

UNIVERSIDAD DE NAVARRA, FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

RESIDENCIA SANITARIA NUESTRA SEÑORA DE ARANZAZU
SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

Niveles circulantes de productos de degradación del fibrinógeno y monómeros de Fibrina de cirrosis hepática

E. Rocha y A. López Borrasca

INTRODUCCIÓN

Se han descrito cuadros de coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) en cirrosis hepáticas^{1,4,18,34}, pero también se ha negado la existencia de este proceso, al menos de una forma crónica⁶.

Teóricamente un cuadro C. I. D. podría aparecer en una enfermedad hepática como consecuencia de una liberación de sustancias tromboplastínicas de la célula hepática lesionada al torrente sanguíneo^{28,33} y por falta de aclaramiento de factores de coagulación activados¹². Algunos sugieren que en la patogénesis de la coagulopatía de consumo también interviene la dinámica del desarrollo de hipertensión portal¹⁴.

Si, ciertamente, es difícil hacer diagnóstico de C. I. D. en cualquier circunstancia aún es mucho más en una enfermedad hepática, ya que otras muchas causas pueden contribuir a las anomalías de la coagulación.

En el presente trabajo hemos aplicado una serie de técnicas de medida de productos de degradación del fibrinógeno y/o fibrina (PDF) y de monómeros de fibrina (mf) o complejos PDF-mf, tratando de saber la utilidad de estas técnicas para investigar la presencia de cuadros crónicos de C. I. D. en enfermos afectados de cirrosis hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado un total de 50 enfermos cirróticos seleccionados por confirmación histológica clara, empleando como grupo control un total de 50 sujetos normales.

En cada uno de ellos, se determinó la presencia de PDF circulantes mediante una serie de técnicas; tiempo de Reptilase³¹, test de floculación⁵, Fi-test³ y método de inmunodifusión radial¹⁶.

Asimismo, en todos los enfermos cirróticos y en los sujetos normales, se trató de detectar la presencia de mf y/o complejos mf-PDF siguiendo técnicas distintas: test del etanol⁷ prueba de la paracoagulación del plasma o del sulfato de protamina²⁹ y presencia de criofibrinógeno²⁵.

Fueron calculados los valores medios (X) y las desviaciones standard (S) de los resultados obtenidos, realizando posteriormente una valoración estadística aplicando la t de Student cuando la prueba era de tipo cuantitativo, y la fórmula de X^2 cuando la prueba era cualitativa como ocurría en las tres técnicas de determinación de mf y/o complejos mf-PDF.

RESULTADOS

La tabla I y figura 1 muestran los

resultados obtenidos en el grupo de sujetos normales, empleados como control, y en el de enfermos cirróticos.

El tiempo de Reptilase era de $17,240 \pm 0,175$ segundos en el grupo control, mientras que en los cirróticos era de $23,960 \pm 5,038$.

Había un marcado aumento de PDF circulantes determinados por inmunodifusión radial en el grupo de cirróticos con valores comprendidos entre $2,040 \pm 4,694$ mg%, mientras que en el grupo control los valores eran de $0,040 \pm 0,204$ mg%.

