

Fibrinólisis anormal primaria inducida en los pacientes con enfermedad hepática crónica*

Palabras clave: Enfermedad hepática crónica (EHC), fibrinólisis anormal primaria (FAP), prueba de adrenalina (PA), tiempo de lisis de euglobulinas (TLE), cuenta de plaquetas (CP), productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

Key words: Chronic liver disease, abnormal fibrinolysis, adrenaline test, euglobulin lysis time, platelet count, fibrinogen degradation products.

Recibido: 18/VII/00
Aceptado: 31/VIII/00

Javier Pizzuto Chávez,** Miguel Ángel Reyes Núñez,** Luis Meillón García,** Ma. Guadalupe Montiel Manzano,** Margarita Dehesa Violante,** Angélica G Patiño González**

* Trabajo presentado en el XXX Congreso Mexicano de Patología Clínica, celebrado en noviembre 2000 y ganador del premio BIO-RAD.

** Servicio de Hematología y Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez
Av. Juárez 100, Centro, 68000, Oaxaca, Tel. 01 (951) <65923.

Resumen

La hiperfibrinólisis es una causa frecuente de hemorragia en los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) en especial cuando son sometidos a cirugía. En los pacientes con EHC esta anormalidad pasa desapercibida en las pruebas de coagulación de rutina y puede desarrollarse por el estrés quirúrgico, por lo tanto esta susceptibilidad a desarrollarla es muy importante. La inyección de adrenalina subcutánea puede inducir fibrinólisis anormal primaria (FAP) en los pacientes con EHC. Nosotros estudiamos esta posibilidad en 43 pacientes (28 hombres, 15 mujeres de 32-82 años) con diferentes tipos de EHC (A, B y C en la clasificación de Child-Pugh 12, 18 y 13 respectivamente). En todos los casos se tomó muestra antes y 1 hora después de la inyección de adrenalina subcutánea (PA). La PA se realizó también sólo en los pacientes con FAP con un resultado positivo después de la infusión de Amicar (ácido aminocaproico). Las pruebas de laboratorio se realizaron en todos los pacientes antes y después de la PA y éstas fueron: tiempo de lisis de euglobulinas (TLE), productos de degradación del fibrinógeno (PDF), plasminógeno, A2 AP, tiempo de trombina y cuenta de plaquetas(CP). Resultados: La positividad en el TLE aumentó con la prueba de adrenalina de 7.7% a 64% ($P=0.001$), los PDF de 53% a 66% ($P=0.02$) y la CP de 84 a 98 X 10 /dL ($P=0.002$) en los 43 pacientes estudiados. Fueron tratados 20 nuevamente con otra PA y 5 g de Amicar, el TLE persistió positivo en 1 caso (5%; $P=0.001$) y negativa con 10 g de Amicar, los PDF fueron positivos en 4 (19%; $P=0.002$) y la CP volvió al nivel inicial. Las anormalidades observadas en las

Summary

Hiperfibrinolysis is a frequent cause of bleeding in patients with chronic liver disease (CLD) and specially in those who have had a surgical procedure. Such disease is not always present therefore it can't be found through the routine coagulation tests, situation that is dangerous for CLD patients going to surgery because surgical stress stimulates its appearance, its appearance might also be stimulated by a subcutaneous injection of adrenaline. Therefore we studied this possibility in 43 patients (28 men, 15 women; age 32-82 fr) with different CLD types divided into three subgroups (A, B and C) on the basis of Child-Pugh classification; 12, 18 and 13 cases respectively in each group. In all cases the blood samples were taken just before and an hour after a subcutaneous injection of 0.4 mL of adrenaline (Ad-Test). The Ad-test was practiced again only in those patients with abnormal fibrinolysis (AF) positive results after one hour of being treated with a two hour continuous I.V. infusion of 5g of Amicar (aminocaproic acid). The laboratory test practiced in all patients before and after the Ad-test were mainly the ones related to abnormal fibrinolysis: euglobulin lysis time (ELT) fibrinogen degradation products (PDF), plasminogen, A2 AP, thrombin time and platelet count (PlatC). Results: The positivity of ELT increased with the Ad-test from 7.7% to 64% ($P=0.001$), the FDP from 53% to 66% ($P=0.02$) and the PlatC average raised from 84 to 98 X 10 /dL ($P=0.002$) in the 43 studied patients. Twenty of them were treated again with another Ad-test and 5g of Amicar, the ELT remained positive in only 1 case (5%; $P=0.001$) and became negative when Amicar

