

LA PURPURA FIBRINOLÍTICA EN NUESTRO MEDIO*

LUIS MORALES BOCANEGRA

Entre los problemas de más difícil solución que debe afrontar el clínico hematólogo, está el síndrome hemorragíparo, es decir, el sujeto que sangra espontáneamente. La dificultad estriba, no sólo en la diversidad de los mecanismos patogénicos capaces de producir hemorragias, sino también en el conocimiento incompleto de los factores que actúan en el mecanismo hemostático. Incluido en este gran grupo de diátesis hemorrágicas, se encuentra la Púrpura Fibrinolítica, entidad relativamente "nueva" que resulta de un incremento patológico de la actividad fibrinolítica de la sangre.

La observación en Lima de cuatro casos de Púrpura Fibrinolítica ha hecho viable la presentación de este trabajo, en el cual nos proponemos poner al día los conocimientos sobre esta entidad. Hemos creído conveniente la elección de este síndrome, por ser de presentación infrecuente y por no existir en nuestro medio literatura al respecto, excepto por una comunicación hecha por los Drs.: Vidurizaga y Figallo (79).

Revisando brevemente la historia encontramos que la primera observación se remonta al año 1761 cuando Morgagni advirtió la incoagulabilidad sanguínea después de muerte súbita. John Hunter en 1794, llama nuevamente la atención de la fluidez sanguínea en casos de muerte súbita. Desde entonces transcurrieron cerca de cien años antes de que algún progreso real fuese logrado en este campo. En 1887 Green observó que los coágulos preparados de sangre humana obtenida por escarificación se disolvían ocasionalmente dentro de 12 a 24

* Resumen de la tesis presentada por el autor para optar el título de Bachiller en Medicina, en julio de 1963, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

horas. Dastre en 1893 propuso el término de fibrinólisis para designar este fenómeno. Hedin en 1903, descubrió actividad fibrinolítica espontánea en soluciones guardadas de globulina sanguínea. Morawitz en 1906 reestudió la fluidez sanguínea en casos de muerte súbita y observó que este tipo de sangre fue capaz de destruir el fibrinógeno y la fibrina de la sangre humana normal. La fibrinólisis fue considerada por mucho tiempo como un fenómeno de stress excepto por Nolf, quien en 1908 postuló un equilibrio dinámico entre la coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, la fibrinólisis permaneció como una curiosidad patológica, hasta el descubrimiento de la fibrinólisis estreptocócica por Tillet y Garner en 1933, el trabajo de Milstone en 1941 y la subsecuente caracterización del sistema fibrinolítico por Christensen y MacLeod en 1945. MacFarlane y Biggs en 1948 presentaron un informe corto sobre el significado y mecanismo de la fibrinólisis. A partir de entonces los trabajos son tan numerosos que resultaría cansada su enumeración. En años recientes los avances conseguidos en el campo de la fibrinólisis han sido tan grandes, que juzgamos el momento oportuno para hacer su evaluación.

MATERIAL Y METODOS

A) *Material*

Nuestro material consiste de cuatro casos de Púrpura Fibrinolítica, observados en diferentes hospitales de Lima, cuyas historias clínicas resumimos a continuación:

CASO I. E. D. A. Edad: 67 años. Sexo: M. Ingreso: 15-1-59.

Enfermedad actual

Este paciente fue admitido en un hospital por presentar: accesos de tos exigente acompañados de hemoptisis. Este fue el único síntoma referido y sin previos antecedentes.

Examen clínico

Paciente en regular estado general, temperatura de 37.5°C. palidez de piel y membranas mucosas y escasos crepitantes y subcrepitantes en ambas bases pulmonares. El resto del examen incluyendo próstata es normal.

Exámenes de laboratorio

Sangre: Hemat.: 3'400,000 Leuc.: 5,900 Hb.: 10.2 grs.% Neut.: 74% Abast.: 16% Segm.: 58% Eos.: 0 Bas.: 1% Mon.: 9% Linf.: 16%.

Durante el periodo de activa hemorragia la hemoglobina bajó hasta 9.5 grs.%. En la fórmula diferencial leucocitaria hubo aumento de formas abastanadas y presencia de mielocitos en forma ocasional. Escasos normoblastos aparecieron en sangre periférica. Las plaquetas eran normales en número y morfología.

Urea: 51 mgs.%, cifra que no se incrementó. Glucosa: 145 mgs.%. Prot. tot.: 6.18 grs. Alb.: 3.20 grs. Glob.: 2.98 grs. A/G.: 1 Bil. total: 2.66 mgs. a predominio indirecto. Pruebas de floculación negativas. Fosfatasas ácidas y alcalinas normales. Reacciones serológicas: negativas.

Orina: Todas las muestras de orina eran anormales; densidades variables entre 1007 y 1015, albuminuria de 4+. El sedimento urinario contenía innumerables glóbulos rojos a los 15 días de su ingreso.

Espudo: No se encontraron bacilos ácido-resistentes ni células neoplásicas.

Radiografía de tórax: Opacidad en vértice de hemitórax derecho, imagen que podría corresponder a neoplasia o ser consecuencia de la hemorragia proveniente del pulmón.

