas circulantes fuera inferior a $100,000/\text{mm}^3$, siendo las cifras normales superiores a $150,000/\text{mm}^3$, y que el fibrinógeno plasmático fuera inferior a 200 mg% siendo lo normal de 200 a 400 mg%. Todas estas diferencias son superiores a una desviación estandar de la muestra control.

Comparando los resultados anormales de estas pruebas con el grado de insuficiencia hepática (grado I, 30 pacientes; grado II, 60 y grado III, 33); nos permitió determinar que la prueba más sensible fué el T.T. , ya que detectó el mayor número de anormalidades tanto en el estudio global como en relación con la severidad del daño hepático.

En resumen, con los resultados obtenidos se puede concluir en la primera fase del estudio, que las pruebas más útiles para la valoración del enfermo cirrótico son por su sensibilidad, -reproducibilidad y exactitud el T.T. y el T.P. en primer lugar y en segundo, el T.T.P. y la L.E.; también, que la cuenta de plaquetas y los niveles circulantes de fibrinógeno no mostraron ninguna relación con la existencia o el grado de lesión hepática. Estos resultados concuerdan plenamente con lo mencionado en la literatura (9),(13),(14), ya que tanto el T.P., como el T.T. están considerados actualmente como parte de las pruebas útiles de funcionamiento hepático, que sirven tanto para integrar el diagnóstico como para valorar el grado de lesión hepática. Las cuatro pruebas restantes, el T.T.P., la L.E., las plaquetas y el fibrinógeno, aunque no tienen importancia para el estudio de la lesión hepática en sí, son de extraordinaria utilidad para el diagnóstico diferencial de los diversos problemas de coagulación que pueden tener los enfermos con éste trastorno (14).

Con las pruebas empleadas, la fibrinólisis anormal puede demostrarse en los enfermos cirróticos entre los que tiene una frecuencia muy elevada. Ello concuerda con lo mencionado en la literatura por otros autores (16),(19),(21). De acuerdo con los resultados de las dos pruebas que la detectan, el T.T. y la L.E. se puede suponer que en la mayoría de los casos, la actividad fibrinolítica guarda relación directa con el grado de insuficiencia hepática. Además el T.T. es la prueba más útil para detectar fi

brinolisis anormal. Se altera no sólo por la actividad antitrombínica anormal, característica intrínseca de la fibrinolisis patológica, sino también por la polimerización anormal de la fibrina y por la presencia de un fibrinógeno cualitativa y cuantitativamente anormal. Estas alteraciones ocurren tanto durante la fase activa de la fibrinolisis como en la residual, por la circulación de cantidades anormales de los productos líticos del fibrinógeno. La lisis de la euglobulina aunque es menos sensible que es menos sensible que la anterior, no es menos útil. Detecta el fenómeno activo de la fibrinolisis anormal, es decir, la existencia de actividad proteolítica, debida a la presencia en la circulación de cantidades anormales de activadores del plasminógeno. Sin embargo, esta prueba no puede detectar las anomalías de la etapa residual como lo hace el T.T., lo que puede explicar su diferente utilidad. Finalmente, los descensos significativos del fibrinógeno siempre estuvieron en relación con una fibrinolisis anormal activa y casi siempre coincidieron con una L.E. positiva y la presencia de un T.T. prolongado. Es decir, su disminución estuvo directamente en relación con la existencia e intensidad de la fibrinolisis anormal y no con el grado de insuficiencia hepática.

En vista de éstos resultados y de acuerdo con el criterio diagnóstico de fibrinolisis anormal primaria (Tabla 2) que está integrado por la experiencia del Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional y la de otros autores que trabajan sobre el tema (40), estudiamos a 13 enfer-

mos cirróticos con diferentes tipos de sangrado y en todos se pudo demostrar la existencia de F.A.P., tanto por la anormalidad - característica en las pruebas como por la extraordinaria respuesta al tratamiento antifibrinolítico específico con A.E.A.C.(21).