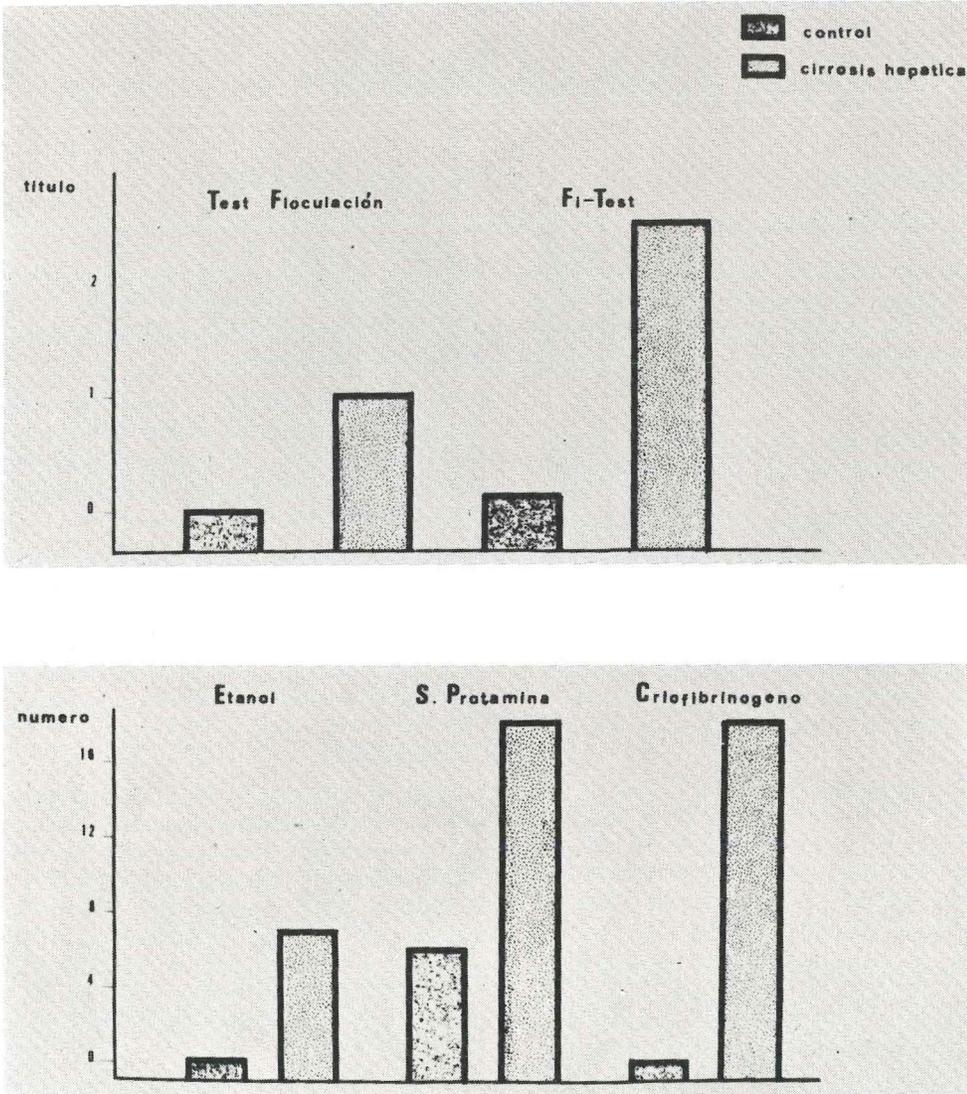


TABLA 1

Valores medios y desvíos standard de los resultados de las distintas pruebas realizadas.

| TEST | unidad de medida | Control | | Cirrosis Hepática | |
|----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | $\bar{X} \pm s$ | $\bar{X} \pm s$ | $\bar{X} \pm s$ | $\bar{X} \pm s$ |
| Tiempo de Reptilase | seg | 17,240 | 0,175 | 23,960 | 5,038 |
| P.D.F.— I.D.F. radial | mgr% | 0,040 | 0,204 | 2,040 | 4,694 |
| Test de floculación | título | 0 | 0 | 1,020 | 1,755 |
| Fi test | título | 0,160 | 0,133 | 2,580 | 4,194 |
| | | Nº | % | Nº | % |
| Test del etanol | positividad | 0 | 0 | 7 | 14% |
| Prueba de paracoagulación | " | 6 | 12% | 18 | 36% |
| Prueba del criofibrinógeno | " | 0 | 0 | 18 | 36% |

Fig. 1.— Representación gráfica de algunos de los resultados obtenidos.

Los títulos de positividad del suero en el test de floculación y Fi-test eran más altos en el grupo de enfermos con valores que oscilaban entre $1/1,020 \pm 1/1,755$ y $1/2,580 \pm 1/4,194$ respectivamente, mientras que en el grupo de sujetos normales encontramos valores medios de 0 y $1/0,160 \pm 1/0,133$.