219

otras pruebas no mostraron diferencias significativas en los 3 grupos de Child. No se desarrolló CID en ninguno de los pacientes con la prueba de adrenalina con Amicar. Conclusión: La PA es muy útil y efectiva en la inducción de FA en pacientes con EHC así como la terapia con Amicar es útil para prevenirla. Sería de gran utilidad analizar y practicar este estudio en pacientes con EHC que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y así reducir el riesgo de hemorragia.

was increased to 10g; the FDP reamed positive in 4 (19%; P=0.002) and the PlatC turned to its initial levels. The abnormalities observed in the other tests and in those belonging to the three Child subgroup patients, old not show any significant differences. DIC did not develop in the Ad-test with and Amicar. Conclusions: The Ad-test may be a simple and affective way to induce AF in CLD patients as well as Amicar I.V. to prevent it. Therefore it might be useful to analyze and study the practice of this test in CLD patients who are going to be exposed to any surgical procedure in order to reduce the risk of bleeding.

Introducción

El hígado es un órgano que desempeña un papel fundamental en la síntesis y metabolismo de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis, siendo la deficiencia de alguna de éstas un problema que con frecuencia lleva a los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) a eventos trombóticos o a sangrados importantes.¹⁻⁹

La mayoría de los pacientes con cirrosis hepática sangran por complicaciones de la hipertensión portal (várices esofagogástricas) por úlcera péptica, y más aún cuando son sometidos a procedimientos invasivos o cirugía derivativa; sin embargo, es difícil determinar qué factores contribuyen al sangrado.

La patogenia de la fibrinólisis en la EHC es multifactorial y depende en gran parte de la capacidad del inhibidor del activador, del plasminógeno (PAI-1), del plasma para contrarrestar el incremento del t-PA y a los niveles disminuidos de la alfa 2 antiplasmina, por disminución de su síntesis hepática; se ha asociado a los niveles elevados de t-PA como un marcador de insuficiencia hepática severa.¹⁵ Asimismo el incremento de la plasmina circulante produce proteólisis de los factores Va, VIIa, IXa y Xla, provocando un alargamiento significativo del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) y tiempo de trombina (TT); acortamiento del tiempo de lisis de euglobulinas, hipofibrinogenemia, elevación de los productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina (PDF) y aumento de los activadores del plasminógeno.

Tomando en cuenta que la actividad fibrinolítica se encuentra incrementada en los pacientes con EHC y que con frecuencia son sometidos a estímulos importantes (cirugía o procedimientos invasivos), se considera que estos pacientes son propicios para que en ellos aparezca o se intensifique la fibrinólisis anormal primaria (FAP).

La FAP en los pacientes con EHC es una anomalía que en muchas ocasiones pasa desapercibida en las pruebas de coagulación de rutina; sin embargo, este defecto puede desarrollarse por algún estímulo como el estrés quirúrgico y, por lo tanto, el diagnóstico de esta susceptibilidad a desarrollarla es muy importante. Existen diferentes estímulos para la inducción de FAP. La inducción de fibrinólisis en estos pacientes, la aplicación de sustancias vasoactivas como (la adrenalina, análogos de la vasopresina o el ácido retinóico), simula el estrés quirúrgico y puede ser utilizada para descubrir (FAP) en pacientes que van a ser sometidos a una cirugía o algún procedimiento invasivo, esto es útil para prevenirla y tal vez tratarla con agentes antifibrinolíticos,¹⁶ con lo que aumentarían las oportunidades de que la cirugía derivativa pueda realizarse en un mayor número de pacientes cirróticos sin exponerlos a un riesgo tan grave de hemorragia por fibrinólisis anormal primaria (FAP).^{17,18}

El objetivo de este estudio fue evaluar prueba de adrenalina para descubrir FAP en el paciente con EHC, particularmente cuando no puede ser detectada con las pruebas habituales sin el uso de este estímulo y si ésta puede ser tratada con éxito con agentes antifibrinolíticos.

Material y métodos

Pacientes: En este estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico clínico y por laboratorio de cirrosis hepática que se clasificaron de acuerdo con los criterios de la clasificación de Child-Pugh. Nosotros excluimos a todos aquellos que tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y diagnóstico de sepsis, CID y que no habían recibido transfusiones de hemoderivados tres días antes de su estudio. Se tomaron muestras basales a las 8:00 am (plaquetas, tiempo de sangrado de IVY modificado, TP, TTPa, TT, fibrinógeno, AT III, PC, PS, factor VII, plasminógeno, PDF, Dímero-D, alfa 2 antiplasmina, tPA, fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) y lisis de euglobulinas.

Prueba de adrenalina: Se aplicaron 0.4 mL de adrenalina subcutánea a las (08:00 horas), durante este tiempo se vigilaron los signos vitales del enfermo (presión arterial, frecuencia cardíaca y auscultación del área cardíaca).

