

T. D.  
G/3



Titulo:

"Algunos aspectos de la coagulación  
en las Hepatopatias"

Para aspirar al grado de Doctor

Licenciado: Miguel Angel Garcia-Donas Lopez.

R. 6.869

T.D.  
6/3



El Profesor Dr. D. José León Castro  
Catedrático de Patología Médica  
de la Facultad de Medicina de Sevilla

CERTIFICA:

Que el trabajo efectuado para aspirar  
al grado de Doctor por Miguel Ángel  
García-Donas López ha sido realizado  
bajo mi dirección

El Catedrático

Sevilla diez de Mayo de mil novecientos setenta.

Mi agradecimiento a los Drs. R. Cabrera  
y P.S. Guijo y a todos los componentes  
del Laboratorio de Hematología por su  
valiosa colaboración.

## Introducción

El hígado, complicada fábrica bioquímica, en donde se dan cita una serie de variados procesos metabólicos, es así mismo una pieza clave para la síntesis de numerosas proteínas, muchas de las cuales, tienen un papel fundamental en el proceso de la coagulación de la sangre. Por otra parte, el hígado, interviene en el "clareance" de algunas sustancias que intervienen concretamente en el proceso de destrucción del coágulo -fibrinolisis-,

y además mediante la producción de bilis, condiciona la absorción por el intestino de ciertas vitaminas liposolubles que están también imbricadas en el proceso de coagulación sanguínea.

Es lógico pensar portanto, que en cualquier proceso difuso del hígado en los que la función del hepatocitos esté comprometida, ó en los que el drenaje biliar esté obstaculizado, esté así mismo afectado el mecanismo de la coagulación y aparezca en dichos enfermos una diátesis hemorrágica.

La importancia que dicha predisposición a las hemorragias tiene en el porvenir del sujeto afecto de una hepatopatía difusa, es grande, ya que en muchas ocasiones, en la puesta en marcha del coma hepático, juega un papel primordial la existencia de sangre en el tubo digestivo, cuya destrucción produce amoniaco en exceso; el hígado, ya insuficiente, es incapaz de metabolizarlo y pasa libremente a los centros nerviosos en donde su toxicidad es grande.

Históricamente la importancia que el hígado tiene sobre el proceso de la coagulación sanguínea, ha ido poniéndose de manifiesto, después de numerosas observaciones. La existencia de diátesis hemorrágica en los pacientes hepáticos, era bien conocida. Sin embargo la génesis de tales manifestaciones ha permanecido obscura durante mucho tiempo, y se llegó a atribuir unas veces, a la retención de pigmentos biliares -la llamada hemorragia colémica- otras, de una forma imprecisa a la alteración hepática y a veces, a la alteración de la "crisis sanguínea" sin especificar más.

En 1912 WHIPPE atribuyó algunas coagulopatías a la deficiencia de fibrinógeno; se llegó a dar gran importancia al fibrinógeno, KRIEGE y HIEGE propusieron la determinación del fibrinógeno en sangre para llegar a diferenciar la ictericia por oclusión, de la ictericia hepatocelular y desde

luego establecieron una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y el déficit de fibrinógeno. Hoy día se sabe cómo los valores de fibrinógeno en los enfermos hepáticos no siempre están disminuidos sino incluso, en algunos de ellos, por encima de los valores normales.

Según unas experiencias clásicas de DOYON, MOREL y KAREFF demostraron de una forma indudable que el fibrinógeno se formaba en el hígado; las modernas investigaciones han establecido que el fibrinógeno se forma fundamentalmente en el hígado, aunque no de una forma exclusiva.

Entre los años 1937 y 1938 las investigaciones de QUICK gestaron nueva luz en el proceso de la hemostasia, llegando a la conclusión de que en las hepatopatías lo fundamental es el comportamiento de la protrombina. La determinación de la protrombina en la sangre la llevó a cabo QUICK elaborando un método, llamado tiempo de protrombina, que él mismo y otros autores, previas las oportunas ~~de~~

modificaciones (como el test de OWREN) han tenido en gran estima, como test de función hepática.

Sin embargo la alteración fundamental en este sentido era debida a la formación de vitamina K. Los estudios de DAM, de MAC FARLANE y de DAM y SCHNEYDER, demostraron la existencia de un principio cuya disminución provocaba una grave enfermedad hemorrágica en el animal tenido a dieta sintética. Tal principio fué denominado, "koagulations vitamin" (vitamina K) ya que se comprobó que su administración disminuía rápidamente la hemorragia en el animal de experimentación.

QUICK había hecho una observación análoga en bovinos afectos de una hepatitis tóxica grave, la conocida "enfermedad del trebol dulce", ~~en~~ viendo cómo curaban con la administración de vitamina K ó sustancias que contenían ésta.

Investigaciones posteriores han demostrado que:

- la vitamina K es indispensable para la formación de protrombina por parte del hígado.

- el hígado enfermo aún en presencia de vitamina K, no sintetiza normalmente protrombina.

La tasa de protrombina en sangre está disminuido en la ictericia obstructiva, a causa de la falta de absorción de vitamina K y en la ictericia hepatocelular a causa de la imposibilidad por parte de la célula hepática enferma de sintetizar dicha vitamina. El suministro de vitamina K por vía parenteral normaliza el nivel de protrombina en sangre en la ictericia obstructiva, mientras que no lo modifica ó lo hace escasamente en la ictericia hepatocelular.

El conocimiento del papel que desempeña el hígado en el proceso de la coagulación ha inducido a investigar en este sentido y a adoptar algunos test de coagulación como pruebas de función hepática.

En los años 1941 ROVATTI y KOLLER independientemente el uno del otro, propusieron una prueba de función hepática consistente en la determinación del contenido de protrombina en sangre antes y después de administrar vitamina K por vía parenteral.

La protrombina sin embargo, no es el único factor de la coagulación que se afecta en las hepatopatías. Numerosas experiencias han demostrado que la hipoprotrombinemia está casi siempre ligada a un déficit del factor VII y del mismo modo del factor V (ALEXANDER y GOLDSTEIN, SEFARINI y PERICOLI, OWREN, KOLLER y cols.). Según estos autores el déficit del factor VII lo creen más significativo que el de la protrombina y a su determinación le asignan un gran valor diagnóstico y pronóstico. Según LASCH y LINKE la determinación de la protrombina y del factor VII conjuntamente, permite detectar insuficiencias hepáticas inicia-

les y latentes, que las pruebas de labilidad coloidal aún no sugerían.

KOLLER ha demostrado que en efecto el tiempo de protrombina a parece bajo y sobre todo los factores V y VII.

Recientemente se ha investigado el comportamiento de los componentes trombiplásticos en las hepatopatías. Está demostrado que existe al mismo tiempo déficit del factor VIII (globulina antihemofílica) del factor IX (globulina antihemofílica B) factor PTC ó factor CHRISMAS y del factor X (factor STUART) (BELLER y MAMMEN).

Según SOULLIER y MANDELAKI (6), en el estudio de las alteraciones de la coagulación en los enfermos hepáticos, al mismo tiempo que la tasa de protrombina habría que añadir un test de coagulación global como serian el test de tolerancia a la heparina ó la tromboelastografía.

El problema de la coagulación, desde el descubrimiento de MALPIGHIO (1683) de la existencia de un coágulo fibroso, que más tarde se denominó fibrina, ha ido pasando por una serie de soluciones e hipótesis más ó menos acertadas hasta llegar a la actualidad, en la que la explicación de dicho fenómeno, al parecer tan simple, ha alcanzado una complejidad extrema, sin que en última instancia se haya conseguido una explicación plausible acerca del mecanismo íntimo por el que dicho proceso llega a producirse.

Estamos pues ante una serie de hechos misteriosos; la sangre dentro del sistema vascular permanece en estado líquido, mientras que fuera de él se solidifica primero y más tarde vuelve a licuarse lentamente, sin por otra parte esta solidificación vuelva de nuevo a producirse.

Sin embargo ante estos hechos intrigantes, los investigadores han ido desenmascarando una serie de incognitas, llegándose cada vez a dar una explicación

más completa y lógica de estos procesos.

El hecho de que los primeros que empezaron a ocuparse de estos problemas, utilizasen sólo sangre total y no plasma -descubrimiento hecho más tarde por HENSON (1771)- hizo que las dificultades para llegar a comprender estos fenómenos fuesen mayores. El descubrimiento del fibrinógeno fué hecho por DENIS (1859) al añadir sulfato sódico a la sangre y lograr separar un preparado gelatinoso que le llamó plasmina y que más tarde VIRCHOW denominó fibrinógeno.

BUCHANAN (1836) fué sin embargo, el que estableció primero una teoría simplista de la coagulación sanguínea; al añadir a la sangre recién extraída, suero de un coágulo fresco observó cómo la coagulación se efectuaba con mucha mayor rapidez, por lo cual supuso que en suero existían ciertos fermentos con esta propiedad.

Más tarde SCHMIDT (1892) dió el nombre al

fermento que sospechó BUCHANAN llamándole trombina; además intuyó la existencia de un precursor, la protrombina así como de la zimoplastina ó sustancia zimoplástica de BLAINVILLE conocida más tarde como tromboplastina.

Conocidos el fibrinógeno (factor I), protrombina (factor II) y tromboplastina (factor III) ideó SCHMIDT el esquema de la coagulación clásico, aunque no tuvo en cuenta el papel del calcio (factor IV) puesto de relieve más tarde por PEKELHARING y HAMMERSTEN (1896) en trabajos independientes.

Hasta el advenimiento de MORAWITZ (1904) no se pudo tener un esquema bastante exacto del proceso de la coagulación; esta teoría considerada hoy día cómo clásica sigue teniendo en los pasos fundamentales todo su vigor. Este autor sostenía que, en una 1ª fase la protrombina se transformaba en trombina, en presencia de tromboplastina y calcio y en una 2ª fase el fibrinógeno se transformaba en fibrina por la acción de la trombina.

Las ideas más recientes, hacen que la coagulación pueda dividirse en cuatro fases. Una primera fase en la cual se forma tromboquinasa activa del plasma y los tejidos -llamadas también activadores intrínseco y extrínseco de la protrombina- que condicionaría la formación de trombina a partir de la protrombina ó trombinógeno y la segunda fase en la que el fibrinógeno se convierte en fibrina; la tercera fase se caracteriza por la retracción del coágulo de fibrina formada y en la cuarta en la que sobreviene la disolución del coágulo ó fibrinolisis.

El comienzo de la coagulación se produce cuando la sangre entra en contacto con una superficie extraña (tejido ó vidrio). Este contacto con dicha superficie, activa un factor plasmático (factor XII) en presencia de iones de Ca, el cual de una forma aún no determinada provoca la metamorfosis plaquetaria; por otra parte este contacto con la super-

ficie extraña pone en marcha una serie de reacciones entre el factor VIII (glo. antihemofílica), el factor IX (factor de CHRISTMAS) y el factor XI (de ROSENTHAL) con la formación del producto intermedio I. La metamorfosis de las plaquetas las hace lábiles y se adhieren unas con otras y con la superficie extraña dando lugar al trombo plaquetario -que constituye el término de la llamada hemostasia primaria-; al destruirse estas liberan una serie de substancias, entre las que habría que destacar un factor lipóide que se combina con el producto intermedio I dando lugar al producto intermedio II, el cual, se transforma en tromboquinasa activa del plasma por la influencia del factor V.

En los tejidos al mismo tiempo se produce tromboquinasa hística activa a partir de la tromboquinasa inactiva de los líquidos intersticiales, esta última tromboquinasa inactiva en presencia de

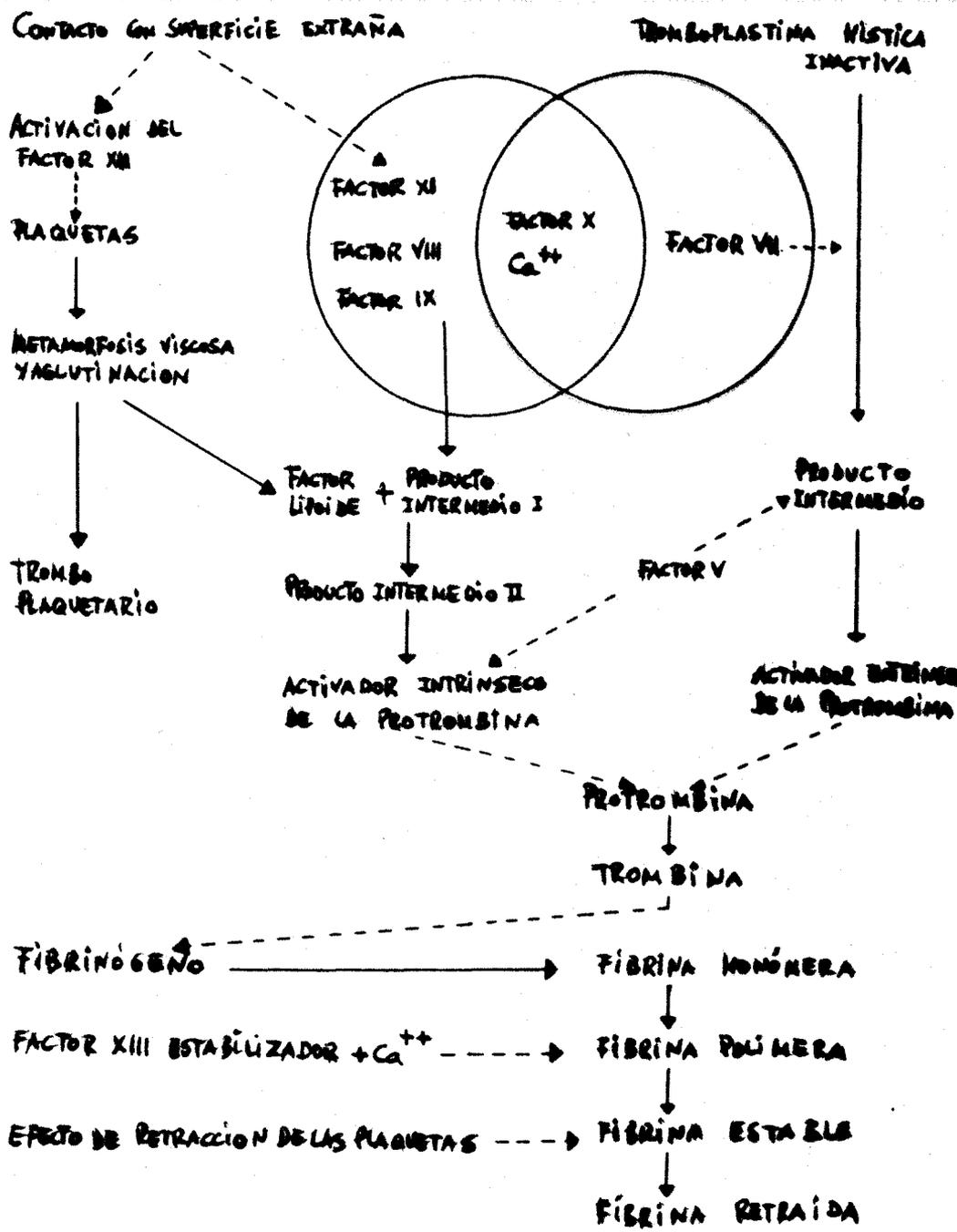


FIG. 1

iones Ca, factor VII y factor X (STUART-PROWER) llegan a formar un producto intermedio que el factor V convierte en tromboquinasa hística activa.