Estos resultados comprueban totalmente no sólo lo comentado anteriormente a propósito de los resultados obtenidos en la primera parte del trabajo, sino que confirman también que la anormalidad de las pruebas se debe a la existencia de fibrinólisis anormal primaria.

Sin embargo, es importante mencionar que existen algunos pacientes cirróticos cuyo sangrado no responde al tratamiento antifibrinolítico específico o a otras medidas. Esto se debe a que existen otros defectos de la coagulación incompletamente analizados hasta el momento y que pueden originarse entre otras causas por un síndrome de hipercoagulabilidad, (9),(16),(48) o por la presencia de un fibrinógeno estructuralmente anormal (9),(14), - (40) en los enfermos cirróticos. Estos defectos por su discutida frecuencia y por su gran complejidad han despertado un gran interés por su estudio en la literatura mundial.

La existencia de estos pacientes con anomalías de laboratorio no explicables por ninguno de los mecanismos conocidos hasta el momento, permite explicar por qué el sangrado atribuido a fibrinólisis en algunos cirróticos no respondía adecuadamente a la administración del A.E.A.C. Es posible que en algunos casos se haya debido a que tenían coagulación intravascular en donde -

este tratamiento además de ineficaz está contraindicado (35), (48) u otros defectos.

Al final de la segunda parte del trabajo se puede concluir que es cierta la utilidad de las pruebas del laboratorio empleadas, tanto por su sensibilidad y reproducibilidad, como porque la anormalidad que detectan corresponde a fibrinolisis anormal primaria. Así, el análisis de los resultados en la tercera y última etapa del trabajo resulta más simple.

Se estudiaron 98 enfermos cirróticos (Tabla 5) con diferentes grados de insuficiencia hepática, induciendo la fibrinolisis anormal mediante la inyección subcutánea de adrenalina, (10) de acuerdo con la técnica ya descrita y valorando los resultados con el criterio consignado en la Tabla 1. Debemos mencionar que de los 16 sujetos utilizados como controles normales 12 se sometieron a diferentes procedimientos quirúrgicos y ninguno presentó sangrado anormal.

De los 98 casos estudiados, 30 tenían insuficiencia hepática grado I, 55 grado II, y solamente 13 grado III. La prueba pareció guardar relación con el grado de insuficiencia hepática, pues se observó un aumento en el porcentaje de pruebas positivas a medida que se hacía más severa dicha insuficiencia. Esta relación es más aparente en la Tabla 6, que sugiere como los resultados anteriores, que la F.A.P. espontánea, estudiada en las dos primeras partes del trabajo y la F.A.P. inducida con adrenalina, están en relación directa con el grado de insuficiencia hepática.

De los 98 pacientes estudiados con la prueba de adrenalina, solamente 47 (Tabla 7) fueron intervenidos quirúrgicamente. De estos 47 casos, 29 tuvieron la prueba de adrenalina positiva o de probable sangrado y 18 negativa o de sangrado normal. Ninguno de los casos con prueba negativa sangró anormalmente en el trans o postoperatorio, y menos de la mitad de los casos (5 de 12 casos, o sea el 41.6%) con prueba positiva, tuvieron sangrado anormal. El sangrado fué profuso e intenso y las pruebas de coagulación tomadas durante el mismo fueron típicas de fibrinólisis anormal primaria (Tabla 5 marcados con **). Y a la administración intravenosa de A.C.A.C. a dosis altas, produjo en todos los casos una respuesta favorable, mediante la suspensión del sangrado.

Se analizó si el grado de insuficiencia hepática podría influir en estos resultados favoreciendo la aparición de sangrado en los casos con prueba positiva. Se observó que tampoco hubo ninguna relación entre la positividad de la prueba, la aparición de sangrado y el grado de lesión hepática. La proporción de enfermos que sangraron anormalmente fue semejante en los grados I y II y el único caso de prueba positiva del grado III tuvo un sangrado normal.