A los 60 minutos posinfusión de adrenalina se tomaron nuevamente muestras sanguíneas para medir las mismas variables. Se considera que existe FAP cuando el tiempo de lisis de euglobulinas fue menor de 60 minutos y el TT prolongado (prueba positiva de la adrenalina) y que no existe FAP cuando el tiempo de lisis de euglobulinas es mayor de 60 minutos y el TT es normal.

Grupo testigo: También se estudió a un grupo testigo de voluntarios sanos, en quienes se realizaron las mismas pruebas que en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pruebas de coagulación: Las muestras fueron colectadas en tubos con 3.8% de citrato de sodio (ratio 9:1), fueron centrifugadas inmediatamente a 3 000 g durante 15 minutos y para los estudios que no se realizaron ese mismo día se almacenaron muestras a -70°C.

PDF: (PDF plasma Kit) Diagnostica Stago, Alfa 2 antiplasmina: (IL Test alfa 2 antiplasmina) Instrumentation Laboratory, tPA: (Asserachrom tPA) Diagnostica Stago, DD: (Asserachrom D-Di)

Diagnostica Stago, TP, TTPa, TT: Neoplastine CI (PT), CK Prest (APTT) y (Thrombin Prest) Diagnostica Stago, F1+2 de la protrombina: (Enzygnost micro), Behringwerke AG, Marburg Germany (Antitrombina III) Instrumentation Laboratory, PC: Diagnostica Stago, PS: Diagnostica Stago, Factor VII: Diagnostica Stago, Plasminógeno: IL-Test plasminógeno, Instrumentation Laboratory, PAI-1: (Asserachrom PAI-1 Kit) Diagnostica Stago, Plaquetas: (Coulter STKS) Coulter corporation, Fibrinógeno: (Fibri-Prest) Diagnostica Stago, Tiempo de Sangrado: IVY Modificado, Lisis de euglobulinas: método de von Kaulla.

Terapia: A todos los pacientes con una prueba de adrenalina positiva se les realizó en un segundo tiempo (no mayor a 72 horas) otra prueba de adrenalina, ahora administrando simultáneamente ácido épsilon aminocaproico (AMICAR) a razón de 5 g (20ML) diluidos en 230 cc de solución glucosada en bomba de infusión para pasar 125 cc, con el fin de comprobar si la protección previa con agentes antifibrinolíticos (AMICAR) disminuye el riesgo de sangrado mediante la obtención de una prueba de adrenalina negativa.

Análisis estadístico: Se empleó A Nova de 2 factores (prueba de Dennut) y para las variables cualitativas una prueba exacta de Fisher.

221

Resultados

Se estudiaron un total de 43 pacientes (28 hombres y 15 mujeres con una edad comprendida en un rango de 32-82 años); 12 pacientes tenían cirrosis alcohólica, 18 poshepatitis C y 13 criptogénica. De acuerdo con el grado de insuficiencia hepática, se subdividieron en tres grupos de la clasificación de Child-Pugh (15 clase A, 15 clase B y 13 clase C).

Al comparar las pruebas basales del grupo testigo con las pruebas después de la infusión de adrenalina no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables medidas, excepto en los leucocitos que aumentaron significativamente ($P = 0.02$).

En 38 de los 43 pacientes (86%) se observó trombocitopenia en las pruebas basales, las plaquetas aumentaron de $84 \times 10^9 /dL$ ($P = 0.002$) después de la infusión de adrenalina (figura 1). En ninguno de los pacientes con plaquetas normales se obtuvo un tiempo de sangrado de IVY prolongado.

Comparación por grupos

Según el grado de insuficiencia hepática (Child A, B y C) vs grupo testigo

Pruebas basales: Al comparar los datos hematológicos de los grupos A, B y C con los del grupo testigo se encontró diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables (Hb, Hto y plaquetas) ($P = 0.0001$), y aparte en el grupo de Child A, se demostró diferencia estadísticamente significativa en la cuenta de leucocitos ($P = 0.001$), como puede observarse en el cuadro I.

En el TP y los factores dependientes de la vitamina K se destaca que cada uno de ellos (factor VII, PS y PC) descienden conforme avanza el grado de insuficiencia hepática. Los pacientes con Child A tuvieron un TP de 14 seg/12 seg, una PS, PC ligeramente bajas (61.6% y 67.3%, respectivamente) y un factor VII dentro de límites normales (98%), no observando diferencias estadísticamente significativas de ninguna de estas variables con las del grupo testigo (cuadro III).