Durante la primera fase de la coagulación estas dos tromboquinasas, hística y plasmática actúan sobre la protrombina convirtiéndola en trombina.

En la segunda fase la trombina, actuando sobre el fibrinógeno del plasma hace que se convierta en monómero de fibrina en un primer paso, más tarde esta se polimeriza y por la acción del factor estabilizante de la fibrina (factor XIII) se forma la fibrina estable, que a su vez está sometida al efecto de un enzima plaquetario, retractozima, llegándose a retraer el coágulo. (fig. 1)

Por último en la cuarta fase el coágulo vuelve a licuarse, mediante el concurso de otras serie de factores lo cual constituye el proceso de la fibrinólisis. El estudio "in vitro" de la coagulación sanguínea ha demostrado desde hace más de

un siglo, que el coágulo nacido de la transformación del fibrinógeno en fibrina, que se disuelve en estado normal en un poco más de 24 horas, tenía tendencia a sufrir en ciertos sujetos, al cabo de algunas horas un proceso progresivo de licuefacción. Se sabe actualmente que este fenómeno de fibrinolisis, es capaz de producirse "in vivo" y explicaría porqué ciertos individuos -cómo había sido ya señalado por MORGAGNI y HUNTER en el siglo XVIII- mueren con la sangre totalmente incoagulable.

La fibrinolisis es un proceso fisiológico que presenta una analogía extraordinaria con el proceso de coagulación (fig. 2). Como hace constar KOLLER, estamos en presencia de dos procesos antagónicos; mientras que, la coagulación de la sangre produce fibrina, la fibrinolisis la destruye.

La fibrinolisis, por otra parte, no es la simple disolución del coágulo, ya que es imposible

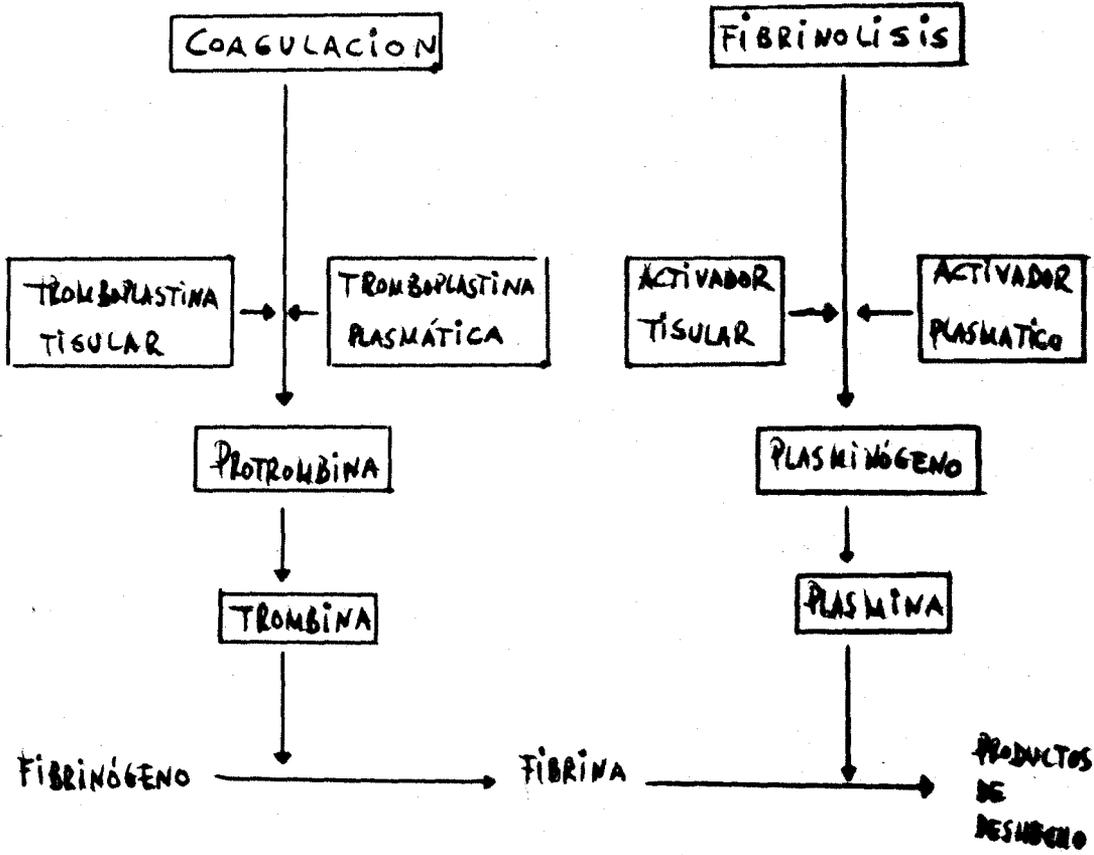


FIG. 2

volver a formarlos al añadir trombina; es por tanto un proceso irreversible.

Experimentalmente son muchas las publicaciones que han demostrado la realidad de una fibrinólisis tanto "in vivo" como "in vitro". Parece efectivamente que el responsable de la lisis, es un enzima existente en el plasma. Este enzima llamado profibrinolisina ó plasminógeno sería normalmente inactivo y perteneciente a la fracción III de COHN; su activación se produciría por la acción de otro enzima, de manera análoga a la transformación del tripsinógeno pancreático en tripsina activa bajo el efecto de la enteroquinasa.

Existen activadores de esta fibrinólisis, fibrinolisquinasa y otros inhibidores de ella llamadas antifibrinolisinas (fig. 3).

La plasmina ó fibrinolisina es una substancia proteolítica de origen humoral, resultante de la profibrinolisina ó plasminógeno. Es una proteasa

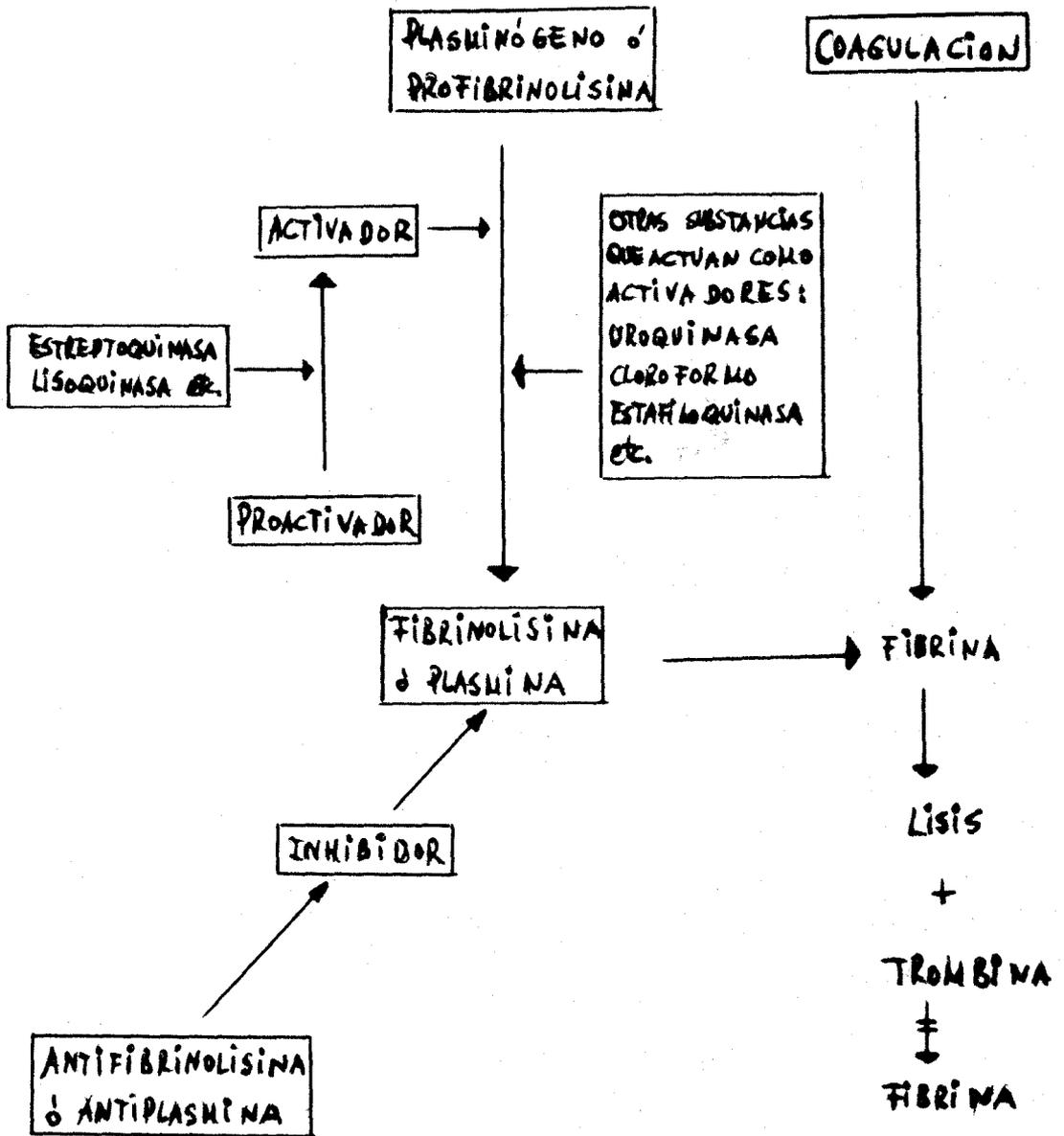


FIG. 3

capaz de digerir en ciertas condiciones no sólo el fibrinógeno y la fibrina, sino también otras proteínas plasmáticas como en particular la protrombina, proacelerina e incluso la caseína y gelatina.

Como en realidad parece que se destruyen muchas otras proteínas en el curso de estos procesos, SOULIER ha propuesto acertadamente llamarlos de una forma general "proteolisis".

A pesar de la complejidad de los procesos de coagulación y de fibrinolisis, los dos sistemas citados se mantienen en el sujeto normal en equilibrio. Este equilibrio puede romperse en estado patológico, no solamente en el sentido de un predominio del sistema trombolítico, como se sabía desde hace mucho tiempo, sino también -problema que ha sido estudiado relativamente poco- en el sentido de un predominio del sistema fibrinolítico.

Aparte de los casos que son clínicamente

ostensibles, existen otros, bastante numerosos, en los que el proceso fibrinolítico se reduce a una observación de laboratorio sin que repercuta en la salud del sujeto afecto. Su diagnóstico es algunas veces difícil, escapando a los procedimientos de la simple observación del coágulo y necesitando recurrir a medios de investigación especializados.

No siempre es suficiente con reconocer la presencia de un proceso de fibrinólisis, hay que averiguar la naturaleza del factor que produce la enfermedad. Puede tratarse no solamente de un aumento anormal del plasminógeno (profibrinolisisina) ó de uno de sus activadores, sino también de una insuficiencia de inhibidores de estas enzimas.

Hay casos ligeros que son generalmente de corta duración, como los consecutivos a una intervención quirúrgica ó a un accidente obstétrico; otros pueden prolongarse durante numerosas semanas ó meses, cuando están provocados por una enfermedad crónica de la próstata ó del hígado.