Los datos de coagulación están consignados en la tabla I.

El diagnóstico provisional fue: a) Cáncer pulmonar b) Púrpura fibrinolítica de causa no determinada.

Evolución

En los días siguientes a su admisión, la tos se torna más exigente acompañándose de pérdida sanguínea en cantidad de 250 cc. al día. Los accesos de tos duraban 3 a 4 minutos, siendo la sangre al principio con coágulos y posteriormente rutilante. La evolución ulterior se caracterizó por disnea, accesos de tos exigente y episodios de hemorragia no sólo proveniente de vías respiratorias, sino también de piel y membranas mucosas. Se evidenciaron equimosis en ambas piernas. Asimismo, era frecuente que siguiendo a la aplicación de inyectables, en regiones glúteas y flexura de ambos codos, apareciesen extensas manchas equimóticas. Una gruesa hematuria se observó a los 15 días de su ingreso. El hígado aumentó de tamaño palpándose a 3 cm. bajo el reborde costal, algo doloroso. Edema maleolar y subictericia se hicieron presentes. La temperatura ascendió a 38°C. seguida de intensa diaforesis. Un E. C. G. revela cambios en la repolarización ventricular. Persistieron la disnea, la tos y la hematuria; el estado general se agravó falleciendo el paciente de hemorragia cerebral a los 24 días de hospitalizado.

La terapia consistió en administrar sangre fresca, haciendo un total de 17 transfusiones con un promedio diario de 150 cc., antibióticos y coagulantes. Luego se prescribió corticoides y 1 gramo diario de fibrinógeno por 7 días.

CASO II. R. F. S. Edad: 10 años Sexo: F. Fecha: 6-2-59.

Enfermedad actual

Esta paciente nos consulta por presentar tiempo de sangría prolongado. Hace dos años en los exámenes de rutina para operación de amígdalas se

le encontró un tiempo de sangría alargado, lo que determina el aplazamiento de la intervención quirúrgica, hasta corregir esta anomalía. No obstante el tratamiento recibido la alteración continúa, lo que motiva el aplazamiento definitivo de la amigdalectomía. En Enero del presente año al extraerse una muela sangra copiosamente. Una historia médica posterior no revela otros datos de enfermedad hemorrágica en la paciente o en su familia.

Examen clínico

El examen físico no reveló ningún dato digno de ser mencionado.

Exámenes de laboratorio

Sangre: Hemt.: 4'420,000 Leuc.: 4,400 Hb.: 13.3 grs.% Neut.: 35% Abast.: 4% Segm.: 31% Eos.: 3% Bas.: 2% Mon.: 8% Linf.: 52% Bil. total: 1.2 mgs.% a predominio indirecto. Pruebas de floculación: Oro coloidal 2+ Cefalina colesterol 3+ Floculación del timol 2+ y Floculación del zinc 3+.

Orina: densidad 1017, reacción ácida. No se encuentran elementos anormales. Sedimento: leucocitos escasos, algunas células epiteliales.

Los datos de coagulación están consignados en la tabla I.

Evolución

Esta paciente recibió como terapéutica corticosteroides durante un mes. El 3-3-59 repetimos los exámenes de coagulación por medio de los cuales pudimos apreciar tendencia a la normalización. En efecto, el tiempo de sangría fue en esta ocasión de 4 minutos, la retracción del coágulo normal y el tiempo de coagulación del plasma recalcificado de 70 segundos. La lisis de una parte del coágulo sólo se hizo presente a las 24 horas de incubación, lo que nos hablaba de una disminución de la actividad fibrinolítica en comparación a la que tenía previamente.

En estas condiciones la paciente fue amigdalectomizada con evolución satisfactoria. Desde entonces no hemos vuelto a controlarla, pero sabemos por intermedio de sus familiares que se encuentra muy bien.

CASO III. R. M. Edad: 23 años Sexo: M. Fecha: 19-9-59.

Enfermedad actual

Este paciente nos refiere que su enfermedad se inicia hace aproximadamente cinco años con la aparición de petequias y equimosis localizadas en el miembro inferior izquierdo, que desaparecieron espontáneamente al cabo de diez días; para reaparecer posteriormente con intervalos variables entre seis meses a un año, en localizaciones diferentes y relacionadas en algunas ocasiones a pequeños traumatismos. Hace dos años presentó una gingivorragia de pequeña cuantía a la que no concedió importancia alguna. Desde hace siete meses presenta dermografismo rojo en todo el cuerpo, que persiste hasta la actualidad. Hace 10 días advierte la aparición espontánea de un hematoma localizado en antebrazo izquierdo.

Examen clínico

Paciente en buen estado general con dermatografismo positivo. A nivel del 1/3 medio del antebrazo izquierdo se aprecia un hematoma de unos 5 cm. x 3 cm. El resto del examen es normal.