En los pacientes con Child B se encontró un TP de 16.1 seg/12 seg y una PS y PC bajas (58% y 54%, respectivamente), con el factor VII todavía normal (71%); mientras que los pacientes con Child C tuvieron un TP muy prolongado (18.1 seg/12 seg), niveles muy bajos de PS, PC y factor VII (52, 46 y 63%, respectivamente) ($P = 0.0001$).

El TTPa no mostró significancia estadística al comparar los tres grupos con el grupo control; sin embargo, para el TT que en los tres grupos se observaron diferencias significativas ($P = 0.004$). Igual-

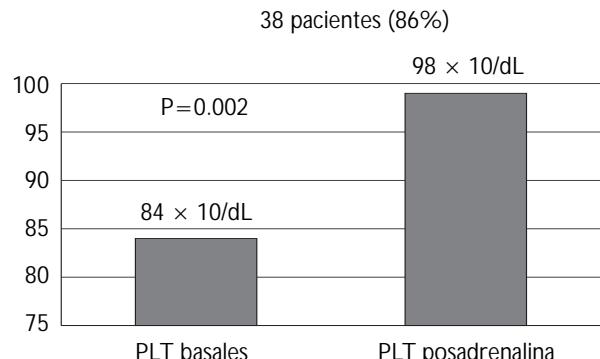


Figura 1. Pruebas basales vs posinfusión de adrenalina.

mente se comportan la AT III, el plasminógeno y la alfa 2 antiplasmina, que disminuyen conforme avanza el grado de insuficiencia hepática ($P = 0.001$).

Otras variables evalúan el sistema fibrinolítico (PDF, DD, F1 + 2 de la protrombina); asimismo, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los PDF del grupo C ($P = 0.001$), en cambio en el F1 + 2 de la protrombina ni los Dímero D no se observaron tales diferencias. En el PAI-1 se encontró más bajo en los grupos B y C de Child, mostrando diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.04$ y $P = 0.0001$, respectivamente).

Según el grado de insuficiencia hepática
Grupos A, B y C

Pruebas basales vs posinfusión de adrenalina: En la comparación todas las variables antes y después de la infusión de la adrenalina no se observaron diferencias significativas en ninguno de los tres grupos, excepto en el tiempo de lisis de euglobulinas donde se observó diferencia significativa ($P = 0.001$) en todo el grupo de pacientes con EHC después de la infusión de adrenalina (cuadro IV) no siendo así en los diferentes grupos de Child donde se obtuvo una prueba exacta de Fisher para el grupo A (0.23), para el grupo B (0.41) y para el C (1.0).

Cuadro I. Pruebas basales: Grupo testigo vs Child A, B y C.				
	Plaquetas	Leucocitos	Hemoglobina	Hematócrito
Control/Child A	225/94 P= 0.0001	6.4/4.1 P= 0.003	15.9/13.0 P= 0.003	47.2/39.8 P= 0.001
Control/Child B	225/96 P= 0.0001		15.9/12.4 P= 0.01	47.2/37.4 P= 0.0001
Control/Child C	225/57 P= 0.0001		15.9/10.5 P= 0.01	47.2/32.2 P= 0.0001

Cuadro II. Pruebas basales del grupo testigo vs Child A, B y C.										
Child	TP 12 seg	TTPa 34 seg	TT 18 seg	FIB 200-400 mg/dL	Pig 80-120 %	ATIII 80-120 %	A2AP 87-117 %	FVII 70-130 %	PS 65-140 %	PC 70-130 %
A / Control	14/12	31/34	23/18	258/291	96/117	82/95	87/94	100/110	79/86	79/119
A / Control	11/12	27/34	19/18	174/291	171/117	118/95	120/94	62/110	48/86	60/119
A / Control	15/12	35/34	25/18	323/291	80/117	66/95	82/94	53/110	50/86	50/119
A / Control	15/12	38/34	30/18	195/291	90/117	55/95	68/94	77/110	54/86	38/119
A / Control	13/12	38/34	29/18	238/291	94/117	72/95	78/94	172/110	114/86	89/119
A / Control	13/12	35/34	25/18	432/291	80/117	59/95	67/94	98/110	43/86	69/119
A / Control	14/12	39/34	29/18	298/291	71/117	66/95	79/94	121/110	52/86	81/119
A / Control	13/12	44/34	26/18	272/291	90/117	79/95	88/94	103/110	71/86	111/119
A / Control	14/12	28/34	22/18	293/291	68/117	53/95	72/94	67/110	54/86	48/119
A / Control	15/12	29/34	22/18	218/291	68/117	46/95	60/94	89/110	59/86	46/119
A / Control	15/12	31/34	19/18	439/291	79/117	82/95	60/94	131/110	73/86	102/119
A / Control	16/12	41/34	19/18	207/291	125/117	54/95	61/94	79/110	47/86	63/119
A / Control	14/12	27/34	19/18	327/291	99/117	88/95	70/94	92/110	61/86	53/119
A / Control	14/12	27/34	19/18	327/291	99/117	88/95	70/94	92/110	61/86	53/119
A / Control	14/12	35/34	18/18	208/291	61/117	63/95	70/94	143/110	59/86	68/119
Promedios	14.0	34	23	281	91	71	75	98	61.6	67.3