Se admite generalmente que existe en estado normal un proceso continuo de fibrinólisis vascular discreto, en estado de equilibrio inestable con un proceso análogo, igualmente muy ligero, de coagulación intravascular. Toda exageración del proceso de coagulación implicará, por el juego de los activadores de la profibrinolisina (plasminógeno) un aumento pasajero de la fibrinolisina (plasmina). Así se establece en la mayoría de los casos un nuevo equilibrio entre los dos sistemas antagonistas. Existen por otra parte, en la mayoría de los tejidos, potentes activadores de la fibrinólisis; se explica así que en un traumatismo pueda producirse de manera directa, sin que se efectúe coagulación previa, una fibrinólisis más ó menos intensa.

El hígado se diferencia del resto de los tejidos del organismo en que tiene una acción antifibrinolítica:

- por una parte produce antiplasminas
- por otra condiciona el "clareance" del proactivador.

Cuando el hígado está dañado globalmente estas funciones se realizan con dificultad, dando lugar evidentemente a un aumento de plasmina circulante y un aumento al mismo tiempo, por falta de eliminación, de proactivador.

En estados patológicos se observan fibrinolisis ligeras, sobre todo, en ciertas afecciones médicas como, cirrosis de hígado, hepatitis, uremia cáncer de próstata, cardiopatías congénitas con poliglobulias, reacciones anafilactoalérgicas y trombo-  
penias.

La aparición en los cirróticos de equimosis a veces en amplias placas, han sido explicadas hasta ahora por un déficit de producción de algunos factores de la coagulación por parte del hígado; al mismo tiempo existe una gran predisposición de

hemorragias graves durante las intervenciones (anastómosis portocava) y es frecuente la predisposición a las hemorragias digestivas en estos sujetos afectados de hepatopatías difusas, mal explicadas por la existencia de un factor simplemente mecánico, como es la hipertensión portal.

Estas perturbaciones de la crisis sanguínea, ya comentadas, pueden igualmente estar condicionadas, de manera completa ó parcial, por un aumento de la actividad fibrinolítica del plasma. También pueden estar debidas a esta causa cuando el proceso hemorrágico no se explica por una causa local y no se corrige con la administración de vit. K ó de plasma rico en protrombina, por la eventualidad de un aumento patológico de dicha actividad fibrinolítica.

Según LEGER, LANDE y VERGOZ (3), existen entre estos enfermos hepáticos dos tipos de alteraciones de la fibrinólisis: a) unos con fibrinólisis aguda, frecuentemente al final de la intervención ó en el

postoperatorio de estos enfermos; es un cuadro dramático en el que las hemorragias se multiplican, pudiendo acabar en poco tiempo con la vida; b) otros con formas atenuadas ó latentes, en las que no existe síndrome hemorrágico clínicamente ostensible y que no se ponen de manifiesto hasta el momento de una intervención; la lisis del coágulo en estas formas atenuadas se hace antes de las 24 horas, aveces incluso a las 2 ó 3 horas. Estos enfermos son los que con más frecuencia tienen fenómenos de fibrinolisis aguda en un traumatismo ó intervención.

Algunos autores relacionan en parte el aumento de la fibrinolisis, con la disminución en el número de plaquetas; ya que piensan estas contienen sustancias antiproteolíticas. REID ~~y~~ cols. recientemente han demostrado en 25 casos con trombopenias y manifestaciones hemorrágicas activas que existía un aumento de fibrinolisis, que cedía en los períodos no hemorrágicos de la enfermedad.

Nuestro propósito al intentar abordar este tema, del estudio de la coagulación en las hepatopatías, no ha sido por supuesto, hacer un estudio completo de la misma ni tratar de poner en uso nuevas técnicas de exploración, ya abundantes y complicadas; tan sólo hemos pretendido estudiar una serie de pruebas de coagulación unas globales y otras encaminadas a determinar uno sólo de los factores, en una serie de enfermos afectos de cirrosis de hígado hepatitis, neoplasias primitivas ó metastásicas, etc., comparar los resultados buscando relaciones y discordancias, al mismo tiempo que, agrupar las diferencias más significativas y ver a qué tipo de enfermos corresponden y si dentro de ellas pueden buscarse ciertas analogías. En definitiva, estudiar el complejo fenómeno de la coagulación en las enfermedades del hígado.

Las pruebas de coagulación que hemos escogido en nuestro estudio, son de una realización relativamente fácil y creemos que podrían ser utilizadas de una forma rutinaria para el estudio de estos enfermos, en una Clínica de Medicina Interna medianamente dotada.

Para el estudio de la fase preliminar de la coagulación nosotros hemos utilizado, la determinación del tiempo de recalcificación (TR) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTR); si los valores de estas determinaciones son normales puede descartarse la existencia de una diátesis hemorrágica; si el tiempo de recalcificación es alargado y el tiempo de tromboplastina parcial es normal, se debe pensar en un trastorno en el sistema trombocitario y se deberá completar este con el recuento de trombocitos y la observación de sus funciones.

Mediante la realización del tiempo de protrombina (TP) se puede tener una información exacta del

funcionamiento del complejo protrombínico que se efectúa en la 1ª fase de la coagulación.

La 2ª fase de la coagulación la hemos explorado mediante el tiempo de trombina y la cantidad de fibrinógeno en plasma.

Si tanto el tiempo de protrombina como el de trombina son normales y los de recalcificación y de cefalina están alargados, el trastorno de la coagulación estaría en la fase preliminar de la coagulación en donde actúan la mayoría de los factores plasmáticos fundamentalmente los antihemofílicos. El caso contrario no podría darse; es decir, cuando están alargados el TP y el TT deben de estarlo así mismo el TR y el TTP. Podría estar el trastorno en la 1ª y 2ª fase de la coagulación, pero podría imbricarse también un defecto en la fase preliminar.

La 3ª fase, ha sido explorada mediante el recuento en cámara de las plaquetas y la observación de la retracción del coágulo para tener idea de su funcionamiento.

El estudio de la fibrinólisis -4ª fase- lo hemos hecho mediante la observación de la disolución del coágulo; aunque de esta forma se estudia globalmente la fibrinólisis, y no se llega a profundizar a qué nivel pudiese estar la causa de su fallo, nosotros creemos que sigue siendo un método útil para ponernos en guardia ante la existencia de un trastorno fibrinolítico. Ya hemos esbozado anteriormente el interés que tiene esta 4ª fase de la coagulación y su íntima relación con la patología hepática, algunos autores, por otra parte, han puesto en evidencia la relación que existe entre estos fenómenos y la trombopenia llegando a intuir la existencia en estas de factores proteolíticos a la vez que procoagulantes.

En la bibliografía consultada hemos podido ver cómo a pesar de haber sido tratado este tema con gran amplitud por numerosos autores, son menos frecuentes las veces en que este tema ha sido abordado desde el punto de vista evolutivo y pronóstico.

Es por este motivo por lo que hemos creído que cualquier observación en este sentido, debe tener cierto interés. De esta forma hemos enfocado la observación de los datos que íbamos obteniendo.

En una serie de enfermos ~~heml~~ nos hemos propuesto estudiar las pruebas de coagulación que previamente habíamos escogido para nuestro estudio y ver en qué momento evolutivo de la enfermedad se modificaban; por otra parte, poner el mayor interés en observar qué alteraciones se encontraban en aquellos enfermos que poco tiempo después tenían fenómenos hemorrágicos e incluso en los que sangraban en el momento de las determinaciones.

Para valorar la evolución del ~~enfermo~~ enfermo nos hemos apoyado en una serie de datos obtenidos en el estudio sistemático de los enfermos hepáticos que se lleva a cabo en esta Clínica Universitaria, como pruebas de labilidad, colesterina, proteinograma, laparoscopia, biopsia hepática, etc, así como las observaciones clínicas que constan en las Historias de los enfermos.

## Material y Método

Se han utilizado para este estudio los datos obtenidos en los enfermos de la Clínica Médica Universitaria que dirige el Prof. León Castro. Se han estudiado tanto enfermos ambulatorios como - en la gran mayoría - hospitalizados. Las diferentes determinaciones, se han efectuado en el Laboratorio de Hematología de dicha Clínica.

Las muestras de sangre fueron tomadas en ayunas a primera hora de la mañana y las determinaciones se efectuaron antes de las tres horas siguientes a la extracción.

En los enfermos estudiados - la mayoría afectados de hepatopatías difusas - se ha determinado sistemáticamente:

1 - tiempo de coagulación, en tubos no silicados según la técnica clásica de Lee-White. Se han considerado los valores normales los compren-

dido en tre 6 y 9 minutos; se calculaba siempre el valor medio entre dos tubos mantenidos a 37°C en baño maría, inclinando uno de ellos cada 30 seg. y observando el segundo de la misma forma cuando había coagulado el anterior.

2 - tiempo de protrombina, según la técnica de Quick, haciendo las determinaciones frente a un plasma testigo normal. Se obtubieron como valores normales unos 15 a 16 s. equivalente al 100% de actividad del complejo protrombínico.

3 - fibrinógeno en plasma, basada en la precipitación de éste a 56°C y haciendo la lectura del precipitado en tubo capilar de hematocrito. Este precipitado normalmente oscila entre 3 y 5 mm. correspondiendo a 200 y 400 mgs. %

4 - test de tolerancia a la heparina, según la técnica de Soulier y Le Bolloch; en cuatro tubos de hemólisis se determina sucesivamente el tiempo que tarda en coagular el plasma al que

se añade Cl Ca M/40 y en los que se ha ~~hecho~~ añadi-  
do una solución de heparina conteniendo 1,2,3 u.  
de heparina quedando el primer tubo sin ella. Los  
valores medios obtenidos por nosotros fueron de  
3 m., 5 m., 7 m., y 10 m. respectivamente.

5 - fibrinolisis, estudiandola de una forma  
global según la técnica de Faerley, observando la  
disolución del coágulo suspendido en suero fisio-  
lógico a las 2h. 4h. 8h. y 24h. La intensidad de  
la destrucción del coágulo, cuando existía se expre-  
saba en cruces según la intensidad y el momento de  
aparición.

6 - placuetas, mediante el recuento de estas en  
cámara de Fuchs-Rosenthal. La retracción del coá-  
gulo era así mismo observada para ver su actividad  
en los mismos tubos en los que se efectuaba el t.  
de coagulación.

7 - tiempo de trombina, utilizando trombina  
Roche a la dilución de 25u./ml. en agua destilada;  
se toman 0'2ml. de plasma y 0'2ml. de suero fisioló-

logico, se incubaba a 37°C y se le añade 0.2ml. de trombina en solución. Valores normales de 20 a 30 s.

8 - tiempo de tromboplastina parcial, ó tiempo de cefalina; se ha utilizado tromboplastina activada (Dade) de la cual se toman 0.2ml. y se incubaba a 37°C con 0.2ml. de plasma, añadiendo 0.2ml. de Cl Ca M/40. Valores normales entre 30 y 45 s.

9 - tiempo de recalcificación, se obtuvo la sangre con mezcla naticoagulante de Wintrobe desecada y se centrifuga a 2000 rpm. durante 5 m., se incubaba a 37°C 0.2ml. de plasma así obtenido y 0.2ml. de s. fisiológico y se añade 0.2ml. de Cl Ca M/40. Valores normales entre 80 y 120 s.

10 - calcio, se efectuó según la técnica de Clark-Collip. Las cifras normales oscilan de 9 a 11 mg%.

11 - tromboelastograma, según la técnica original de Hartert con 0.25ml. de plasma y 0.1ml. de Cl Ca M/40.

## Resultados

Hemos estudiadox 84 enfermos, 37 de ellos afectados de cirrosis de Laecnec, 2 en precirrosis, 2 con cirrosis esplenomegálica, 1 con cirrosis de Marchan Mallori, 24 con hepatitis aguda virásica, 2 con hepatitis crónica y 16 tumoraciones de hígado de diferentes tipos, tanto malignas (primitivas ó metastásicas) como quiste hidatidico etc. Se podrian encuadrar bajo dos conceptos, las primeras hepatopatías difusas y las últimas circunscritas.

Los enfermos sometidos a estudio, tenían una edad media de 50 años, con edades comprendidas entre los 14 y 79 años. El 90% de ellos fueron estudiados mediante laparoscopia y en un 80% biópsia hepática. Los diagnósticos fueron hechos después de una minuciosa observación tanto clínica, como analítica (proteínograma, VS, P. de labilidad, estudio en-

zimático, etc.); en lo ocasiones confirmados mediante necropsia.

Aparte de estas exploraciones de tipo general, se les sometió a diversos controles de coagulación; t. de protrombina, test de heparina, nº de palquetas, t. de trombina, cefalina, fibrinógeno etc., según las técnicas señaladas con anterioridad.

Como grupo control se ha considerado a 21 sujetos estudiados en la Clínica, afectos de diferentes procesos cuya relación con alteraciones de la coagulación no eran sospechadas y muchos de ellos sin enfermedad conocida alguna. La mayoría de ellos estaban sometidos a tratamiento médico anodino y por supuesto ninguno a tratamiento anticoagulante ó fibrinolítico. La edad del grupo de control era similar a la del grupo en estudio. Las extracciones de sangre fueron hechas en las mismas condiciones y efectuadas las determinaciones antes de las tres horas siguientes a la extracción.