Exámenes de laboratorio

Sangre: Hemt.: 4'965,000 Leuc.: 4,900 Hb.: 14.7 grs% Neut.: 60% Abast.: 4% Segm.: 56% Eos.: 2% Bas.: 0 Mon. 5% Linf.: 33%. Bil. total 0.80 mgs.% a predominio indirecto. Pruebas de floculación: Oro coloidal 1+ Cefalina colesterol 1+ Turbidez del zinc 11.8 U. K. Floculación del zinc 3+ Turbidez del timol 5.1 U. M. Floculación del timol 1+. Reacciones serológicas: negativas.

Orina: densidad: 1020 reacción ácida. No se encuentran elementos anormales. Sedimento: algunas células epiteliales. Thevenon en heces: negativo.

Radiografía de tórax: normal.

Los datos de coagulación están consignados en la tabla I.

Evolución

Este paciente evolucionó satisfactoriamente a juzgar por la clínica y los datos de laboratorio. Si bien el dermatografismo persistía sin modificación, en cambio el hematoma había desaparecido en el curso de 10 días. Las pruebas de coagulación repetidas un mes después y comparadas con las primeras pusieron en evidencia una franca disminución de la actividad fibrinolítica. En efecto, la retracción del coágulo fue normal, el tiempo de coagulación del plasma recalcificado fue 120 segundos y la lisis del coágulo ocurrió a las 18 horas de incubación. En la última oportunidad que vimos al paciente, hace un año, no tenía manifestaciones purpúricas.

La terapia consistió en administrar corticosteroides durante dos meses.

CASO IV. F. F. V. Edad: 26 años Sexo: M. Fecha: 8-6-62.

Enfermedad actual

Este paciente es admitido por presentar desde hace aproximadamente un año epistaxis más o menos frecuentes, requiriendo cauterización en tres oportunidades. Cuatro meses antes de su hospitalización advierte la presencia de equimosis y hematomas que en un principio aparecían con traumatismos mínimos y después en forma espontánea. Quince días antes de su admisión notó una tumefacción dolorosa a nivel de la pantorrilla derecha, que le dificultaba la deambulacion. Una historia médica posterior no revela datos de enfermedad hemorrágica en el paciente o en su familia.

Examen clínico

Paciente en regular estado general, ligeramente palido, con equimosis irregularmente distribuidas en cara anterior del tórax y extremidades supe-

riores e inferiores. A nivel del 1/3 medio de la pierna derecha en su cara posterointerna, se aprecia una tumefacción de unos 8 cm. de diámetro, dolorosa a la palpación y con aumento de temperatura local. La deambulación estuvo dificultada a causa del dolor en pierna derecha. El resto del examen fue negativo.

Exámenes de laboratorio

Sangre: Hemt.: 3'200,000 Leuc: 6,400 Hb.: 9.5 grs.% Neut.: 73% Abast.: 8% Segm.: 65% Eos.: 0 Bas.: 1% Mon.: 12% Linf.: 14%. Urea 20 mgs.% Glucosa: 110 mgs.%. Bil. total: 1 mg.% a predominio indirecto. Pruebas de floculación negativas. Reacciones serológicas: negativas.

Orina: densidad 1017 reacción ácida. No se encuentran elementos anormales. Sedimento: escasos leucocitos y algunas células epiteliales.

Radiografía de tórax: Normal.

Los datos de coagulación están consignados en la tabla I.

Evolución

Durante los 15 días de hospitalización recibió prednisona en dosis de 30 mgs. diarios. Entre el 12 y 18 de Junio se le administraron 500 cc. de sangre y 300 cc. de plasma fresco. El hematoma de la pierna derecha muy doloroso en un comienzo, había disminuído de tamaño y permitía la deambulación en el momento del alta. En la semana que precedió a ésta, habían remitido las equimosis y no aparecieron nuevas manifestaciones hemorrágicas. Un hemograma practicado el 20 de Junio de 1962 mostró: Hemat.: 3'500,000 Leucocitos: 6,900 Hemoglobina: 10 grs.% Neut.: 70% Abast.: 4% Segm.: 66% Eos.: 1% Bas.: 1% Mon.: 6% Linf.: 22%.

La intensidad de la actividad fibrinolítica experimentó disminución como pudo apreciarse por algunas pruebas repetidas el 20 de Junio. En efecto, la disolución espontánea del coágulo estuvo muy avanzada, sin llegar a ser completa, a las 24 horas de incubación.

Al ser dado de alta se le indicó continuar con su tratamiento a base de prednisona y regresar a los 15 días para un nuevo control. Sin embargo el paciente no volvió y nos fue imposible ubicarlo.

B) Métodos

1. Determinación de fibrinólisis: (78)

a) **Método de la lisis del coágulo sanguíneo:** La sangre coleccionada para el test de coagulación, después que ésta se ha producido, se mantiene a 37°C. en baño maría, procediéndose a la observación atenta del coágulo después de 1/2, 2, 3, 4, y 24 horas. Normalmente el coágulo permanece intacto y retiene su contenido en células rojas. Si hay fibrinólisis se observará disolución parcial o completa del coágulo.

b) **Método de la lisis del plasma coagulado:** Se mezclan 5 cc. de sangre venosa con 0.5 cc. de citrato de sodio 0.2 M. Se centrifuga la sangre a

2,000 r.p.m. durante 5 minutos. Se separa 1 cc. de plasma transfiriéndolo a un tubo de ensayo conservado en baño maría a 37°C. Se añaden rápidamente 10 unidades de trombina (Parke Davis) en 0.1 cc. de solución salina y el coágulo formado se observa de vez en cuando para comprobar su lisis.