Según el grado de insuficiencia hepática
Grupos A, B y C

Pruebas basales vs pruebas basales (entre grupos): Al comparar las pruebas basales del grupo A con las del grupo B sólo se observaron diferencias significativas en el TP ($P= 0.01$) y en el factor VII ($P= 0.04$). En las pruebas basales del grupo B con el C se encontró diferencias significativas en el TT ($P= 0.04$), fibrinógeno ($P= 0.02$), plasminógeno ($P= 0.01$) y ATIII ($P= 0.02$); mientras que entre los grupos A y C se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina ($P= 0.05$), hematocrito ($P= 0.02$), TP ($P= 0.0001$),

plasminógeno ($P= 0.01$), ATIII ($P= 0.0001$) y factor VII ($P= 0.005$) (cuadro V).

Según el grado de insuficiencia hepática
Grupos A, B y C

Pruebas posadrenalina vs pruebas posadrenalina (entre grupos): Las pruebas entre el grupo A y el grupo B después de la aplicación de la adrenalina solamente se observaron diferencias en el TP ($P= 0.003$), entre los grupos B y C se obtuvo una prueba de P significativa en el TT ($P= 0.04$), fibrinógeno ($P= 0.04$), plasminógeno ($P= 0.04$) y PDF ($P= 0.001$). Donde se encontraron mayores

Cuadro III. Pruebas basales del grupo testigo vs Child A, B y C.										
B / Control	17/12	35/34	22/18	220/291	57/117	53/95	58/94	52/110	48/86	31/119
B / Control	14/12	34/34	25/18	208/291	71/117	52/95	59/94	70/110	47/86	45/119
B / Control	15/12	31/34	26/18	370/291	77/117	66/95	88/94	63/110	35/86	62/119
B / Control	15/12	32/34	20/18	232/291	68/117	71/95	75/94	72/110	66/86	76/119
B / Control	17/12	34/34	20/18	302/291	72/117	47/95	64/94	37/110	62/86	32/119
B / Control	14/12	27/34	25/18	238/291	62/117	51/95	68/94	66/110	43/86	41/119
B / Control	15/12	40/34	18/18	542/291	77/117	89/95	97/94	94/110	98/86	69/119
B / Control	15/12	40/34	20/18	325/291	79/117	51/95	66/94	80/110	62/86	56/119
B / Control	14/12	29/34	20/18	413/291	94/117	62/95	62/94	83/110	48/86	63/119
B / Control	18/12	41/34	19/18	251/291	93/117	51/95	73/94	62/110	58/86	62/119
B / Control	21/12	42/34	21/18	302/291	92/117	46/95	50/94	60/110	50/86	37/119
B / Control	18/12	38/34	27/18	147/291	52/117	31/95	38/94	70/110	45/86	37/119
B / Control	14/12	24/34	17/18	508/291	99/117	85/95	91/94	131/110	96/86	95/119
B / Control	18/12	31/34	22/18	335/291	100/117	52/95	82/94	60/110	59/86	50/119
B / Control	16/12	31/34	22/18	335/291	100/117	52/95	82/94	60/110	59/86	50/119
Promedios	16.1	34	22	315	79	57	70	71	58	54
C / Control	16/12	32/34	22/18	252/291	72/17	51/95	58/94	70/110	38/86	38/119
C / Control	20/12	36/34	27/18	221/291	40/117	37/95	46/94	104/110	108/86	118/119
C / Control	17/12	50/34	31/18	125/291	35/117	30/95	45/94	67/110	42/86	44/119
C / Control	19/12	53/34	32/18	99/291	39/117	23/95	42/94	39/110	58/86	18/119
C / Control	22/12	39/34	28/18	225/291	92/117	55/95	62/94	69/110	53/86	54/119
C / Control	14/12	28/34	24/18	301/291	69/117	53/95	86/94	82/110	54/86	59/119
C / Control	16/12	35/34	27/18	242/291	84/117	55/95	79/94	103/110	56/86	56/119
C / Control	15/12	25/34	16/18	400/291	60/117	50/95	62/94	94/110	35/86	63/119
C / Control	22/12	36/34	24/18	135/291	52/117	49/95	50/94	38/110	46/86	36/119
C / Control	21/12	68/34	25/18	175/291	48/117	48/95	31/94	21/110	43/86	35/119
C / Control	16/12	27/34	23/18	250/291	54/117	46/95	49/94	57/110	47/86	44/119
C / Control	18/12	33/34	31/18	70/291	42/117	28/95	34/94	45/110	48/86	12/119
C / Control	20/12	38/34	32/18	121/291	31/117	18/95	103/94	37/110	45/86	17/119
Promedios	18.1	38	26	201	56	39	50	63	52	46