A los enfermos en estudio los hemos dividido en tres grupos diferentes: a) enfermos con cirrosis hepática de diversa etiología (aparecen en las gráficas

Nº	E	S.	Nombre	Diagnóstico	TE.	TP.	F.	Test de Heparina	Fb	Pl
1	54	♂	MSA,	Normal	6	100	394	4 4 8 14	∅	300
2	43	♂	CVC.	"	6	100		4 5 7 9	∅	310
3	60	♀	MPE.	"	5'20	100	387	3 4 6 9	∅	300
4	40	♀	DMA.	ulcus gástrico	8	100	292	3 5 7 10	∅	260
5	54	♂	RRM.	bronquitis	5	100	354	3'30 5 9 12	∅	300
6	50	♂	ERM.	tbc. pulmonar	7	100	353	3 6 9 10	∅	-
7		♂	JRS.	ciática	6	-	240	2'30 3'30 6 10	∅	260
8	64	♂	MAR.	cardiosclerosis		112	310	2'40 4'30 8 12	∅	450
9	31	♀	FOV.	normal	5	100	310	2'40 4'30 6 -	∅	420
10	42	♂	AHC.	"	8	100	-	4 6 9 12	∅	320

Nº	E	S	Nombre	Diagnóstico	TC.	TP.	TTP.	TR.	TT.	Fb.	Pl	F.
11	24	♂	JOB.	Normal	6	90	Test.Hep.2'30	5	6	8	∅	260 336
12	22	♂	JDB.	bronquitis	4'30	100			45		∅	220 200
13	43	♂	AAC.	normal	5	90	31	81	22		∅	240 200
14	35	♀	APD.	depresión	5	110	40	94	20		∅	350 400
15		♀	MBC.	escler. vasc.	6	100	32	110	20		∅	200 500
16	44	♂	MC.	normal	9	100	28	100	24			200 200
17	58	♀	MLL.	broq. aguda	6	95	43	83	25		∅	180 300
18	24	♀	RCA.	hipertensión	8	100	27	90	22		∅	190 300
19	37	♂	AAE.	normal	10	100	44	115	26		∅	240 320
20	59	♂	EDL.	normal	6	100	46	98	25		∅	250 300
21	63	♀	MHJ.	climaterio	8	90	40	120	30		∅	180 <del>90</del>

representados con la letra C). b) enfermos que padecían hepatitis virásica aguda ó hepatitis crónica (representados en las gráficas con la letra H). c) enfermos con tumoraciones primitivas ó metastásicas de hígado y otros con tumoraciones benignas (representados en las gráficas con la letra T).

En el grupo de enfermos cirróticos, 33 de ellos eran hombres y 9 mujeres, no existía una marcada diferencia con la edad media ya referida del resto de enfermos estudiados. El tiempo de evolución de la enfermedad era variable oscilando entre algunos meses hasta 1 a 22 años como ocurría en la mayoría de los casos observados. Siete de ellos murieron durante su estancia en la Clínica, uno por asfixia después de una brutal hematemesis y los seis restantes en coma hepático, desencadenado en cuatro de ellos por hematemesis y melenas y en otros dos por mecanismo endógeno. Otro de los enfermos murió 6 meses después de salir de la Clínica en circunstancias que no conocemos.

El tratamiento a que estuvieron sometido fué en líneas generales: vitamina K, complejo B, extracto hepático y en la mayoría de ellos corticoides a una dosis de 10 a 20 mg./día; en los ascíticos se empleó diuréticos del tipo de las clorotiazidas, fursemid y en 2 ocasiones inhibidores de la aldosterona. Ninguno de ellos tenía tratamiento antifibrinolítico. En los momentos de descompensación por hemorragias digestiva se empleó neomicina por boca y coenzima A.

Los datos de las pruebas de coagulación obtenidos de estos enfermos aparecen en las páginas siguientes. Las cifras medias obtenidas ~~xx xx~~ fueron las siguientes:

Tiempo de coagulación = 6m.55seg.

Tiempo de protrombina = 71%

Fibrinógeno = 204 mg.%

Tiempo de tromboplastina = 83 seg.

Tiempo de trombina = 37 seg.

Tiempo de recalcificación = 129 seg.

Nº de plaquetas = 183.000/mc.

Test. de heparina = 2'46s.=5'44s.10'42s.14'5s.

nº	diagnóstico	TC.	TP.	F.	Test de Heparina			Fb.	Pl.
1	62 ♂ Cirr. Laecnec	9'30"	90	90	2	4	7	10 (-)	140
2	41 ♂ C. Laecnec ascitis hidrotórax	7'30	39	46	3	6	9	13 (+)	80
		10'30	60	39	4	6	10	16 (+)	
		7	28		2'30	5'30	6	7 (+)	
3	46 ♀ C. Laecnec ascitis, hematemesis y melenas	8'30	56	66	3'30	7'30	13	24 (+)	160
4	65 ♂ C. de Laecnec diabetes esterínica	7	90	72	3'30	9'30	13	20 (-)	160
5	48 ♂ C. de Laecnec	7	69	127	4	9	10	13(++)	
6	46 ♀ Cirrosis diabetes, ulcus duod.	7'30	110	98	3	4'30	7	10 (-)	160
		6	100	93	3	6	9'30	16	160
7	36 ♂ C. de Laecnec	7		125	3	4'30	6	9 (-)	240
		6	65	97	3'30	5	8	14 (-)	
8	66 ♂ Cirrosis atrófica  Hemocromatosis		52						350
			53						
			100	81	2'30	6	14	19	260
9	58 ♂ C. de Laecnec	8	40					(-)	
			60	37	3	5	6'30	14 (++)	230

nº	E.	S.	Diagnóstico	TC.	TP.	F.	Test de Heparina				Fb.	Pl.
10	50	♀	C. atrofica	7 9	50 64	96	3 2*30	5 3*30	9 5*30	13 9	(++)	180 80
11	62	♀	Diabético Cirrosis degen. grasa			100	3	4*30	6	9*30		260
12	56	♂	Cirrosis esplenomegálica	8 5 5	80 70	114 200	3 3*30 TTP = 90	5 6	7 8	11 10	(++) (++) (++)	220 320
13	56	♀	C. de Laecnec	9 6	78 70	285 300	3*30 TTP = 105	7	8	13 26	(-) (+)	120 300
14	34	♂	C.Laecnec carencial gastrectomizado	10	55						(+)	150
15	51	♂	Cirrosis	7*30	80	140	4	7*30	11	17	(-)	260

nº	E.	S.	Diagnóstico	TV.	TP.	F.	TTP.	TR.	TT.	Fb.	Pl.
16	65	♂	C. Atrófica	7'30 7'30	90	300 200	95		30 35		100 140 120
17	51	♀	Precirrosis	7	90	400	80		25	(-)	180
18	48	♂	Precirrosis deg.grasa hig.	9	100	300	95		23		140
19	51	♂	Cirrosis	11	70	200	100		34	(-)	140
20	38	♂	Cirrosis	4'30	100 60	400	65 80		30		300 300
21	54	♂	Cirrosis	8'30 7	100 90	400 200	100		40 40		160 200
22	60	♂	Cirrosis	8'30 6'30	100 80	400 100	110 100		40	(-)	160 130
23	63	♂	Cirrosis carencial	5'30	90	500 400	85 85		50		60 100
24	34	♂	Cirrosis L.	5	75		90			(-)	200

nº	E.	S.	Diagnóstico	TC.	TP.	F.	TTP.	TR.	TT.	Fb.	Pl.
25	53	♂	Cirrosis hepatoesplenomegalia	6'30	80						180
26	57	♂	Cirrosis	7'30	90						200
			sangrú, coma hepático	5	80						180
				8	70	50	40		33	(-)	180
						50	100		40	(++)	100
27	44	♂	Cirrosis	4'30	80	200			30		188
28	48	♀	Precoma hepático	5	59	100	60		45	(+)	200
29	60	♀	Cirrosis	5'30	60	400	98		37	(-)	260
				5	100	600	85		45	(-)	280
30	62	♂	C. Marchan Mallory	6	60	T.hep. = 2	6	10	14	(-)	
			Diabetes esterínica	5'30	26	50			50		200
					53						
					54						
					70						
					70						
31	48	♂	Cirrosis	5'30	80	100			30		200
32	51	♂	Cirrosis L.	5'30	70				60	(-)	140

nº	E.	S.	Diagnóstico	TC.	TP.	F.	TTP.	TR.	TT.	Fb.	Pl.	RL.
33	42	♂	Cirrosis L.	7	100	400	50		40	(-)	180	
34	48	♂	Cirrosis	5	70	150	90	100	80	(+)	200	∅
35	50	♀	Cirrosis	9	60	250	70	120	40	(+)	180	∅
36	54	♂	Cirrosis	6'30	65	300	90	180	28	(+)	140	∅
37	45	♂	Cirrosis	8 5'30	60 64	300	80		24		140	
38	62	♂	Cirrosis	8	55	180				(+)	260	∅
39	55	♂	Cirrosis	7	62	200	100	120	20	(+)	180	∅
40	44	♂	Cirrosis	4'30	45	150	33	155	45	(+)	200	∅
41	59	♂	Diabetes, cirrosis Hemocromatosis		90	400	90	150	20	(+)	280	∅
42	61	♂	Cirrosis	5'30	60	200					140	

La relación que existe entre estas cifras medias y las obtenidas en el grupo control se han establecido mediante una comparación porcentual de actividad en la gráfica nº 1.

De la observación de estos resultados se puede llegar a decir en síntesis, que el defecto de coagulación en estos enfermos es global ya que están afectadas las pruebas encaminadas a explorar cada una de las fases de la coagulación; son evidentes los descensos de la tasa de protrombina hasta un 70% de valor medio, pero al mismo tiempo existen valores porcentuales negativos en relación con los del grupo control, tanto en la cantidad de fibrinógeno, como en el nº de plaquetas y actividad de los tiempos de recalcificación, tromboplastina parcial y trombina; al mismo tiempo el test de heparina -que es una prueba global está alterado con un índice de Froment bajo; sin embargo el tiempo de coagulación ha sido poco expresivo.

En 11 de estos enfermos se observó un aumento



evidente de la fibrinólisis; 8 estaban en tratamiento con corticoides, muriendo 4 de ellos en el mes siguiente a partir de la fecha de las determinaciones; de los 4 restantes 1 de ellos no había sido tratado nunca con este tipo de preparados, los otros 3 habían sido tratados pero no en la fecha de practicarse las determinaciones; en estos últimos el aumento de la fibrinólisis fué menos evidente que en los anteriores y no tuvieron hemorragias digestivas, complicación que indudablemente contribuyó a desencadenar el coma hepático en los 3 enfermos fallecidos.

Por otra parte en estos 11 enfermos en los que existía un aumento de la fibrinólisis, la tasa de protrombina, fibrinógeno y nº de plaquetas estaban por debajo de las cifras medias de los enfermos cirróticos.

Por el contrario en 4 enfermos en los que se asociaba a la cirrosis hepática una diabetes - 2 de ellos con pigmento férrico en la célula hepática y otros 2 con una diabetes esterínica- los resultados no evidenciaban hipocoaguabilidad estando por encima de los medios.

Los valores medios de las diferentes determinaciones en los enfermos afectos de hepatitis han sido:

Tiempo de coagulación	= 6m.19seg.
Fibrinógeno	= 200 mg. %
Tiempo de protrombina	= 89 %
T. de tromboplastina parc.	= 72 seg.
T. de recalcificación	= 130 seg.
T. de trombina	= 28 seg.
Plaquetas	= 250.000/mc.

Test heparina = 2m.41s.-4m.13s.-6m.8s.-8m.53s.

Mediante una comparación de actividad porcentual en relación con los valores medios de los sujetos de control, se deduce que existe un trastorno discreto de las pruebas de coagulación efectuadas, siendo los porcentajes de actividad negativos. (Graf. nº 2)

Ninguno de estos enfermos tuvo manifestaciones hemorrágicas. En 3 de ellos se objetivó un discreto aumento de la fibrinolisis; 2 estaban en tratamiento con corticoides, en uno desapareció esta alteración después de suspender el tratamiento antes citado.

Por otra parte, en 4 sujetos con hepatitis en los que las determinaciones se hicieron estando sometidos a terapia con hormonas suprarrenales no se evidenció este aumento de fibrinolisis.

En 2 sujetos diabéticos que sufrieron una hepatitis virásica los valores tanto del tiempo de protrombina como otras pruebas de coagulación efectuadas, no evidenciaron nunca una hipocoagulabilidad tampoco se observó en ningún momento aumento de la fibrinolisis.

En las páginas siguientes se exponen los resultados obtenidos en estos enfermos y mas adelante se reseñará los datos en relación con la evolución clínica.