Esta prueba tiene la ventaja de que la lisis sobreviene más rápidamente.

2. Tiempo de coagulación del plasma recalcificado: (61)

Técnica: Se mezclan 4.5 cc. de sangre con 0.5 cc. de oxalato de sodio 0.1 M. Se centrifuga la sangre a 1,000 r.p.m. durante 5 minutos y se decanta el plasma. Luego 0.1 cc. de este plasma es colocado en un tubo de vidrio (10 x 75 mm.) conservado en baño maría a 37°C. Se agrega al plasma 0.2 cc. de la solución de cloruro de calcio 0.025 M. Comenzar a funcionar el cronómetro. Se observa por coagulación a partir de los 60 segundos y luego cada 15 segundos, conservando el tubo en baño maría y evitando el mínimo de agitación.

Normalmente el tiempo de recalcificación del plasma oxalato es de 90 a 130 segundos.

3. Tiempo de protrombina por el método de Quick: (59), (60)

Técnica: Se mezclan 4.5 cc. de sangre con 0.5 cc. de oxalato de sodio 0.1 M. Centrifugar a 2,000 r.p.m. durante 10 minutos. Colocar el plasma en baño maría por 2 minutos. Pipetear 0.2 cc. de la suspensión de Simplastín a un tubo (12 x 75 mm.) y colocar el tubo en baño maría por 2 minutos. Con una pipeta transferir 0.1 cc. del plasma al tubo que contiene la suspensión de Simplastín. Simultáneamente comenzar a funcionar el cronómetro. El tubo se agita suave y rítmicamente, manteniéndolo siempre en baño maría. Cuando aparecen los primeros hilos de fibrina la reacción termina.

El tiempo de protrombina se obtiene en segundos, siendo normal para el método de 12 a 15 segundos.

Los resultados del tiempo de protrombina son usualmente expresados en porcentaje de actividad. Esto se hace mediante una curva que se construye diluyendo seriadamente al plasma con suero fisiológico y determinando el tiempo de coagulación que se obtiene de las varias diluciones plasmáticas cuando se añade la tromboplastina y el calcio.

Nota: El Simplastín, es una mezcla comercial de tromboplastina y calcio (Warner-Chicott) que tiene la ventaja de requerir sólo la adición de agua destilada para su uso inmediato. Aún más, la suspensión conserva su actividad por 4 días cuando se guarda en refrigeradora a 5°C.

4. Actividad protrombínica del suero o test de Consumo de protrombina: (62), (76)

Principio: Cuando la sangre coagula, la protrombina es transformada a trombina por acción de la tromboplastina y la medida de la eficacia de este mecanismo es la cantidad de protrombina consumida durante la coagulación. Esto se determina midiendo la cantidad de protrombina presente

en el suero después de un período standard de tiempo. Este contendrá entonces protrombina, calcio y factor estable. Si a este suero se agrega fibrinógeno, factor lábil, calcio y tromboplastina la coagulación ocurrirá nuevamente. El tiempo requerido para la coagulación del suero, está en función de la protrombina que no se ha consumido en la formación del coágulo y que queda aún en el suero.

La técnica de esta prueba es la empleada por Quick, con la excepción de que hemos utilizado plasma humano deprotrombinizado que surte factor lábil y fibrinógeno. La técnica original emplea plasma deprotrombinizado de conejo.

Técnica: Se obtienen 5 cc. de sangre venosa. Colocar 2.5 cc. en dos tubos y ponerlos en baño maría a 37°C. Dos horas después que la coagulación ha ocurrido, centrifugar. Separar el suero y medir su cantidad. Colocar en un tubo y agregar 1/10 de su volumen de citrato de sodio 0.1 M. Incubar la muestra de citrato-suero por 30 minutos a 37°C. Determinar el tiempo de protrombina, agregando los siguientes reactivos en rápida sucesión: 0.1 cc. de plasma deprotrombinizado, 0.1 cc. de cloruro de calcio 0.02 M., 0.1 cc. de tromboplastina y 0.1 cc. de la mezcla citrato-suero.

El tiempo de protrombina del suero por encima de 20 segundos es normal.

5. Actividad del Factor V o Lábil: (73), (82)

Técnica: Hemos empleado el método de Stefanini modificado que se basa en lo siguiente: El plasma normal oxalatado guardado en baño maría a 37°C. por 48 horas muestra un tiempo de protrombina alargado (generalmente por encima de 40 segundos), debido a la casi completa destrucción del factor lábil. Si un plasma normal fresco conteniendo cantidad normal de factor lábil se agrega al plasma guardado en la proporción volumétrica de 1 a 10, se obtiene un tiempo de protrombina de 20 segundos.