En cuanto a las técnicas de determinación de mf y/o complejos mf-PDF encontramos entre los sujetos del grupo control 6 positivities para la prueba de paracoagulación del plasma y ninguna en el test de etanol y prueba del criofibrinógeno. Por el contrario en el grupo de enfermos cirróticos el número de positivities fue de 18, en la prueba

de paracoagulación del plasma, 7, en el test de etanol y 18, en la prueba del criofibrinógeno.

Al realizar una valoración estadística de estos resultados encontramos que con todos los test existían diferencias marcadamente significativas entre el grupo control y los enfermos cirróticos, hallando valores de $P < 0,001$ para todas las pruebas realizadas excepto para el test del etanol que era $P < 0,005$.

DISCUSIÓN

La aparición de cuadros de C. I. D., en su forma crónica dentro del curso de

una cirrosis ha motivado opiniones contradictorias. Nosotros hemos investigado su aparición mediante una serie de técnicas que miden la presencia de PDF y mf circulantes.

Entre las técnicas de medida de PDF hemos elegido algunas que han demostrado con frecuencia poseer una gran sensibilidad incluso con niveles mínimos^{13, 17, 20, 26}.

Hemos encontrado un evidente aumento de tales niveles de PDF en los enfermos cirróticos, variando el número de enfermos con nivel elevado de acuerdo con la técnica empleada entre un 22% para inmunodifusión radial y un 50% mediante Fi-test que quizá sea, a nuestro juicio, la prueba más sensible de las utilizadas por nosotros. Estos datos concuerdan a los obtenidos por otros, que también hallan variaciones de acuerdo con el método utilizado^{2, 9, 32}.

Está claro por tanto, que el enfermo cirrótico tiene un nivel de PDF aumentado, pero esto no quiere decir que presente un cuadro de CID ya que también hay aumento de PDF en la fibrinólisis primaria la cual puede estar presente igualmente en la enfermedad hepática^{11, 30}. Por otra parte, el aumento de PDF, como sugieren Merskey y col.²¹ puede también ser debido a otros factores o mecanismos hoy desconocidos y sin nada que ver con una C. I. D. o una fibrinólisis.

La única prueba segura de existencia de C. I. D. es la demostración de mf y/o complejos mf-PDF circulantes. El problema reside en su detección. Hemos utilizado para ello tres métodos distintos el test del etanol, la prueba de paracoagulación del plasma y la demostración de criofibrinógeno.

Encontramos marcado aumento de positividad tanto del test del etanol como de la prueba de paracoagulación en los enfermos cirróticos, pero al momento de valorar estos resultados es preciso contar con que no hay unanimidad de acuerdo en la validez de ambos test, pues mientras unos se muestran partidarios de su utilidad^{8, 15, 27}, otros dudan de la misma^{10, 24, 35}. Quizá sea conveniente pensar con Merskey²² que son pruebas aún poco contrastadas como para darles un valor absoluto.