Nº	E	S	Diagnóstico	TC	TP	F	Test de Heparina				Fb	Pl			
1	51	♂	Hepatitis curada	6	80										
				5	100	194	4	4	8	14		(-)	300		
						400				TT= 40		200			
2	27	♂	Hepatitis curada	6	100	259	4	5	7	10			300		
3	35	♂	Diabético	6	180	225	2	3	4	7		(-)	200		
				5'30	165	147	3	7	10	13		(-)	250		
			5'30	148		3	4	6	8		(-)	220			
					Hep. aguda			130	2	3	4	5			
			6	120					TT=70	TT=25			200		
4	57	♂	Hepatitis	4	75	131	4	7	10	15			160		
				7	100	141	3	5	6	8	(-)				
5	40	♂	Hepatitis	8	100	151	3	4	5	8	(-)		200		
6	54	♀	Hepatitis		60		3	4	5	7	(-)		200		

Nº	E	S	Diagnóstico	TC	TP	F	Test Heparina				Fb	Pl
7	34	♂	Hepatitis curada	6	32?		3	6	7	9	(-)	
8	72	♂	Hepatitis	5	100	175	2	3	5	8	(-)	400
9	79	♂	Hepatitis	4		185	4	7	10	16	(+)	320
				6	60		4	6	8	10	(+)	260
10	34	♂	Hepatitis	7	90	190	1	2	2	3	(-)	440
				6	70	210	2	2'30	3	3'30		340
11	15	♂	Hepatitis	7	90		2	2'30	3	4'30	(+)	200
				6'30	90	100	3	3'30	8	12	(-)	200
12	49	♂	Hepatitis	5	60	150	2'30	3	4'30	6	(-)	220
13	45	♀	hepatitis	6	80	202	2	4	6	10	(-)	
14	31	♂	Hepatitis diabético	6	90							
				6	150		2	3'30	5'30		(-)	560
15	48	♂	Hepatitis coma hepático buena evolución	5	90	700	TTP = 95				(-)	260
				8	90							
16	47	♀	Hepatitis	13	70	200	TTP=	75	TT=	27	(-)	160
17	51	♀	Hepatitis	7'30	100	200	TTP=	80	TT=	34	(-)	300
18	38	♂	Hep. tífica	9	90	400			55	30	(-)	140
					80	500			87	23		

Nº	E	S	Diagnóstico	TC	TP	F	TR	TTP	TT	Fb	Pl
19	40	♀	Hep. crónica	6	100			78	23	(-)	200
20	47	♂	Hep. crónica	6'30	90	200		65			320
21	38	♂	Hepatitis	5'30	75	400		70	35	(-)	220
22	62	♀	Hepatitis	7	90	800		65	20	(-)	200
23	52	♀	Hepatitis	6	80	200		75	22		
24	61	♀	Hepatitis deg. grasa	8 7'30	<del>88</del> 68	100	T.Hep= 2	4	7	(+) (+)	230
25	61	♀	Hepatitis	7'30 5	90 90	300 300	170	60	45	(-) (-)	180 170
26	50	♀	Hepatitis	6	80	350	90	70	18	(-)	380

De los 16 enfermos estudiados con diversas tumoraciones de hígado 12 padecían tumoraciones malignas, 4 de ellas ~~malignas~~ primitivas y el resto metastásicas. Las cifras medias de los resultados fueron las siguientes:

Tiempo de coagulación = 6m.35seg.

Fibrinógeno = 330 mg. %

Tiempo de protrombina = 79 %

Plaquetas = 210.000 / mc.

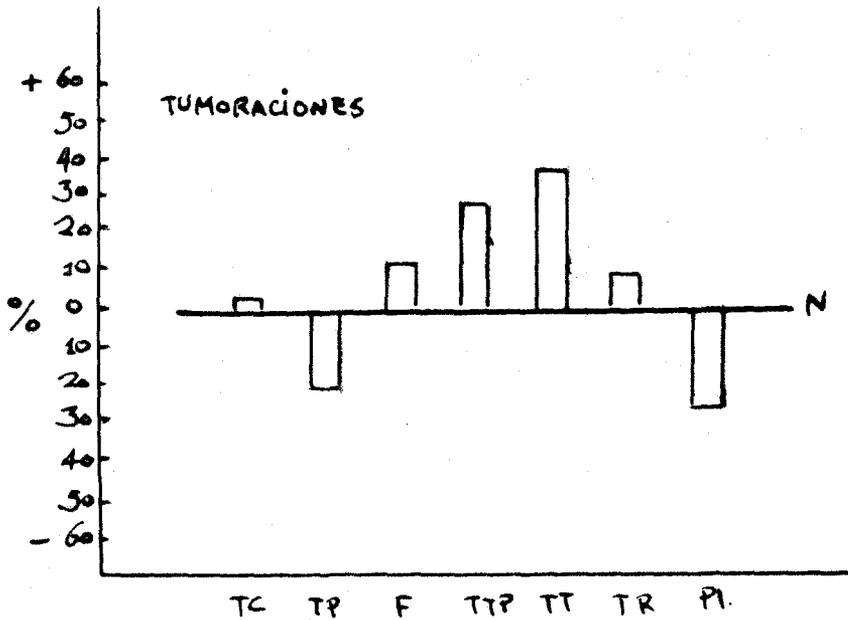
Tiempo de recalcificación = 140 seg.

Tiempo de tromboplastina = 86 seg.

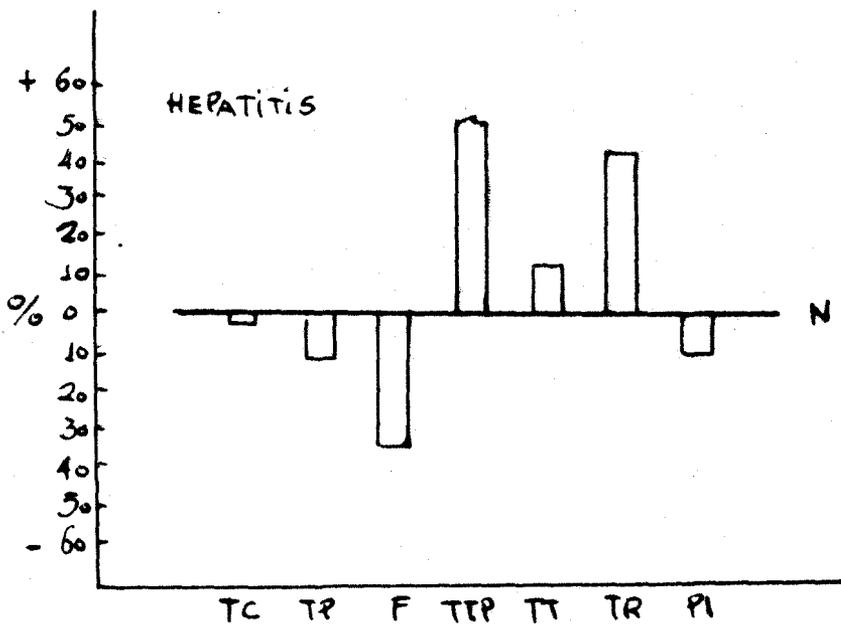
Tiempo de trombina = 34 seg.

Test de heparina = 3m.10s.-5m.50s.-8m.30s.-12m.40s.

Las pruebas de coagulación en conjunto resultaron prácticamente condiscretas variaciones en relación con las cifras medias de los sujetos de control. (Graf. 3) En uno de ellos se observó un aumento de la fibrinolisis padecía un carcinoma de cabeza de páncreas con metástasis hepática en fase avanzada, falleciendo al poco tiempo de hacerle las determinaciones.



GRAFICA N°3



GRAFICA N°2

El resto de los enfermos estudiados, se trataba de 2 de ellos con quiste hidatídico de hígado, 1 con hidatidosis hepática, 1 con un hepar lobatum y el último con un síndrome de Banti al cual se le había practicado una esplenectomía; en ninguno de ellos se evidenció un evidente trastorno de la coagulación.

A pesar de comprobar unas tasas normales en varias de las determinaciones, algunos de estos enfermos llegaron a sangrar de forma importante; de estos datos podría suponerse que dichas hemorragias podrían deberse más verosimilmente a un trastorno necrótico por la invasión del propio tumor sobre los vasos que al trastorno de coagulación propiamente dicho.

Todos los datos de las determinaciones en estos enfermos se exponen en las páginas que siguen.

nº	E.	S.	Diagnóstico	TC.	TP.	F.	TTP.	TR.	TT.	Fb.	Pl.
1	70	♀	Neo. prim. de hígado	5	90	110	T.Hep.= 2'30	5	8	12 (+)	180
2	70	♂	Neo. prim. de hígado	8	90	200	T.Hep.= 3	5	7	9 (-)	500
3	63	♀	Carcinoma prim. de cabeza de páncreas con met. hepáticas		90	450	70		30	(+)	120
4	74	♂	Neo de vesícula cirrosis colost.	5	70					(-)	200
5	62	♂	Neo de pulmón metast. hepáticas	7	90	700	115		25		380
6	44	♀	Reticulosis hepatoesplenomegalia	8	90	150	55		29	(-)	160
7	27	♀	Adenocarc. de ovario 6 metást. hepáticas	6	70						
8	65	♀	Neo. prim. de hígado	8'30	100	400	70		50	(-)	140

nº E. S. Diagnóstico TC. TP. F. TTP. TR. TT. FB. Pl.

9	45	♂	Hidatidosis hepática	5'30	100	200	T.Hep.= 3	4	6	9	(-)	300
10	64	♂	Quiste hidatid. ict. obstructiva	7'30 10'30	100 70	400 500 300	70 140			25 40 23		140 260 160
11	28	♀	Quiste hidatid.	6'30	90	300	60					180
12	58	♂	Hepar lobatum	7	70 100	300				37	(-)	240
13	14	♀	Sindr. de Banti esplenectomía	4'30 7	90 73							200
14	74	♂	Ict. Obstructiva neo vias biliares	5	50 40	400 400	170	200	40		(-)	120
15	86	♀	Ict. obstruct adenocarc. vesícula hematemesis al día siguiente a la determinación. Muró a los 2 días.	5	59	500	35	80	45		(+)	120
16	63	♂	Neo de hígado	6 8	90 65	400 300		90 60				380 280

Manuel Torres Chaves.....	79 a.	Hepatitis aguda	P.de coagulación paralela con la evolución clínica.Evol. a cronicidad Estudio durante 1 mes Fibrinopenia - no normalización TP algo baja - " " Pl normal - normal
M <sup>a</sup> Palomo Jaramillo .....		Cirrosis	P.coagulación paralela;cierta mejoría con trat. Estudio durante 1 año F.bajo - normalización TP.algo baja - sigue igual Pl. bajas - normalización
Manuel Pineda Gordon .....		Cirrosis esplenomegalica	P.coagulación paralela.No mejoría con trat. Sangr <sup>o</sup> ,coma y + Estudio durante 6 meses F. bajo - igual TP. algo baja - bajó aún más Pl. normales - normal Fibrinolisis ↑ - sigue ↑
Matías Martínez Nuevo .....		Hepatitis aguda	P.coagulación paralela-Hep. en evol. No se siguió hasta curación. Estudio durante 1 mes F. bajo - se elevó un poco TP. algo baja - igual Pl. normales - bajaron más Fibrinolisis ∅ - ∅
José Peinado Rubio .....	15 a.	Hepatitis aguda	P.coagulación poco alteradas. Buena evol. Estudio durante 1 <del>mes</del> año. F. algo bajo - igual TP. " " - " Pl " " - " Fb + - ∅
Francisco Cintado Alcalá ...	71 a.	Hepatitis crónica	P.coagulación paralelas al cuadro clínico y valor de colinesterasa. Estudio durante 6 meses. Con corticoides mejoró el TP. el resto de las pruebas no,evolucio <sup>n</sup> ó hacia cronicidad F. bajo - se mantuvo bajo TP muy baja - mejoró con cort. Pl. algo bajas - se mantuvo Fb. ∅ - ∅

Antonio López Hornillo .....	48 a. Hepatitis. Precoma	P.coagulación no alteradas. Buena evol. clínica y analítica. Estudio durante 1 mes. F. normal - normal TP. normal - " Pl. " - "
Manuel Bernal Alé .....	56 a. Cirrosis atrofica	P.coagulación en relación con evol. clin.esta se ha mantenido compensada. Estudio durante 3 años F. normal - igual TP. algo baja - " Pl. bajas + " Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$
Federico Pinilla García .....	44 a. Hepatitis tífica	P.coagulación poco afectadas <del>tan sólo serie plaq. Mala evol. +</del> Estudio durante 1 mes. F. normal - igual TP. normal - normal Pl. algo bajas - " Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$
José Grillo Calero .....	64 a. ict. obstructiva neo de vias biliares	P.coagulación poco afectadas tan sólo serie plaq. Mala evol. + Estudio durante 1 mes. F. alto - igual TP normal - algo baja Pl. algo bajas - " "
Joaquín Montero .....	40 a. Cirrosis	P. coagulación en relación con evol. crónica. Alta por mejoría. Estudio durante 1 mes F. normal - normal TP. normal - baja Pl. normales - normales Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$
Juan José SanJuan García .....	54 a. Cirrosis	P.coagulación algo alteradas. Buena evol. clí. y anal. Alta por mejoría. Estudio durante 4 meses. F. normal - bajó discret. TP. normal - normal Pl. algo bajas - igual Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$

Luis Miralva Suria .....	60 a.	Cirrosis	P.coagulación fueron disminuyendo clínicamente más descompensado En estudio durante 1 mes. F. normal - disminuye TP. normal - igual Pl. algo bajas - "
Luis Sampedro Martín .....	63 a.	Cirrosis	P.coagulación algo alteradas en sucesivos controles igual F. normal - igual TP. normal - " Pl. disminuidas- "
Rafael Leyva Segura .....	20 a.		P.coagulación muy alteradas F.menos de llong.Plaquetas 180 TP.80% sangró en estas condiciones En control posterior siguió igual. En estudio durante 3 años. F. muy bajo - igual TP. algo baja - bajó más Pl. bajas - " " sangra Fb. - +
Ana Silva Agilar .....	60 a.	Cirrosis	P.coagulación mejoraron a la par que la evol. clin. Estudio 1 mes F. algo bajo - subió EB. normales - más altas TP. algo bajo - se normalizó Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$
Antonio León .....	45 a.	Cirrosis	P.coagulación en relación con evol. clínica.lmes despues sigue igual analíticamente también. En estudio durante 1 mes. F. normal - normal TP. algo baja - igual Pl. " " - "
José Quintero .....	59 a.	Cirrosis-diabetes(hemocromatosis)	P. coagulación poco alterada, ocurre en los diabéticos.En estudio 2 meses F. normal - normal TP. normal - igual Pl. normal - igual Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$