Procedimiento: Se mezclan 4.5 cc. de sangre venosa del sujeto a examinar con 0.5 cc. de oxalato de sodio 0.1 M. Se centrifuga la sangre a 2,000 r.p.m. durante 10 minutos, para obtener plasma. Con una pipeta graduada, 0.01 de este plasma se une a 0.09 del plasma guardado y se determina el tiempo de protrombina de la mezcla.

Cálculo: El porcentaje de factor lábil presente en el plasma examinado se calcula directamente de una curva de dilución que se construye como sigue: Volúmenes decrecientes de plasma normal fresco se mezclan con volúmenes crecientes de solución salina. Para conocer las concentraciones de factor lábil desde 100 a 10% se mezcla 0.01 de cada dilución con 0.09 del plasma guardado y se determina el tiempo de protrombina de la mezcla.

Concentración de Factor Lábil: %

100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

Tiempo de protrombina: segundos

20.8 21.6 22.1 23.5 25.6 28.3 31.4 35.2 40.7 50.2

Normal para el método de 70 a 100%

6. **Actividad del Factor VII o Estable o SPCA.:** (5), (26)

Principio: Se ha observado que la administración de suero al plasma, acelera marcadamente la conversión de protrombina a trombina después de la adición de tromboplastina y calcio. Modernos estudios han permitido saber que este efecto acelerador del suero se debe a la presencia de un factor, activado durante el proceso de coagulación, conocido con el nombre de Factor VII, Estable o SPCA. Existen varios métodos para dosar cualitativa y cuantitativamente el factor VII. Nosotros hemos preferido la técnica de De Vries modificada, por ser la más sencilla de aplicar al laboratorio.

Técnica. 1. 0.05 cc. de plasma normal oxalitado se mezcla con 0.05 cc. de suero fisiológico y 0.9 cc. de plasma deprotrombinizado. Se determina el tiempo de protrombina. El resultado obtenido en segundos se convierte en porcentaje de actividad utilizando una curva de dilución (la curva se construye diluyendo seriadamente el plasma normal con plasma deprotrombinizado y determinando el tiempo de protrombina de las varias diluciones plasmáticas) y el resultado se multiplica por 20 porque el plasma está diluido al 5%.

2. El tiempo de protrombina del suero del paciente bajo estudio también se determina. El valor obtenido se convierte en porcentaje de actividad.

3. 0.05 cc. de plasma oxalitado normal se mezcla con 0.05 cc. del suero del paciente y 0.9 cc. de plasma deprotrombinizado. Se determina el tiempo de protrombina y se convierte en porcentaje de actividad. El resultado obtenido se multiplica por 20.

La actividad del factor estable por este método se determina por el mejoramiento de la actividad protrombínica del plasma diluido después de la adición del suero del paciente.

El cálculo se hace extrayendo la suma algebraica de las actividades protrombínicas individuales del suero y plasma de la actividad protrombínica de la mezcla, el valor así obtenido dividido entre la suma algebraica da el porcentaje de mejoramiento de la actividad protrombínica. Ejem:

Plasm Oxal.	Suero	Sol. Sal.	Plasm de protromb.	T. protr. segundos	Acti. Protrom. %			SPCAE
					A	B	C	
0.05	0.05	0.9	50	60% ^x			
.....	0.1	28		20%		
0.05	0.05	0.9	30			160%	128%

x Corregido por la dilución.

$$E = \frac{C - \left(A + \frac{B}{2} \right)}{A + \frac{B}{2}} \times 100 \text{ Normal para el método por encima de } 80\%$$

Tabla Nº I Estudio de Coagulación

EXAMENES	CASO I	CASO II	CASO III	CASO IV
Tiempo de sangría	5'	6'10"	3'	4'
Tiempo de coagulación	5'	8'30"	8'15"	8'30"
Plaquetas	245,000	296,140	375,000	400,400
Prueba de Rumpel-Leade	Positiva 4+	Negativa	Negativa	Positiva 1+
Retracción del coágulo	Nula	Parcial	Nula	Completa
Recalcificación del plasma	302"	210"	180"	160"
Tiempo de protrombina	15" (100%) ^o	15" (100%) ^o	15" (100%) ^o	15" (100%)
Consumo de protrombina	42"	55"	45"	52"
Factor V	85%	90%	100%	90%
Factor VII	98%	102%	90%	110%
Fibrinógeno	0.20g.%	0.32g.%	0.32g.%	0.36g.%
DETERMINACION de FIBRINOLISIS:	10 minutos después de la coagulación completa del coágulo	2 horas después de la coagulación disolución solo de la mitad del coágulo.	1½ horas después de la coagulación disolución completa del coágulo.	3 horas después de la coagulación disolución completa del coágulo.
	En plasma: Positivo fuerte inmediato	Positivo fuerte a los 10'	Positivo fuerte inmediato.	Positivo fuerte inmediato.

^o El coágulo formado es débil.