Por lo tanto, podemos suponer en base a nuestros resultados, que la aparición de sangrado por F.A.P. en el acto quirúrgico y la inducción de dicha fibrinólisis por la adrenalina o "Prueba preoperatoria de pronóstico de sangrado", no guardan re-

lación con el grado de insuficiencia hepática; en tanto que la fibrinólisis anormal primaria si la guarda.

Esta observación, de confirmarse con un mayor número de casos puede ser de gran trascendencia en el manejo del enfermo cirrótico. Aparentemente no hay manera de predecir con seguridad el riesgo del sangrado quirúrgico de un enfermo cirrótico - si no se estudia su respuesta a la fibrinólisis inducida. Hasta la fecha la valoración clínica, con pruebas de función hepática y aún con pruebas de coagulación, no es suficiente para determinar dicho riesgo sobre todo, en individuos con insuficiencia hepática grados I ó II en los que las pruebas de coagulación no - son lo suficientemente sensibles como para diferenciarlas. Es decir, en términos generales la F.A.P. espontánea o inducida, - parece ser más común en los enfermos con insuficiencia hepática mas grave. Sin embargo, esto no es una regla, sobre todo cuando se analizan los casos individualmente. Tratándose de pacientes con insuficiencia hepática mínima, en ellos la aparición de sangrado anormal puede ser una verdadera sorpresa si no se efectua la prueba de adrenalina; como ejemplo de lo anterior presentamos algunos de los casos estudiados en los que gracias al pronóstico de la prueba, se pudieron llevar a cabo las operaciones deseadas.

En el caso número 1 (Tabla B) no tuvo ningún problema, tenía insuficiencia hepática mínima, prueba de la adrenalina negativa y el sangrado durante la operación fué normal.

El caso número 2 (Tabla 9) también con insuficiencia hepática mínima, pero con prueba de la adrenalina positiva, tuvo un sangrado masivo durante la operación, su aparición sin la prueba de la adrenalina hubiera sido una sorpresa y sin la misma tampoco se hubiera podido tratar con éxito con el A.E.A.C. con lo que el pronóstico del caso hubiera sido distinto.

VI

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo nos permiten suponer fundadamente:

- 1).- que la fibrinólisis inducida por la adrenalina y aquella que aparece en el transoperatorio de los enfermos cirróticos y se manifiesta con sangrado intenso son similares, tal y como lo supusieron Kwaan y cols. desde 1956.
- 2).- que la fibrinólisis anormal inducida por la adrenalina no parece guardar relación con el grado de insuficiencia hepática, sobre todo cuando ésta es moderada o mínima.
- 3).- que la existencia de una relación, entre la prueba de la adrenalina positiva y la aparición de sangrado, reviste extraordinaria utilidad práctica. Posiblemente permitirá predecir, con un método simple, la aparición de sangrado transoperatorio de etiología entonces conocida y que responderá adecuadamente a un tratamiento específico antifibrinolítico.
- 4).- que es importante también determinar el mecanismo de activación de la fibrinólisis anormal para el tratamiento del defecto hemostático del paciente.

VII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alican, F., Gayirli, M., Keith, V.: Fibrinolytic activity following experimental procedures on the liver. Arch. Surg. 101:590, 1970.
- 2.- Alkjaersig y colbs.: Inhibition of fibrin polimerization by - fibrinogen proteolysis products. Am. J. Phisiol. 202:681, 1962.
- 3.- Aoki, N., vonKaula, V.: The extraction of vascular plasminogen activator from human cadavers and a description of some of - its properties. Am. J. Clin. Path. 55: 171, 1971.
- 4.- Atta, S., Boyd, D., Layne, E., MacLaughlin, Mansberger, A., Cowley, A.: Alterations in coagulation and fibrinolytic mechanisms in - acute trauma. J. Trauma, 9:939, 1969.
- 5.- Blix, S.: The proactivator of the fibrinolytic system in human pasma. Acta Med. Scandinav. 171:83, 1962.
- 6.- Brecher, G., Cronkite, E. P.: Morphology and enumeration of human blood platelets. J. App. Physio. 3:365, 1950.
- 7.- Brodsky, I., Dennis, L. H.: Evaluation of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. Am. J. Clin. Path. 43:61, 1966.
- 8.- Brodsky, I., Ross, E. M., Reid, W. D.: The use of the serial thrombine time in evaluating therapy with epsilon aminoceproic acid in massive thrombolysis and proteolysis. Am. J. Clin. Path. 41:589, 1964.
- 9.- Brodsky, I., Siegel, N. H., Kahn, B., Ross, E. M., Petrov, G.: Studies in diseases with normal coagulation and in hepatocellular disease with abnormal coagulation. Brit. J. Haemat. 18:341, 1970.
- 10.- Jash, J. D.: A new approach to studies of fibrinolytic enzyme - system in man. Am. Heart J. 75:424, 1968.