Pedro Ferrete .....	P.coagulación algo alteradas, sigue igual a pesar del trat. En estudio durante 2 meses.
61 a.	F. normal - igual
Cirrosis	TP. algo bajo "
	Pl. " " "
Consuelo Blandon .....	P.coagulación normales desde el principio a pesar trans. altas Buena evol. clin. En estudio 2 mes
61 a.	F. normal - normal
Hepatitis aguda	TP= normal - "
	Pl. " - "
Joaquín Vera Marquez .....	P.coagulación alteradas en parte No sangró Evol.clin. mala
60 a.	F. normal - normal
Ict. obstructiva	TP. bajo - disminuye más
Neo de vias biliares	Pl. algo bajas - igual
Pedro Rodríguez Fuentes .....	P. coagulación algo alteradas. Al mejorar la anemia mejoró el TP. y las plaquetas. En estudio 1 año
66 a.	F. bajo - normal
Cirrosis. A. perniciosa	TP. " - "
Aquilia	Pl. algo bajas - subieron
Dolores Carmona Robles .....	P.coagulación alteradas. Mejora clin. y analiticamente. Estudio 1 mes
61 a.	F. bajo - normal
Hepatitis aguda	TP. " - "
	Pl. normal - "
	Fb. + - +
Manuel Vazquez Pertejas .....	P.coagulación muy alteradas. No mejoró nada con trat. Murió a los 3 meses. Sangró. En estudio 3 meses
41 a.	F. muy bajo - bajo más
Cirrosis	TP. " " - bajo
	Pl. muy bajas - igual
	Fb. ++ - ++

Manuela Vargas Guerrero .....	P.coagulación al principio normales más tarde alteradas. Estudio 15 días
65 a.	
Neo primitiva de hígado	F. normal - normal
	TP. " - bajó algo
	Pl. algo bajas " "
	Fb. $\emptyset$ - +
Melecio Franco Alcalá .....	P.coagulación no afectadas aún en la fase aguda. En estudio 1 año.
51 a.	
Hepatitis crónica	F. normal - normal
	TP. " - "
	Pl. " - "
	Fb. " - "
María Jiménez López .....	P.coagulación alteradas, al poco tiempo sangra, coma y muere.
Cirrosis atrófica	F. bajo - bajo
	TP. bajo - igual
	Pl. algo bajas bajas
	Fb. ++ - ++
Antonia Peña Vargas .....	P.coagulación alteradas menos el fibrinógeno. Sangró al día siguiente y murió a los 2 días
86 a.	
Adenocarcinoma de vesícula	F. normal - más alto
	TP. bajo
	Pl. bajas
	Fb. +
Antonio Ruiz Castellano .....	P. coagulación de ser normales en pocos días se alteran. Aumentó el tamaño del hígado paralelamente se altera la colinest. Estudio 4 meses
60 a.	
neo hígado ¿primitiva?	F. normal - <del>normal</del> bajó
	TP. " - bajo
	Pl. " - "
Manuel Rivas Castro .....	P.coagulación normales. Cuando se instauró la hepatitis disminuyó TP pero nunca hasta límites bajos. En estudio 1 mes.
30 a.	
Diabetes- Hepatitis	F. <del>alta</del> - normal
	TP. alto - "
	Pl. altas - "

Antonio Campos Contreras .....	P.coagulaciónse alteran a la par que VS y P.de labilidad.Evol 1 mes
36 a.	
Cirrosis - TBC	F. bajo - mas bajo
	TP. " - igual
	Pl. normal - bajo
Fernando Rodríguez Cabrera .....	P.coagulación alteradas,se alteran más sangra y entra en coma falleciendo 2 días más tarde. Evol 1 mé
58 a,	
Cirrosis, esplenomegalia	F. - muy bajo
	TP. muy baja - igual
	Pl. algo bajas - igual
	Fb. $\emptyset$ - ++
José Santos Pizarro .....	P.coagulación alteradas se normalizó el TP pero no el F. Evolucionó de forma crónica.Se estudió 1 mes
58 a.	
Lues cerebroespinal - Hepatitis	F. algo bajo - mejoró
	TP. baja - normal
	Pl. bajas
	Fb. $\emptyset$
Cristobal García Villalta .....	P.coagulación alteradas despues de trat. siguen alt. también clin. en estudio durante 6 meses
Cirrosis - Bronquitis crónica	F. bajo - baja más
	TP. bajo - bajo
	Pl. normales - algo bajas
	Fb. ++ - +
Fernando Olivera Carmona .....	P.Coagulación antes de hepatitis normales y algunas con cifras alta
37 a.	
Diabetes - hepatitis	Durante hepatitis no bajan mucho después vuelven a subir. Est. 1 añ
	F. alto - bajó
	TP. alto - bajó poco
	Pl. Normales - normales
	Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$
Fermina Morgado Cerrajero .....	P.coagulación sólo alteradas en parte.P. de labilidad alteradas
46 a.	
Cirrosis- diabetes -hemocromatosis	En estudio durante 1 mes
	F. bajo - sigue bajo
	TP. normal - normal
	Pl. bajas - bajas
	Fb. $\emptyset$ - $\emptyset$

El calcio en los enfermos estudiados - en un 20% - se obtuvo una cifra media dentro de las límites normales; dentro de este grupo de enfermos estudiados en 4 de ellos la cifra estaba en el límite inferior de la normalidad, ninguno de ellos tenía hemorragia en el momento de la determi nación; en ~~xx~~ 3 la cifra estaba ligeramente alta, sin embargo uno de ellos estaba sangrando en el momento de la determi nación. Comparando estos datos con los obtenidos en las pruebas de coagulación no parece existir correlación alguna; enfermos con cifras de calcio mas bajas tenían muchas de ellos el resto de las pruebas normales o poco al teradas, mientras que otros con cifras de calcio mas altas tenían algunos pruebas de coagulación francamente alteradas y en un caso con hemorragia.

La forma de actuación del calcio en el mecanimo de la coagulación se cree pudiera ser como catalizador de las reacciones enzimáticas y tan sólo un descenso exagerado por debajo de 3 ó 4 mgss podrían traducirse en las pruebas de coagulación sin embargo mucho antes aparece tetania clínicamente ostensible.

Nº	nombre	diagnósticos	calcio
16	MBA	cirrosis	11mgs.%
26	RLS	c. de Laecnec	12 "
34	IB	cirrosis	10'8 "
39	AS	cirrosis	8'9 "
42	PF	cirrosis	9 "
	VDN	precirrosis	13 "
43	MFA	hep. crónica	11 "
57	Antonio López	Hornillo hep. Coma hepático	12'5 "
58	ACV	hepatitis	11 "
59	GRO	hepatitis	10'5 "
56	MRC	hepatitis	10 "
65	ARQ	"	8 "
68	JCC	"	9 "
71	BRF	carcinoma pancreas met. hepático	10'5 "
79	AGB	quiste hidatidico	8'2 "

En cuanto a los datos obtenidos por tromboelastografía en los enfermos con hepatopatías difusas, nosotros hemos efectuado tromboelastogramas en el 10% de los enfermos estudiados en contrando los siguientes resultados: en los enfermos cirróticos existe un aumento de la constante r siendo en estos enfermos igual a 13 mm. de término medio, mientras que en grupo control fue de 7 mm.. La constante k también se encuentra alargada siendo de 19 mm. y en los sujetos control de 10 mm. lo cual indica un defecto valorable de la fibrinoformación. La amplitud máxima am en los cirróticos fue de 35 mm. de media mientras que en los sujetos control fue de 50 mm.; este dato está de acuerdo con la existencia de un coágulo poco consistente expresión de una deficiente función plaquetaria puestas también de manifiesto por una cifra baja del nº de plaquetas y con la

poca variación existente entre los tiempos de recalcificación y de cefalina. En estos enfermos estudiados no se evidenció la existencia de un trastorno fibrinolítico intenso mediante el tromboelastograma.

Estos mismos resultados aunque mucho menos intensos y expresivos se observaron en los enfermos de hepatitis virásica y en el otro grupo de enfermos con tumoraciones hepáticas ó de vías biliares; en este último grupo sin embargo la amplitud máxima am no tiene una diferencia tan evidente, expresando la existencia de una función plaquetaria aún eficaz.

En uno de los enfermos estudiados mediante la tromboelastografía que padecía además de la cirrosis una diabetes, los datos aunque estaban por encima de la media en los enfermos cirróticos eran bastante parecidos a la cifra media de los sujetos control.

En resumen la tromboelastografía no aporta al estudio de la coagulación en los enfermos cirróticos, hepatíticos y con tumoraciones hepáticas ningún dato que no hubiesen podido sugerir la batería de pruebas empleadas en este trabajo. Estos son: un tiempo de reacción alargado dato superponible a un tiempo de coagulación o recalcificación alargado; una lentitud en la trombinoformación expresada en un tiempo de protrombina alargado y una disminución de la amplitud máxima como prueba de una deficiente función plaquetaria la cual ya se evidenciaba con una disminución del nº de plaquetas y una escasa diferencia entre el tiempo de recalcificación y el tiempo de trombina.

T R O M B O E E A S T O G R A M A S

<u>Nº</u>	<u>Nombre</u>	<u>Diagnóstico</u>	r	k	am
ARC	ARC	Neo de hígado	15	21	43
	PFR	Cirrosis	15	22	38
	AS	Cirrosis	15	20	28
	MC	Cirrosis	8	25	30
	CB	Hepatitis virasica	12	9	58
		2o dias evol.	9	30	27
	APV	Neo vesícula (ict. obstructiva)	6	29	34
	JQR	Diabetes-Cirrosis	10	27	37
	JCC	Hepatitis virasica	10	11	25
	AL	Cirrosis	16	11	45
	MBA	C. atrofica	9	60	28
	CGM	Control	7	5	60
	ABS	Control (ictus)	10	20	41
	LVP	Control	6	10	47
	MRL	Control (prkinson)			

Cualquier trastorno de la hemostasia que podamos imaginar dentro del complicado mecanismo de la coagulación, podemos encontrarlo en los enfermos con afecciones hepáticas. Ya hemos indicado como el hígado está imbricado en la mayoría de los procesos metabólicos de nuestro organismo y una de las afectas que queda resentida de sus alteraciones es la coagulación.

La alteración de la síntesis proteica que el hígado efectúa, sería con toda seguridad la causa de los principales trastornos de la coagulación que en estos sujetos existe y probablemente el factor predisponente para la aparición de los fenómenos hemorrágicos que con tanta frecuencia es el desenlace final de estos enfermos.

Por ahora no tenemos oportunidad de valorar desde un punto de vista cuantitativo dichos compuestos proteicos; el estudio del espectro proteico es un método grosero para diferenciarlos, hasta el punto que aún hoy día no se sabe con certeza en qué fracción pro-

teica emigrarían dichos compuestos y si algunos de ellos estarían presentes en diferentes fracciones del proteinograma. Quizás los métodos de inmunodifusión podrían aclarar en parte este problema, pero la purificación de estos compuestos para la inoculación animal no es nada fácil.

Por lo tanto tenemos tan sólo en nuestras manos procedimientos que de una forma indirecta nos expresan su actividad. Por otra parte a excepción del fibrinógeno que hemos determinado cuantitativamente y que además tiene una expresión evidente en el proteinograma de plasma, nosotros nos hemos limitado a determinar una serie de pruebas que de una forma global nos han informado de la mecánica de cada una de las fases de la coagulación, pero que no por el hecho un tanto inespecíficas en relación a un factor determinado y de su relativamente fácil determinación debemos minimizar su utilidad en la práctica clínica.

En cuanto a los resultados de pruebas globales como el tiempo de coagulación vemos como los valores medios son poco expresivos. El test de tolerancia a la heparina sin embargo dá resultados significativos en los enfermos cirróticos y alterada en menor cuantía en los enfermos con tumoraciones (expresados en una grafica de dispersión en los distintos grupos de enfermos, graf, nº5). En los sujetos en los que fueron estudiados mediante tromboelastografía se obtuvieron valores patológicos expresivos, en los cirróticos principalmente, pero sin que se pudiesen sacar conclusiones acerca de la afectación de las diferentes fases de la coagulación; quizás un aumento de fibrinolisis muy intenso podría haber sido detectado, pero esta circunstancia no se dió en ninguno de nuestros enfermos.

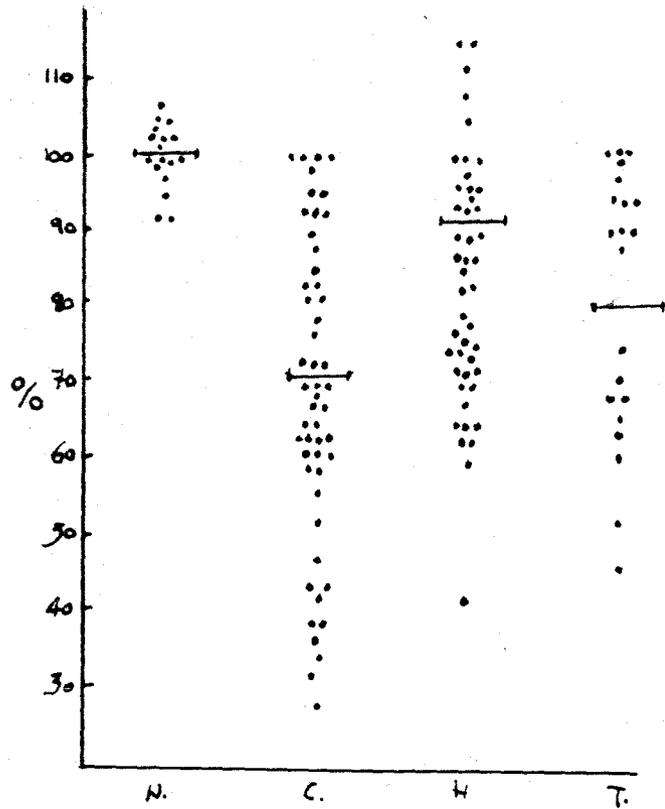
En otra serie de enfermos se le determinó la cifra de calcio, teniendo en cuenta que este elemento influye en diversos pasos de la coagulación,

sin embargo en ninguno de ellos se pudo observar una relación directa entre éste y los trastornos observados. Nos inclinamos a pensar que este elemento actúa como catalizador de muchas de los procesos de coagulación pero que no podrían darse en la clínica hipocalcemia con cifras suficientemente bajas para que estos llegasen a alterarse.