7. El tiempo de sangría fue medido por la técnica de Duke.

Normal de 1 a 3 minutos (60). La fragilidad capilar por la prueba de Rumpel-Leade (75). El tiempo de coagulación en sangre venosa por el método de Lee-White modificado (63) Normal de 6 a 12 minutos. El recuento de plaquetas por el método indirecto de Dameshek. (25) Normal de 200,000 a 400,000 x mm³. La retracción del coágulo leída dos horas después de coagulada la sangre en un tubo de vidrio. (60), (64). El dosaje de fibrinógeno por el método de la tirosina. Normal de 200 a 400 mgs.%. .

RESULTADOS OBTENIDOS

El primer paciente afecto de púrpura fibrinolítica aguda, mostró una actividad fibrinolítica desmesuradamente intensiva. En efecto, el test de fibrinólisis en sangre total se hizo positivo a los 10 minutos de finalizar la coagulación, siendo la disolución del coágulo completa. El test de fibrinólisis en plasma fue informado como positivo fuerte inmediato. El tiempo de sangría era marcadamente prolongado y, además, 15 minutos después de haber finalizado la prueba nuevamente comenzaba a sangrar la herida del lóbulo de la oreja como si el coágulo formado se hubiese disuelto o desprendido, siendo necesario cohibir la hemorragia presionando largo tiempo la herida. El tiempo de coagulación en sangre venosa, permitió observar, que si bien estaba dentro de límites normales a los 10 minutos el coágulo se había disuelto totalmente, parecía una muestra de sangre con anticoagulante y cuando ésta se pasó a través de un cernidor de alambre no se encontró muestras de coágulo. La presencia de este fenómeno impidió ver la retracción del coágulo, no obstante que la cifra de plaquetas era normal. La prueba de Rumpel-Leade fuertemente positiva y la recalcificación del plasma prolongado eran dos test anormales que se añadían a los ya existentes. El tiempo de protrombina, si bien daba cifras normales, permitió observar que el coágulo formado al final de la reacción era bastante pequeño, tal como se observa en las disminuciones de fibrinógeno. El dosaje de fibrinógeno dio cifras compatibles con el límite inferior que se considera como normal para esta globulina, cifra que posiblemente haya descendido así, como secuela del proceso de lisis. El consumo de protrombina y los factores V y VII eran normales.

El segundo paciente nos muestra una actividad fibrinolítica moderada, tanto desde el punto de vista clínico como de los hallazgos de laboratorio. El test de fibrinólisis en sangre total se hizo medianamente positivo a las dos horas de finalizar la coagulación, y sólo abarcó la mitad del coágulo, observando una buena retracción en la mitad superior del mismo. Igual test efectuado en el plasma reveló disolución

del coágulo en forma lenta. Las restantes pruebas de hemostasis, a excepción del tiempo de sangría alargado y el tiempo de coagulación del plasma recalcificado ligeramente incrementado, no revelaron modificaciones de importancia.

El tercer paciente, afecto de púrpura fibrinolítica crónica desde el punto de vista clínico, mostraba intensa actividad fibrinolítica por los hallazgos de laboratorio. El test de fibrinolisis en sangre total se hizo positivo a la hora y media de finalizar la coagulación, siendo la disolución del coágulo completa. Este fenómeno impidió ver la retracción del coágulo, a pesar que la cifra de plaquetas era normal. El test de fibrinolisis en plasma fue fuertemente positivo. El tiempo de coagulación del plasma recalcificado estuvo ligeramente incrementado. Las demás pruebas de coagulación fueron normales.

En el cuarto paciente, afecto de púrpura fibrinolítica crónica, el tiempo de sangría estaba ligeramente alargado y la prueba de Rumpel-Lecde fue debilmente positiva. El test de fibrinolisis en sangre total se hizo positivo a las tres horas de finalizar la coagulación, abarcando la totalidad de coágulo. El test de fibrinolisis en plasma fue informado como positivo fuerte inmediato. Las restantes pruebas de coagulación, excepto un tiempo de recalcificación del plasma ligeramente incrementado, fueron normales.

DISCUSION

La fibrinolisis, es el proceso por el cual el organismo disuelve y remueve los depósitos de fibrina. El desarrollo y la regulación de la actividad fibrinolítica "in vivo" son mediados a través de reacciones complicadas que comprenden: agentes activos, activables y activantes así como también agentes inhibitorios. Todos los componentes del sistema fibrinolítico son de naturaleza proteica, pero su control bioquímico y fisiológico es sólo parcialmente conocido. A pesar de su complejidad, técnicas sensibles para determinación de actividad fibrinolítica han sido desarrolladas (6), (69); pero por ser muy laboriosas sólo están al alcance del investigador. Por este motivo nosotros hemos preferido describir dos técnicas, que por su facilidad de ejecución pueden ser incluidas en la rutina de laboratorio. Es conveniente recordar que si bien estas pruebas son valiosas para la detección de actividad fibrinolítica marcadamente incrementada, son inadecuadas para medida de bajos niveles de actividad fibrinolítica. Sin embargo, desde el punto de vista del médico clínico generalmente son suficientes.

Los factores que condicionan incremento de la actividad fibrinolítica son ampliamente relatados por la literatura al respecto, causas que brevemente hemos mencionado en el Capítulo II, habiéndolas dispuesto en dos sub-grupos: en el primero el incremento de la actividad fibrinolítica es mínimo y no se acompaña de manifestaciones hemorrágicas, mientras que en el segundo la actividad fibrinolítica está desmesuradamente incrementada explicándonos la presencia de cuadros hemorrágicos que pueden variar mucho en duración y gravedad.