- 11.- Cash, J.D., Allan, A.G.E.: Effect of mental stress on the fibrinolytic reactivity to exercise. *Brit. Med. J.* 1: 545, 1967.
- 12.- Cash, J.D., Allan, A.G.E.: The fibrinolytic response to moderate exercise and intravenous adrenaline in the same subjects. *Brit. J. Haemat.* 13: 376, 1967.
- 13.- Goodley, E.L.: Gastrointestinal bleeding in the liver disease. *Am. J. Gastroent.* 56: 118, 1971.
- 14.- Corn, M.: Hemostasis and hemorrhage in patients with liver disease. *Med. Times*, 36: 76, 1968.
- 15.- Cortet, M.P., Devant, J.K., Lebel, J.P., Jaquot, B.: Le facteur plaquettaire au cours des cirrhoses alcooliques. *Arch. Mal. App. Digestif.* 53: 1041, 1964.
- 16.- Das, P.C., Cash, J.D.: Fibrinolysis at rest and after exercise in hepatic cirrhosis. *Brit. J. Haemat.* 17: 431, 1969.
- 17.- Deysine, M., Clifton, E.E.: Mechanism of action of epsilon aminocaproic acid in the control of hemorrhage. *Annals New York Academy of Sciences*, 115: 291, 1964
- 18.- Didisheim, P.: Comunicación personal.
- 19.- Fletcher, A.P., Biederman, D., Moore, D., Alkjaersig, N., Sherry, S.: Abnormal plasminogen-plasmin system activity in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Inv.* 43: 681, 1964.
- 20.- Garcia-Conde, B.F.J., Rodrigo Gómez, J.M.: Terapéutica hemocoagulativa en las cirrosis hepáticas. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.* 28: 695, 1969.
- 21.- Grossi, E.O., Rousselot, L.M., Panke, W.F.: Control of fibrinolysis during portocaval shunts. *J. A. M. A.* 187: 1005, 1964.

- 22.- Januszko, T., Dubinska, L.: Estimation of the activator of fibrin
olysis by means of the euglobulin test. Acta Med. Polon. 6: 269,
1965.
- 23.- Jim, R. T. S.: A study of the plasma thrombin. J. Lab. Clin. Med. 50:
45, 1957.
- 24.- Johanson, S.: Studies of blood coagulation factors in a case of
liver cirrhosis. Acta Med. Scand. 175: 177, 1964.
- 25.- Joly, G. G. et al.: Bleeding from esophageal varices in cirrhosis
of the liver. C. M. A. J. 104: 576, 1971.
- 26.- vonKaula, K. N., Maye, H., vonKaula, E., Marchioro, T. L., Starzl, T. E.:
Changes in blood coagulation. Arch. Surg. 92: 71, 1966.
- 27.- vonKaula, K. N.: Liver in regulation of fibrinolytic activity.
Lancet, 1046, 1964.
- 28.- Kwaan, H. C., McFadzean, A. J., Cook, J.: Plasma fibrinolytic activ-
ity in cirrhosis of the liver. Lancet 1: 132, 1956.
- 29.- Landgell, R. D., Wagner, R. H., Brinkluos, R. M.: Effect of antihemo-
philic factor on one stage clotting tests: a presumptive test
for hemophilia and a simple one stage antihemophilic factor -
assay procedure. J. Lab. Clin. Med. 41: 637, 1953.
- 30.- Levrat, M. Truchot, R.: Le role de la thrombopénie dans les hémor-
ragies des cirrhoses du foie. Arch. Mal. Appar. Digestif. 51: 1393
1962.
- 31.- Lewis, J. H., Doyle, P.: Effect of epsilon aminocaproic acid in
coagulation and fibrinolysis mechanisms. J. A. M. A. 198: 56, 1964.