En cuanto a la prueba del criofibrinógeno, todo hace pensar que tiene más valor que los dos anteriores^{19, 23}. En el grupo de cirróticos estudiado por nosotros encontramos un 36% de positividades de este test frente a ninguna en el grupo control. Esto sí nos hace creer que el enfermo cirrótico sufre con frecuencia un cuadro de C. I. D. en su forma crónica, que en ocasiones podría transformarse en una forma aguda, al liberarse sustancias tromboplásticas de la célula hepática lesionada al torrente sanguíneo^{28, 33}.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERGSTROM, K.; BLOMBACK, B., y KLEEN, G.: *Acta Med. Scand.* 168: 291, 1960.
2. BURASCHI, J., y SACK, E. S.: *Sangre*, 17: 35, 1972.
3. CASTELAN, D. J.; HIRSH, J., y MARTÍN, M.: *J. Clin. Path.* 21: 638, 1968.
4. ESCRIVÁ, A.; ESPINOS, E.; VILLEGAS, A.; DÍAZ-MEDIAVILLA, J., y GILSANZ, V.: *Actas XIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia*, Vigo 1970.
5. FLANDRIN, G.: *Rev. Sci. Med.*, 156: 17, 1964.
6. GANDOLFO, G. M.; PISARRI, S., y SALSAÑO, F.: *Progr. Med.* 27: 94, 1971.
7. GODAL, H. C., y ABILDGAARD, U.: *Scand. J. Haemat.* 3: 342, 1966.
8. GODAL, H. C.; ABILDGAARD, U., y KIERULF, P.: *Scand. J. Haemat.*, Splto. 13: 189, 1971.
9. HEDNER, U., y NILSSON, I. M.: *Acta Med. Scand.*, 189: 471, 1971.
10. HEDNER, U., y NILSSON, I. M.: *Thromb. Diath. Haemorrh.* 28: 268, 1972.
11. KWAAN, H. C.; MCFADZEAN, A. J. S., y COOK, J.: *Lancet*, 1: 968, 1956.
12. KWAAN, H. C.: *Clin. Med. North.*, 56: 177, 1972.
13. LATALLO, Z. S., y TEISSEYRE, E.: *Scand. J. Haemat. Splto.* 13: 261, 1971.
14. LIEHR, H.; HORDER, M. H., y MERSCH BAUMERT, K.: *Acta Hepato-Splenol.*, 18: 166, 1971.
15. LIPINSKI, B., y WOROWSKI, K.: *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 20: 44, 1968.
16. MANCINI, G.; CARONARA, A. O., y HEREMANS, J. F.: *Inmunochimistry*, 2: 235, 1965.
17. MARDER, V. J.; MATCHETT, M. O., y SHERRY, S.: *Amer. j. Med.*, 51: 71, 1971.
18. MARÍN, J.; ORTEGA, J.; MENDÍVIL, A.; MAZO, E., y ROCHA, E.: *Guipúzcoa Médica*, 4: 5, 1973.
19. MCKEE, P. A.; KALBFLEISCH, J. M., y BIRD, R. R.: *J. Lab. Clin. Med.* 61: 203, 1962.
20. MELLINGER, E. J.: *Thrombo. Diath. Haemorrh.* 23: 211, 1970.
21. MERSKEY, C., y JOHNSON, A. J.: *Scand. J. Haemat. Splto.* 13: 313, 1971.
22. MERSKEY, C.: En "Human Blood Coagulation Haemostasis and Thrombosis". Edit. by R. Biggs, pág. 444 (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1972).
23. MOSESSON, M. W.; COLMAN, R. W., y SHERRY, S.: *New Engl. J. Med.*, 278: 815, 1968.
24. MUSUMÉCI, V.: *Scand. J. Haemat. Splto.* 13: 197, 1971.
25. NIEWIAROWSKI, S.: *Thromb. Diath. Haemorrh.*, Splto. 21: 543, 1966.
26. NIEWIAROWSKI, A.; MANDI, M.; COLMAN, R. W., y BLOCH, K. J.: *Scand. J. Haemat. Splto.* 13: 129, 1971.
27. PALESTER-CHLEBOWCZYK, M.; STRYZEWSKA, E.; SITKOWSKI, W.; OLENDER, A.; ZEGRZYNOWICZ, Z., y LATALLO, Z. S.: *Scand. J. Haemat.*, Splto. 13: 183, 1971.
28. RAKE, M. O.; FLUTE, P. T., y PANNELL, G.: *Lancet*. 1: 533, 1970.
29. SEAMAN, A. J.: *Arch. Intern. Med.*, 125: 1016, 1970.
30. SHARP, A. A.: *Brit. Med. Bull.* 20: 240, 1964.
31. STRAUB, P. W., y FUNK, C.: *Scand. J. Haemat. Splto.* 13: 257, 1971.
32. THOMAS, D. P.; NIEWIAROWSKI, S.; MYERS, A. R.; BLOCH, K. J., y COLMAN, R. W.: *New Engl. J. Med.* 283: 623, 1970.
33. TYTGAT, G.; COLLEN, D., y VERSTRAETE, M.: *J. Clin. Invest.* 50: 1960, 1971.
34. VERSTRAETE, M.; AMERY, A., y VERMYLEN, C.: *Acta Clin. Belg.* 18: 480, 1963.
35. YIP, M. L. B.; LEE, S., y SACKS, H. J.: *Amer. J. Clin. Path.* 57: 487, 1972.