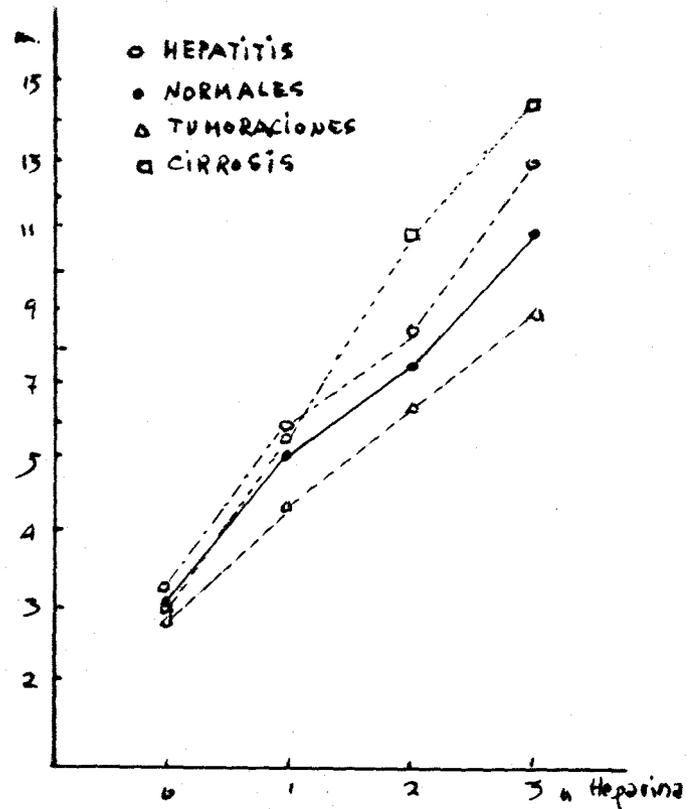
Los resultados de los tiempos de recalcificación y de tromboplastina parcial, han sido en la mayoría de los enfermos alargados sin que en muchos de ellos la cefalina activada haya corregido la disminución de la actividad del t. de recalcificación, a pesar de demostrarse como veremos una alteración al mismo tiempo en los factores plaquetarios; nosotros interpretamos este hecho por la circunstancia de estar afectadas del mismo modo la 2ª y tercera fase con lo cual el efecto corrector de la cefalina activada quedaría enmascarado y no podría sospecharse el defecto de la actividad de las plaquetas, si al mismo

tiempo no se hubiese estudiado dicha actividad por otros caminos. La existencia de deficit de factores antihemofílicos y de otros factores plasmáticos han sido puestos de manifiesto por diversos autores Von Kaulla (1), Poller (28), Stefanovic (39), Owren(44) ~~xxx~~ y otros muchos; con las determinaciones efectuadas por nosotros no podemos más que reafirmar en algunas de ellas este hecho, ya que el defecto que detectaban tanto el t. de recalcificación cómo el de tromboplastina ~~xx~~ era mucho más evidente del que podría deberse al trastorno en la 2ª y tercera fase de la coagulación en estos mismos sujetos.

Los resultados de la tasa de protrombina en los tres grupos de enfermos que se han seguido, demuestran (graf.nº4) que los valores más bajos se obtienen en los enfermos cirróticos, mientras que en los enfermos con diversas tumoraciones de hígado esta cifra se acerca mucho más a los valores medios normales y en menor intensidad la de los enfermos



TASA DE PROTROMBINA  
GRAFICA N° 4



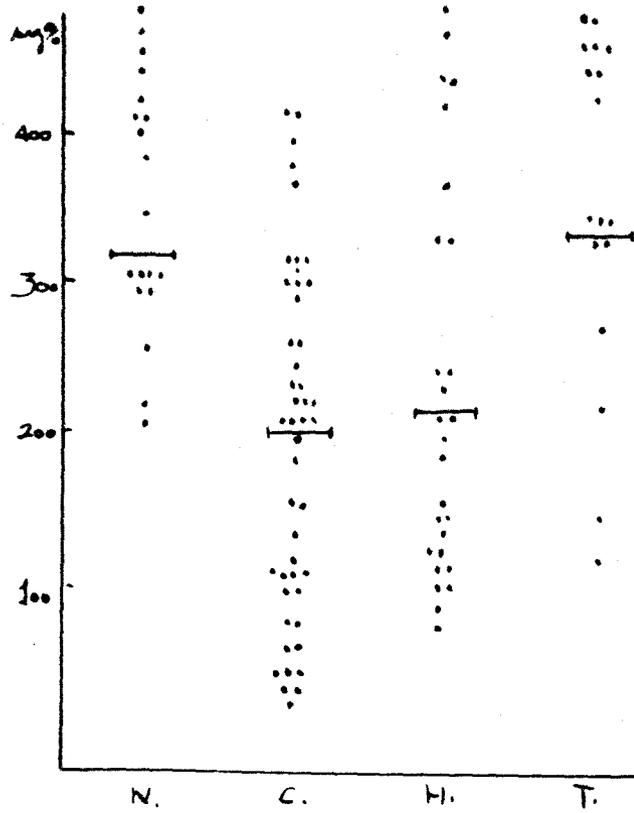
TEST DE HEPARINA  
GRAFICA N° 5

hepatíticos. En todos ellos dichas cifras iban paralelas con la evolución clínica; en los sujetos con hepatitis mejoraban enormemente en el curso de la curación de su proceso, mientras que en los cirróticos y tumorales dichas cifras o se mantenían ó bajaban en los últimos estadios de la enfermedad. La administración de vitamina K en líneas generales no mejoraron dichas tasas; Hill R.B. y cols (51) se han ocupado recientemente de la acción de la vitamina K, y han confirmado que la acción de esta se efectúa a nivel del RNA mensajero cuya alteración condicionaría un déficit en la síntesis de dicha proteína compleja y que la administración de vit. K tan sólo pondría en marcha dicha síntesis cuando la célula hepática está conservada.

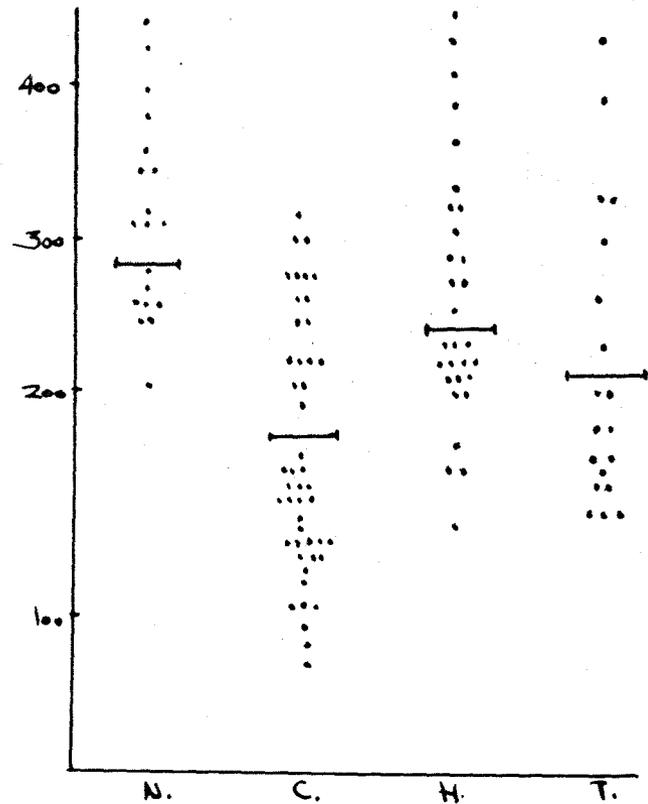
La segunda fase de la coagulación fué estudiada mediante la determinación del fibrinógeno y el tiempo de trombina. Los datos relativos al fibrinógeno se expresan en la grafica nº 7. En ella se observa como los valores más bajos se dan también en los

enfermos con cirrosis, con menos intensidad en los hepáticos y cómo en los que padecían afecciones tumorales dichas cifras estaban en muchas ocasiones por encima de los valores considerados normales. Los valores del tiempo de trombina iban paralelo con la cantidad de fibrinógeno en la mayor parte de los sujetos; estas coincidencias son lógicas ya que con ambas determinaciones se explora la actividad del paso fibrinógeno-fibrina, que tan sólo deben estar afectadas cuando la síntesis del fibrinógeno este disminuida, aunque el tiempo de trombina podría estar así mismo afectado cuando exista un nivel elevado de antitrombinas circulantes. En un 50% de los enfermos las determinaciones de fibrinógeno no iban paralela a la intensidad de la afectación hepática, sin embargo en todos los enfermos que llegaron a sangrar -como veremos más adelante- las cifras estaban muy por debajo de los valores medios normales.

En cuanto a las plaquetas (graf.nº8) vemos como las cifras medias en los enfermos cirróticos fundamen-



FIBRINOGENO  
GRAFICA N=7



PLAQUETAS  
GRAFICA N=8

te, está significativamente bajo y es lógico pensar que sus funciones también lo estarían; sin embargo una retracción del coágulo perezosa tan sólo se ha observado en los enfermos descompensados en estadios finales de su enfermedad, en los que al mismo tiempo existía una disminución de los factores plasmáticos y en algunos de ellos un aumento de la actividad lítica del coágulo de fibrina. Cabría pensar cómo en las hepatopatías existiese un déficit de factores madurativos que harían que la producción de plaquetas - y no sólo de estas sino del resto de las series producidas en la médula ósea - no fuese la suficiente como para mantener  $\pm$  el número óptimo de estas en sangre periférica. Sin embargo estas cifras disminuidas de plaquetas y la disminución paralela de los factores plaquetarios, no podrían a nuestro juicio, explicar de una forma aislada los fenómenos hemorrágicos de estos enfermos, habría que tener así mismo en cuenta el déficit del resto de los factores que hemos ido analizando.

En los enfermos con hepatitis, la cifra media de plaquetas está discretamente disminuida; podríamos atribuirle quizás, más que a un déficit de factores madurativos por parte de la médula ósea a la acción del mismo virus sobre esta. Este hecho hoy día va adquiriendo más verosimilitud y se describen cada vez con mayor frecuencia casos de hepatitis virales que llegan a producir intensas hipoplasias e incluso graves aplasias medulares, Lorenz y cols, Schmith T.S. y cols., entre otros (38).

Aparte de encontrar estas alteraciones en las diferentes fases de la coagulación, se encontró un aumento de la fibrinólisis de diferente intensidad en un 33% de sujetos cirróticos y en un 12% de enfermos con hepatitis. El hecho de encontrar aumento de fibrinólisis en los enfermos hepáticos es un hecho que está suficientemente demostrado, Antony P y cols (20), Leger L.(2), Von Kaulla(29) entre otros. En el hígado dañado existiría una disminución de producción

de antiplasmina, que es la encargada normalmente de contrarrestar la acción de la plasmina circulante. Por otra parte el "clareance" del plasminógeno estaría disminuido y su tasa en sangre, por esta circunstancia, aumentaría, con el consiguiente aumento al activarse, de plasmina, que como ya hemos indicado no sería contrarrestada por antiplasmina suficiente.

Además según Reid y cols. (10) parece existir al mismo tiempo una evidente relación entre fibrinólisis y trombopenias, suponiendo que en las plaquetas existirían factores proteolíticos a la vez que procoagulantes.

En resumen encontramos en los enfermos cirróticos un déficit global de la coagulación en todas las fases de esta. La intensidad de dichas alteraciones hasta cierto punto paralelas con la evolución clínica y eran poco modificadas con la terapéutica instaurada. La administración de corticoides, a nuestro juicio, no llegó a influir favorablemente en las

controles de coagulación que se efectuaron,; por el contrario en las fases últimas de descompensación en las que los resultados estaban más afectados, dió la impresión de influir desfavorablemente. Los corticoides favorecerían por una parte la función hepática y por otra frenarían los mecanismos inmunitarios de tipo autoinmune demostrados en los enfermos con cirrosis, pero por otra parte son activadores del catabolismo proteico y pueden acortar el tiempo de disolución del coágulo, según han demostrado Faernley y Chakra Barti (14). Nosotros opinamos que en la última fase evolutiva de las cirrosis hepáticas en las que la función hepática llegaría a agotarse, el efecto fibrinolítico de los corticoides podría ponerse de manifiesto.