- 32.- Lisker, R., Barbosa, E.: Generation of thromboplastin as prepreparative test in patients with hepatic diseases. *Rev. Invest. Clin.* 13: 507, 1961.
- 33.- Lucas, O. V., Jaques, L. B.: Effects of A.E.A.C. in spontaneous hemorrhages due to stress with anticoagulants in rats. *Can. J. Physiol. Pharm.* 42: 803, 1964.
- 34.- Ludwig, J., Garrison, C. D., Baggenstoss, A. H.: Latente hepatic cirrhosis. 15: 7, 1970.
- 35.- O'Connell, R. A., Grossi, C. E.: Role of inhibitors of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. *Lancet* 990, 1964.
- 36.- Ollendorff, P., Rasmussen, J., Astrup, T.: Blood coagulation in plasma fibrinolysis in geriatric patients with decreased liver function. *Acta. Med. Scandinav.* 179: 101, 1966.
- 37.- Porter, G. H.: Fibrinolysis: An unusual cause of bleeding. *Med. Clin. North. Am.* 51: 1061, 1967.
- 38.- Quick, A. J.: hemorrhagic diseases and thrombosis. 2a. ed. Philadelphia, Lea y Febiger pag. 391, 1966.
- 39.- Reid, J. D.: The relationship of liver insufficiency to fibrinolytic hemorrhage as demonstrated by the serial thrombin time metabolism. 12: 631, 1963.
- 40.- Reussi, C., Altman, R., Rouver, J.: Comportamiento de los factores II, VII, IX y X de la coagulación durante la inhibición hepática. *Rev. Med. Quirurg. Asoc. Med. Hosp. Rivadavia* 49: 25, 1967.
- 41.- Robinet, G., Strich, C., Seys, A., Ezes, H.: Metrorragies graves revelatrices d'une insuffisance hépatique latente. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst.* 23: 172, 1971.

- 42.- Rosing, D.R. et al: Blood fibrinolytic activity in man. *Circ. Res.* 27: 171, 1970.
- 43.- Ruiz Reyes, G., Jiménez Zorrilla, V.: Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. *Rev. Mex. Lab. Clin.* 17: 204, 1965.
- 44.- Sack, E., Buraschia, J., Ceruttia, N.: Las plaquetas en la cirrosis hepática. *Sangre*, 15: 359, 1970.
- 45.- Sherry, B., Fletcher, H., Alkjaersig, J.K.: Fibrinolytic bleeding and its control. *Am. Heart J.* 67: 425, 1964.
- 46.- Sparkman, R.S., Fogelman, M.J.: Wounds of the liver. *Ann. Surg.* 139: 690, 1954.
- 47.- Stahl, W.M.: Evaluation of cirrhotic patient for surgery N.Y. *St. J. Med.* March 1, 1971.
- 48.- Verstroete, M., Vermylen, C., Vermylen, J.: Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diathesis. *Am. J. Med.* 38: 899, 1965.
- 49.- Walls, W.D., Losowsky, M.S.: The hemostatic defect of liver disease. *Gastroent.* 60: 108, 1971.
- 50.- Weiner, M., Krinis, K., Redisch, W.: Influence of some vasoactive drugs on fibrinolytic activity. *Circulation* 19: 845, 1959.
- 51.- Weiner, M.: The fibrinolytic response to nicotinic acid in abnormal liver states. *Am. J. Med. Sci.* 246: 294, 1963