Según el grado de insuficiencia hepática Grupos A, B y C

diferencias fueron entre los grupos A y C después de la infusión de adrenalina, obteniendo en el TP ($P = 0.0001$), plasminógeno ($P = 0.05$), ATIII ($P = 0.0001$), factor VII ($P = 0.002$), PC ($P = 0.05$), alfa 2 antiplasmina ($P = 0.004$), PDF ($P = 0.001$) y DD ($P = 0.01$) (cuadro VI).

En 2 de los 43 pacientes se detectó fibrinólisis espontánea y en 19 se encontró fibrinólisis inducida con adrenalina (prueba exacta de Fisher = 0.0001).

Al administrar 5 g de amicar a los pacientes con FAP (21 pacientes) se observó que el tiempo de lisis de euglobulinas se corrigió en 20 de ellos ($P =$

0.0001). Sólo en uno de los dos pacientes persistió prueba de adrenalina positiva y se sometió en un segundo tiempo a otra prueba con 10 g de amicar, logrando así que la prueba resultara negativa.

Cuadro IV. Prueba de lisis de euglobulinas en EHC.

	Prueba de lisis de euglobulinas	Prueba positiva	Prueba negativa
Muestra basal	2	19	
Muestra posadrenalina	21	0	
Prueba exacta de Fisher = 0.001			

DISCUSIÓN

Conforme a estos resultados las anomalías en los parámetros hemostáticos después de la infusión de adrenalina se deben a la existencia de FAP, no obstante la interpretación de las diferentes variables resulta un tanto compleja debido a que pueden encontrarse diversas alteraciones en el sistema de coagulación, de la fibrinólisis y en las plaquetas, por lo que en la mayoría de los casos es multifactorial.²⁶

Existen informes que muestran una relación estrecha entre el grado de insuficiencia hepática y el índice de supervivencia;^{27,28} además, en este estudio observamos que las alteraciones observadas en las diferentes variables del sistema de coagulación y de la fibrinólisis no siempre están relacionadas con el grado de insuficiencia hepática.

Como se muestra en los resultados, la adrenalina resulta ser un importante estímulo para el endotelio vascular en la liberación de componentes del sistema fibrinolítico, como puede observarse en la prueba de lisis de euglobulinas que se considera una prueba muy sensible y específica al medir la actividad de los activadores del plasminógeno, sin verse afectada por el nivel de los inhibidores de los activadores del plasminógeno. Tal y como se hizo en este trabajo, se debe realizar la prueba de lisis de euglobulinas con el méto-

do de von Kaulla modificado para eliminar las posibles interferencias con los niveles bajos de fibrinógeno y plasminógeno.

Al igual que el ejercicio físico, la adrenalina incrementa la cifra de leucocitos en sangre periférica; sin embargo, es de particular interés que los pacientes con daño hepático crónico además tienen un aumento aunque no significativo, en la hemoglobina, el hematocrito y las plaquetas y que este incremento es directamente proporcional al grado de insuficiencia hepática, probablemente esté relacionado con grado de esplenomegalia por la hipertensión portal.

Estas diferencias también se observan en los diferentes parámetros del sistema de coagulación, viéndose afectado particularmente el TP que se prolonga conforme aumenta el grado de insuficiencia hepática. Este alargamiento en el TP se debe a que el factor VII es el primero en descender conforme avanza el daño hepático. El TTPa no revela el mismo resultado a pesar de que también los factores de la fase de contacto están disminuidos en estos pacientes, aunque en menor grado que el factor VII.

Como se ha comentado previamente, el fibrinógeno es un sustrato específico de la plasmina; sin embargo, habitualmente se encuentra normal o incrementado en estos pacientes por ser un reactante de fase aguda, algunos casos que cursan con hipofibrinogenemia se asocian con CID.

225

Cuadro V.