Por otra parte en los enfermos de este grupo que tenían al mismo tiempo diabetes ó que hicieron una diabetes esterínica en el curso de la terapia - aunque hay que tener en cuenta que estos cirróticos estaban compensados - los valores medios de las pruebas de

coagulación estaban por encima de los valores medios del grupo considerado conjuntamente. La relación que existe entre diabetes e hipercoaguabilidad ya fué tratado por R. Cabrena y nosotros haciendo referencia á los resultados del tiempo de protrombina en los enfermos diabéticos.

Haciendo un estudio comparativo entre enfermos cirróticos compensados, descompensados y que aquellos que llegaron a sangrar poco tiempo después de las determinaciones y llevando los resultados a una grafica de doble entrada (graf. nº9), se observa como cuando las cifras de la cantidad de fibrinógeno, tasa de protrombina y nº de plaquetas estaban por debajo del 50% de las cifras normales y además existía un aumento de la fibrinolisis puede presumirse la aparición posterior de fenómenos hemorrágicos graves, que por otra parte en la mayoría de los sujetos llegarón a desencadenar un coma hepático irreversible. Nosotros estamos convencidos que dichas determinaciones consideradas conjuntamente tienen un valor pronóstico indudable

En los enfermos con hepatitis, el defecto de coagulación era menos intenso pero también quedaban afectadas la mayoría de las fases de la coagulación. Los resultados han ido paralelamente a la evolución clínica y en aquellos en los que el componente colostático era intenso la administración de corticoides fué seguida de una elevación de la tasa de protrombina.

También en los enfermos diabéticos que fueron estudiados por padecer hepatitis, las cifras medias no fueron tan bajas como en la media general del grupo.

En un 12% se objetivó un discreto aumento de la fibrinolisis que cedió en el curso de la enfermedad.

Por último en los enfermos con tumoraciones, los resultados medios estaban poco desviados de los normales. En estos se observaban defectos en unas fases de la coagulación y en otras nó; a pesar de estas circunstancias muchos de ellos llegaron a sangrar, nosotros hemos interpretado que estos episodios estarían más en relación con fenómenos infiltrativos de los tumores que al propio defecto de la coagulación.

Se ve con ello la separación entre las hepatopatías difusas y las que son sólo parcelarias, aunque sean malignas.

## Conclusiones

El estudio de la coagulación que hemos llevado a cabo en los enfermos con cirrosis, hepatitis y tumoraciones hepática diversas, se ha efectuado fundamentalmente con técnicas relativamente ~~xxxx~~ fáciles de ejecutar, mediante las cuales (tiempo de recalcificación, tromboplastina, protrombina, trombina, nº de plaquetas, retracción del coágulo, cantidad de fibrinógeno y detección global de ña fibrinolisis) podemos con toda facilidad tener una idea bastante exacta de cada una de las fases de la coagulación.

De la ~~va~~ validación de todos los datos expuestos, de la observación de los datos clínicos, analíticos y en bastantes casos anatomopatológicos, hemos llegado a las conclusiones siguientes:

a) El trastorno fundamental de los enfermos con afecciones del hígado en relación con la coagulación, vienen condicionados por la alteración en la síntesis proteica y se refleja todas las fases de la coagulación.

b) Los datos de las pruebas de coagulación guardaan un gran paralelismo con la situación clínica de los enfermos con hepatitis y cirrosis hepática, afectandose y recuperandose sus valores a vecces antes que las demás pruebas hepáticas.

c) En los enfermos con diversas tumoraciones de hígado, los datos de coagulación no estaban en la mayoría de ellos en relación con su evolución clínica. En algunos aparecieron fenómenos hemorrágicos que nosotros atribuimos más que ala alteración de la goagulación propiamente dicha a trastornos vasculares ocasionados por el crecimiento tumoral.

d) En los sujetos que padecían al mismo tiempo diabetes- tanto en los hepatíticos como en los cirróticos- las pruebas de coagulación estaban menos afec-

tadas que en el resto de los sujetos del grupo.

e) La administración de corticoides en las fases finales de los enfermos cirróticos, parece acelerar más rápidamente los valores de diversas pruebas; aunque es difícil llegar a tener una idea exacta de este hecho, tan sólo lo apunto quizás como una impresión, ya que no sabemos lo que hubiesen cambiado sin su administración.

f) La determinación de la tasa de protrombina, fibrinógeno, plaquetas y fibrinólisis, tienen a nuestro juicio un enorme valor pronóstico ya que la disminución mayor del 50% de los valores normales en todas estas pruebas, dá lugar con toda certeza a la aparición de fenómenos hemorrágicos de muy mal pronóstico.

g) El papel del calcio en los enfermos afectados de hepatopatía tanto difusa como circunscritas, no parece ser en ningún momento determinante ni favorecedor de los fenómenos hemorrágicos.

### BIBLIOGRAFIA

- 1, KAULLA N., VAN WEINER.: Studies of coagulation and fibrinolysis by new technic of continous recording. Blood, 10, 262, 1955.
- 2, SAMAMA M.: L'Exploration classique le moderne de l'hemostase; la thrombodynamographie. Dentiste de France n° 10, 15 mai 1959.
- 3, LEGER L., LANDE M.: Fibrinolyse cataclymique au cours de la chirurgie des cirroses. J!Chirurg., 80, 155-159, 1960.
- 4, P.A. OWREN!: El mecanismo de la coagulación sanguínea. Triángulo vol. I, n° 10, febrero 1955.
- 5, P. DE NICOLA.: Valor diagnóstico de la tromboelastografía. Triángulo, vol IV, n°4, marzo 1960.

6, J.P. SOULIER y T.MANDELAKI.: Observaciones acerca del tratamiento con los dicumarínicos. Estudio de diferentes tests de laboratorio. La Press Medical 1963.

7, AMERY, J.VERMILEN, MAES H., VERTRAETE M., Methodes de determination de l'activité fibrinolytique spontanée dans le sang humain. Rapp. VII, Congrès Intern. Union Terap., Geneve 5-8 octobre 1961.

8, J.P. SOULIER, PROU, VARTELLE et DORMONT.: Etude de divers inhibiteurs d'enzymes proteolyques sur la coagulation et la fibrinolyse. Rev. Hémat 15, 431-440, 1960.

9, F. KOLLER .: La fibrinolyse physiologique. Rapp VII Congrès

Inter. Union Terap., Genève 5-8 octobre 1961.

10, REID W.O., SOmlyo et Custer!: Role of plate-  
let in fibrinolysis with a sensitive test for fi-  
brinolytic activity. Amer. Clin. Path., 37, 561-  
566, juin 1962.

11, Pilgeran, AMUNDSON and LOFGREN.: Evidence fo-  
r Steroid control of the Metabolism of Profi-  
brinolisin. Trombosis et Diathesis Hemorrhagica,  
vol XI n° 1/2, IV, 1964.

12, VERGOZ.: Fibrinolyses. Rev. Practicien, 12, 1705  
10, mai 61.

13, J. RICHON? M. SAMAMA, R. SAUVAN.: La thrombelas-  
tographie de Hartert. Monografia, separata.

14, Fearnley and CHAKRA BARTI.: Pharmacological  
enhancement of fibrinolytic activity of blood.  
Journal of Clin. Pathology. vol 17, pag. 328, 1964

- 15, G.R. FAERNLEY.: Measurent of spontaneous fibrinolytic activity. Journal of Clin. Parhology vòl.17, pag. 307, 1964.
- 16, SVERRE BLIX!: The proactivator (Plasminogen? Determination in Plasma during Fibrinilytic te- rapy. Acta. Mad. Escand. vol 176, 5, 1964.
- 17, H.C. KWAAN.: A histochemical study of fibri- nolytic activity and content of proteases in mast cells. The Amer. Jour. of Clin. Pathology. vol 41, nº6, junio 1964.
- 18, MARION M.I. and JEANNE M. RIDDLE.: Cellular localization of profibrinolysin (Plasminogen). Blood, vol 21, nº 3, marzo 1963.

- 19, BHANART M.I! and RIDDLE J.M.: Profibrinolysin localization in the eosinophilic series. Blood, 18, 789, 1961.
- 20, ANTONY P. FLETCHER? OLIVER BIEDERMAN? DON MOORE, NORMA ALKSAERSIG and SOL SHERRY.: Abnormal Plasminogen-Plasmina System activity (Fibrinilysis) in patients with hepatic cirrhosis; Its cause and consequences. Journal of Clinical Investigation, vol 43, nº 4, 1964.
- 21, OWREN P.A.: Tratamiento anticoagulante y arteriosclerosis cerebral. Abbottempo, Libro 2.
- 22, OWREN P.A.: Control de la terapéutica anticoagulante con sustancias del trombotest. Triángulo, vol V, nº 6, octubre 1962.
- 23, Fearnley G.R.: Nature (London) 172, 544, (1953).
- 24, Barnhart M.I.: Cellular site for prothrombin Synthesis, Am. J. Physiol. 199, 360, (1960).

- 25, ASTRUP T!and MULLERTZ S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch Biochen. vol 40,(1952).
- 26, S.A.: Terapéutica anticoagulante en la retinopatía diabética. Leo Habla de Escand.nº 2,año 3, (1965).
- 27, ENDE N. and AUDITORE J.: Fibrinolytic activi ty of human tissues and dog mast cell tumors. Am. J. Clin. Path. vol 36,(1961).
- 28, POLLER L.: Thrombòsis and Factor VII Activi ty. J. Clin. Path. 10, (1957).
- 29, Von KAULIA,: Chemistry of thombolysis human fibrinolytic enzymes. Publicado por Charles C Thomas!
- 30, ~~XXXXXXXXXX~~ VON KAULIA, K!N.: Chemical struc ture and fibrinolysis induction. In vitro studies with 126 synthetic compounds. Thromb. Diath. Haem. 7, No4, 1962.

- 31, FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., and Sherry, S.  
Evaluation of human fibrinolysis (Actase). Lack  
of fibrinolytic activity after intravenous ad-  
ministration in man. J.A.M.A., 172, 912, 1960.
- 32, KWAAN, H.C., McFADZEAN, A.J.S. and Cook J.:  
Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of  
the liver. Lancet, 1, 132, 1956.
- 33, BOZZO, A., PIOMELLI S. and RICCIARDI S.: Ri-  
cerche sul comportamentodei fattori della fibri-  
nolisi in corso di adenopatie maligne e di adeno-  
patie tubercolare, Min. Med. 47, 1500, 1956.
- 34, NORMAN, P.S.: Studie of the plasmin system.  
Measurement of animal and human plasminogen. Mea-  
surement of an activator in human serun. J. Exp.  
Med., 106, 423, 1957.
- 35, ASTRUP, T. CROCKSTON J., and MAC INTIRE, A.:  
Proteolytic enzymes in blood. Acta Physiol, Scand  
21, 238, 1950.

36, PCU DIAZ J.: Síndrome hemofílicos y hemofilio  
ides

37, M. RIOS MOZO; J.: ~~Sindr~~ GIL ZARAGUETA, y L.  
GARCIA HERNANDEZ., Trastornos de la coagulación  
en las cirrosis hepáticas, Rev. Clin. Esp. llo, 21  
1968.

38, RUBIN, Ex y Cols.: Hepatitis viral y anemia  
aplasica. American J. Med. 45, 1, 1968.

39, M.N. STEFANOVIC, M. RISTIC, R. BAKLASA, L.  
GLIZIC et R. VEIJOVIC., Signification pronostique  
de la détermination des facteurs de la coagulation  
V y IX et de l'activité de la colinesterase  
sérique dans les maladies du foie. Arch. Fr. Mal  
App. Dig. 56, 1095, 1967.

40, Tromboelastografía. Farmaes año XII n° 88.

41, Yale NEMERS ON.: The phospholipid requirement  
of tissue factor in blood coagulation the Jour-  
nal of Clinical Investigation, 47, 1, 72, 1968.

42, I. NORPOTH, Th. SURMAN y S CHULZE, : La signi-  
ficacion del tiempo tromboplastina parcial pa-  
ra el diagnostico clinico. Deutsche Medizinische  
Wochenschrift, 3, 1, 237, Dic. 1968.

44, P.A. Owren.-Diagnostic and pronostic signifi-  
cance of plasma Prothrombin and factor V y level  
in parenchimatous hepatitis and obstructive jaun-  
dice. Scandinv. J. Clin. Lab. Invest. 1949, 1,  
131,-140.

45, M. STEFANINI.: Activity of plasma labile fact-  
tor, disease. Lancet, 1951, 1, 606-610.

46, S.I. RAPAPORT ET J.R. GOODMAN.: Clotting factor  
abnormalitie: in chronic liver disease, Military  
Med. 1959, 121, 251-255.

47, S.S. TEFANOVIC, A. MILOSAVLJEVIC, R. STEFANOVIC  
ET Z. ROLOVIC! Les facteur de la coagulation dans  
le maladies du foie. S ang, 1958, 29, 679-686.

48, S. I. RAPAPORT, S. B. AMES, S. MIKKELSEN ET J. R. GOODMAN.: Plasma Clotting factors in chronic hepatocellular disease. New. Engl. J. Med., 1960, 263 278-282.

49, D. C. COWLING.: Coagulation defects in liver diseases. J. Clin. Path., 1956, 9, 347-350.

50, R. B. FINKELNER, J. J. MOGOVERN, R. GOLDSTEIN, ET J. P. BUNKER.: Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. Am. J. Med., 1959, 26, 199-213.

51, HILL R. B., GAETANIS, PAULUCCI.: Vitamina K and biosynthesis of protein and prothrombin. J. Biol. Chem. 1968 343/14 (3930-3939).