El curso de la sintomatología clínica así como los hallazgos de laboratorio inducen a clasificar los cuadros de Púrpura Fibrinolítica dentro de sus variedades aguda y crónica.

Nuestro primer caso nos muestra los severos episodios hemorrágicos que precisamente se describen en los cuadros de Púrpura Fibrinolítica Aguda. A pesar de las medidas terapéuticas que incluyeron: transfusiones sanguíneas y administración de corticosteroides y fibrinógeno, no se consiguió modificar, en este paciente, la desmesurada actividad fibrinolítica que irremediablemente lo condujo a un desenlace fatal; evolución que está plenamente de acuerdo con los casos reportados en la literatura.

Los otros tres casos corresponden a la forma crónica de Púrpura Fibrinolítica. En todos ellos los síntomas fueron más atenuados y su evolución fue satisfactoria. Si bien no podemos hablar de curación, por lo menos estamos en condiciones de poder afirmar que la terapéutica a base de corticosteroides resultó beneficiosa en estos tres casos. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual los corticosteroides reducen la actividad fibrinolítica, su empleo ha sido sugerido por algunos autores (35), (72), (77).

En todos nuestros casos, a pesar que nos esforzamos por demostrar una causa primaria a la cual atribuir el incremento patológico de la actividad fibrinolítica fuimos incapaces de lograrlo.

CONCLUSIONES

1. Se presenta cuatro casos de "Púrpura Fibrinolítica" en sus variedades aguda y crónica.
2. Se sugiere considerar el diagnóstico clínico de esta entidad en presencia de una enfermedad hemorrágica que no pueda ser explicada por causas más frecuentes.
3. Se reporta el efecto benéfico de los corticosteroides en los tres casos de Púrpura Fibrinolítica Crónica.

4. Se presenta un resumen de las modernas contribuciones en el campo de la fibrinólisis, en un afán por incrementar el entendimiento fisiológico del mecanismo de activación del sistema fibrinolítico "in vivo".

BIBLIOGRAFIA

1. Ablondi, F. B. and Hagan, J. J.: Stability of the activator of bovine plasminogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93: 414-417, 1956.
2. Ablondi, F. G. and Hagan, J. J.: Comparison of certain properties of human plasminogen and proactivator. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95: 195-200, 1957.
3. Albrechtsen, O. K.: The fibrinolytic activity of the human endometrium. *Act. Endocrinol.* 23: 207-218, 1956.
4. Albrechtsen, O. K.: The fibrinolytic activity of menstrual blood. *Act. Endocrinol.* 23: 219-226, 1956.
5. Alexander, B. and De Vries, A.: S. P. C. A. Its relationship to the coagulation defect of thrombocytopenic blood. *Blood.* 6: 747-751, 1949.
6. Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.: The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J. Clin. Invest.* 38: 1086-1095, 1959.
7. Ambrus, C. M.: Clot formation and dissolution. *New York J. Med.* 62: 3738-3744, 1962.
8. Ambrus, C. M. and Markus, G.: Plasmin-antiplasmin complex as a reservoir of fibrinolytic enzyme. *Am. J. Physiol.* 199: 491-494, 1960.
9. Ambrus, J. L., Ambrus, C. M., Back, N., Sokal, J. E. and Collins, G. L.: Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*: 68: 97-137, 1957.
10. Astrup, T.: Fibrinolysis in the organism. *Blood.* 11: 781-806, 1956.
11. Astrup, T.: Biological significance of fibrinolysis. *Lancet.* 2: 565-568, 1956.
12. Astrup, T. and Sterndorff, I.: Activator of plasminogen in normal urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81: 675-678, 1952.
13. Astrup, T. and Sterndorff, I.: A fibrinolytic system in human milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84: 605-609, 1953.
14. Bergen, S. and Schilling, F.: Circulating fibrinolysin in a case of prostatic carcinoma with bony metastases. *Ann. Int. Med.* 48: 389-393, 1958.
15. Bergstrom, K., Blomback, B. and Kleen, G.: Studies of the plasma fibrinolytic activity in a case of liver cirrhosis. *Act. Med. Scand.* 168: 291-305, 1960.
16. Biggs, R., Macfarlane, R. G. and Pilling, J.: Observations on fibrinolysis. Experimental activity produced by exercise or adrenaline. *Lancet.* 1: 402-405, 1947.
17. Billimoria, J. D., Drysdale, J., James, D. C. O. and Mac Lagan, M. F.: Determination of fibrinolytic activity in whole blood with special reference to the effect of the exercise and fat feeding. *Lancet.* 2: 471, 1959.