	Hemoglobina 12-16 mg/100 mL	Hematocrito 35%-45%	TP 12 seg	TT 18 seg	Factor VII 70%-130%	Fibrinógeno 200-400 mg/dL	Plasminógeno 80%-120%	AT III 70%-110%
Child A			14 + 1.2		109 + 32			
CHILD B	S/D	S/D	16 + 2.0 P= 0.01	S/D	74 + 24 P= 0.04	S/D	S/D	S/D
Child B				21 + 3		328 + 114	85 + 23	59 + 17
Child C	S/D	S/D	S/D	26 + 5 P= 0.04	S/D	209 + 91 P= 0.02	56 + 20 P= .001	40 + 14 P= 0.02
Child A	13.0 + 2.2	39.8 + 7.3	14 + 1.2		109 + 32		85 + 18	67 + 12
Child C	10.5 + 2.1 P= 0.05	32.2 + 6.5 P= 0.02	18 + 2.8 P= 0.001	S/D	66 + 27 P= 0.005	S/D	56 + 19 P= 0.01	65 + 27 P= 0.001

Cuadro VI.									
	TP 12 seg	TT 18 seg	Plasminógeno 80%-120%	Alfa 2 antiplasmina 87%-117%	AT III 70%-110%	Factor VII 70%-130%	PC 70%-130%	PDF < 2.5 µg/mL	Dímero-D < 0.5 µg/mL
Child A	14 + 1.3								
Child B	16 + 2.0 P = 0.003	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Child B		21 + 2	85 + 19					10 + 6.9	
Child C		S/D P = 0.04	26 + 4 P = 0.04	61 + 25	S/D	S/D	S/D	17 + 13 P = 0.001	S/D
Child A	14 + 1.3		85 + 19	76 + 12	72 + 19	107 + 37	67 + 21	6.8 + 3.5	1.0 + 1.4
Child C	18 + 2.1	S/D P = 0.05	61 + 25	54 + 18 P = 0.004	43 + 15 P = 0.001	60 + 25 P = 0.002	41 + 15 P = 0.05	17 + 13 P = 0.001	4.2 + 5.9 P = 0.01

A pesar de que el plasminógeno se encuentra disminuido significativamente en estos pacientes no guarda una relación estrecha con la FAP, no siendo así la alfa 2 antiplasmina que resulta de gran interés, ya que es un inhibidor específico de la plasmina y se encuentra muy disminuida en estos pacientes, particularmente en la insuficiencia hepática crónica avanzada (Child C).

A pesar de los avances en el diagnóstico y que en la actualidad se dispone de una gran gama de pruebas que valoran casi integralmente el sistema de coagulación y de la fibrinólisis, existen algunas controversias por la gran variabilidad biológica de muchos de estos parámetros. Se han relacionado los niveles elevados de tPA con la estimulación endotelial o con el aclaramiento inadecuado de los mismos en la circulación,²⁹ asimismo debemos ser cuidadosos a la toma de la muestra debido a que la estasis venosa puede provocar la liberación de t-PA del endotelio.

Por otra parte el PAI-1 tiene una gran variabilidad biológica y se requiere estandarizar la toma y el proceso de la muestra, ya que las plaquetas contienen concentraciones hasta 10 veces más altas que las plasmáticas y pueden liberarse cantidades significativas de PAI;³⁰ también se ha observado que el PAI-1 incrementa con la edad,³¹ está relacionado con la obesidad, se correlaciona estrechamente con los niveles séricos de triglicéridos,³² y el tabaquismo intenso;³³ además se considera como un reactante de fase aguda.³⁴

No obstante nos son de gran ayuda las técnicas inmunoenzimáticas que miden el sustrato (plasminógeno) sobre el cual actúan estas dos enzimas (PAI-1 y tPA) y saber la cantidad de plasmina que se genera en esta reacción mediante la cuantificación de los dímeros-D y de los PDF. Debido a la falta de correlación de éstos, con los hallazgos clínicos algunos autores sugieren que la medición de los complejos proteasa inhibidor (P-AP) son parámetros muy sensibles para la detección de activación en el sistema de coagulación y fibrinólisis.

Otra ventaja que se tiene actualmente es la de cuantificar al principal inhibidor de la plasmina (la alfa 2 antiplasmina) y uno de sus sustratos (el fibrinógeno) que en estos pacientes contribuyen al defecto hemostático. La importancia de medir estos parámetros radica en que la plasmina se une eficazmente a la alfa 2 antiplasmina; sin embargo, cuando la plasmina está unida a la fibrina no se inactiva y actúa como un eficaz fibrinolítico.

Como se demuestra en los resultados la terapéutica con agentes antifibrinolíticos (amicar) resulta beneficiosa en la FAP y de esta manera se puede ofrecer una oportunidad quirúrgica a los pacientes con cirrosis hepática, aunque se debe individualizar la dosis con una prueba de adrenalina y amicar conjuntamente como hicimos en este trabajo.

Es importante recalcar que posiblemente existen otras pruebas útiles en el diagnóstico de FAP y que posiblemente al aumentar el número de la muestra se obtengan otros resultados.

Conclusiones

La prueba de adrenalina nos ayuda a diagnosticar FAP en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

El amicar es un medicamento que puede utilizarse con éxito en los pacientes con FAP.

Referencias

1. Sherry S, Fletcher AP, Alkjaersig NK. Fibrinolytic bleeding and its control. *Am Heart J* 1964; 67: 425.
2. Bloom AL. The biosynthesis of the factor VIII. *Clin Haematol* 1979; 58: 53.
3. Clouse LH, Comp PC. The regulation of haemostasis. The protein C system. *N Eng J Med* 1986; 314: 1298.
4. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-1257.
5. Blake VC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *Br Med J* 1990; 301: 12-15.
6. Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 217.
7. Lechner K, Neissner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Semin Thromb Haemostas* 1997; 4: 40.
8. Goodnight SH, Feinstein DI, Osterud B et al. Factor VII antibody neutralizing material in hereditary and acquired factor VII deficiency. *Blood* 1971; 39: 1.
9. Comp PC. Laboratory evaluation of protein S status. *Semin Thromb Haemostas* 1990; 16: 177.
10. Blauchard RA, Furie BC, Jorgensen M et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 242.
11. Deutsch E. Blood coagulation changes in liver diseases. *Prog Liver Dis* 1965; 2: 69.
12. Francesco Violi et al. *Hepatology* 1995; 22: 96-100.
13. Paramo JA, Rocha E. Hemostasis in advanced liver disease. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 184-190.
14. Martinez J, Palasacak JE, Kwasniak D. Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 1978; 61: 535.
15. Stump DC, Taylor FB Jr, Nesheim ME, Giles AR, Dzik WH, Bovill EG. Pathologic fibrinolysis as a cause of clinical bleeding. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 260-273.
16. García CBFJ, Gómez RJH. Terapéutica hemocoagulativa en las cirrosis hepáticas. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1969; 28: 695.
17. Joly BG. Bleeding from esophageal varices in cirrhosis of the liver. *C Med Ass J* 1971; 104: 576.
18. Vonkaulla KN. Liver in regulation of fibrinolytic activity. *Lancet* 1964; 2: 1046.
19. Fletcher AP, Biederman O, Moore D, Alkjaersig N, Sherry S. Abnormal plasminogen-plasmin system activity in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Inv* 1964; 43: 681.
20. Brodsky I, Dennis LH. Evaluation of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. *Am J Clin Path* 1966; 43: 61.
21. Sack E, Buraschia J, Cerutti N. Las plaquetas en la cirrosis hepática. *Sangre* 1970; 15: 369.
22. Cash JD, Allan AGE. The fibrinolytic response to moderate exercise and intravenous adrenaline in the same subjects. *Br J Haemat* 1967; 13: 376.
23. Das PC, Cash JD. Fibrinolysis at rest and after exercise in hepatic cirrhosis. *Br J Haemat* 1969; 17: 431.
24. Grossi EC, Rousselot LM, Panke WF. Control of fibrinolysis during portacaval shunts. *JAMA* 1964; 187: 1005.
25. Pizzuto J. Anuario de actualización en medicina. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 1977, Vol. IX.
26. Anton L-Bocks, Emile JP. Brommer hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 6; 1: 1986.
27. Vierling JM. Epidemiology and clinical courses of liver disease: identification of candidates for liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4: 84S-94S.
28. Ssherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1984; 425S-28S.
29. Brommer EJP, Derkx FHM, Schalekamp MADH, Dooijewaard G, Klaauw MM. Renal and hepatic handling of endogenous tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor in man. *Thromb Haemost* 1998; 59: 404.
30. Juhan-Vague I, Alessi MC, Fossat C, De Clerck PJ, Kruithof EKO. Plasma determination of plasminogen activator inhibitor 1 antigen must be performed in blood collected on antiplatelet/antiaagregant mixture. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 1096.
31. Krishnamurti C, Tang DB, Barr F, Alving BM. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in a reference population. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 747-752.
32. Juhan-Vague I, Vague P, Aalessi MC, Badier C, Valadier J, Aillaud MF, Aattlan C. Relationships between plasma insulin, triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor. *Diabete Metab* 1987; 13: 331-336.
33. Haire WD, Goldsmith JC, Rasmussen J. Aabnormal fibrinolysis in healthy male cigarette smokers: role of plasminogen activator inhibitors. *Am J Hematol* 1988; 31: 36-40.
34. Juhan Vague I, Aillaud MF, De Cock F, Philip-Joet C, Arnaud C, Serradimigni A, Collen D. The fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator is an acute phase reactant protein. *Prog Fibrinolysis* 1995; 7: 146.