18. Blix, S.: Effectiveness of activators in clot lysis with special reference to fibrinolytic therapy. *Act. Med. Scand.* 172 (Suppl. 386): 1: 24, 1962.
19. Buckell, M. and Elliot, F. A.: Diurnal fluctuation of plasma fibrinolytic activity in normal males. *Lancet.* 1: 660-662, 1959.
20. Clarke, R. L., Orandi, A. and Clifton, E. E.: Induction of fibrinolysis by venous obstruction. *Angiology.* 11: 367-370, 1960.
21. Clifton, E. E.: Fibrinolysin therapy. *New York. J. Med.* 62: 3725-3738, 1962.
22. Cohen, S. I. and Warren, R.: I. Fibrinolysis. *New England J. Med.* 264: 79-84, 1961.
23. Cohen, S. I. and Warren, R.: I. Fibrinolysis. *New England J. Med.* 264: 128-133, 1961.
24. Cooperberg, A. A. and Neiman, G. M. A. Fibrinogenopenia and fibrinolysis in acute myelogenous leukemia. *Ann. Int. Med.* 42: 706-711, 1955.
25. Dameshek, W.: Method for simultaneous enumeration of blood platelets and reticulocytes, with consideration of normal platelets count in men and in women. *Arch. Int. Med.* 50: 579-595, 1932.
26. De Vries, A., Alexander, B. and Goldstein, R.: A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin to thrombin; its determination and some physiologic and biochemical properties. *Blood* 4: 247-258, 1949.
27. Fearnley, G. R.: A concept of natural fibrinolysis. *Lancet.* 1: 992-993, 1961.
28. Fearnley, G. R.: Spontaneous fibrinolysis. *Am. J. Card.* 6: 371-377, 1960.
29. Fearnley, G. R. and Chakrabarti, R.: Increase of blood fibrinolytic activity by testosterona. *Lancet.* 2: 128-132, 1962.
30. Fearnley, G. R., Chakrabarti, R. and Vincent, C. T.: Effect of sulphonylureas on fibrinolysis. *Lancet.* 2: 622-625, 1960.
31. Fearnley, G. R., Vincent, C. T. and Chakrabarti, R.: Reduction of blood fibrinolytic activity in Diabetes Mellitus by insulin. *Lancet.* 2: 1067-1068, 1959.
32. Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.: Fibrinolytic mechanism and the development of thrombolytic therapy. *Am. J. Med.* 33: 738-752, 1962.
33. Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states. I. The significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products. *J. Clin. Invest.* 41: 896-916, 1962.
34. Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states. II. The significance, mechanism and consequences of defective fibrin polymerization. *J. Clin. Invest.* 41: 917-934, 1962.
35. Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I. Induction ad effects. *J. Clin. Invest.* 38: 1096-1110, 1959.

36. Fletcher, A. P., Alkjaersig, N., Sherry, S., Smyrniotis, F. E. and Jick, S.: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations of patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J. Invest.* 39: 1111-1119, 1959.
37. Genton, E., Kern, F. and Von Kaulla, K.: Fibrinolysis induced by pressor amines. *Am. J. Med.* 31: 564-571, 1961.
38. Greig, H. B. W. Inhibition of fibrinolysis by alimentary lipaemia. *Lancet.* 1: 16-18, 1956.
39. Greig, H. B. W. and Runde, J. A.: Studies on the inhibition of fibrinolysis by lipids. *Lancet* 2: 461, 1957.
40. Heuson, J. C., Peers, W. and Tagnon, H. J.: A new diagnostic and therapeutic approach fibrinolysis and hemorrhage. *Blood.* 13: 874-882, 1958.
41. Hougie, C. and Ayers, F.: Lipaemia an dfibrinolytic potenciality. *Lancet* 1: 186-188, 1960.
42. Kline, D. L. and Fishman, J. B.: Plasmin: the humoral protease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 68: 25-37, 1957.
43. Koller, F.: The development of our knowledge of fibrinolysis. *Am. J. Card.* 6: 368-370, 1960.
44. Kwaan, H. C. Mcfadzean, A. J. S. and Cook, J.: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet.* 1: 132-136, 1956.
45. Markus, G. and Ambrus, C. M.: On the formation of different types of plasmin by streptokinase activation. *J. Biol. Chem.* 235: 1673, 1960.
46. Macfarlane, R. G. and Biggs, R.: Observation on fibrinolysis spontaneous activity associated with surgical operations, trauma, etc. *Lancet.* 2: 862-864, 1946.
47. Mckay, D. G., Kilman, A. and Alexander, B.: Experimental production of a fibrinogenemia and hemorrhagic phenomena by combined fibrinolysis and disseminated intravascular coagulation. *New. England. J. Med.* 261: 1150-1154, 1959.
48. Mirsky, I. A., Perisutti, G. and Davis, N. C.: The destruction of glucagon adrenocorticotropin and somatotropin by human blood plasma. *J. Clin. Invest.* 38: 14-20, 1959.
49. Mitchell, J. R., and Briers, S. H.: Effects of cholesterol, cholesterol esters and neutral fats on fibrinolysis. *Lancet.* 2: 435-436, 1959.
50. Mullertz, S.: A plasminogen activator in spontaneously active human blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 291-295, 1953.
51. Mullertz, S.: Activation of plasminogen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 68: 38-51, 1957.
52. Mullertz, S. and Lassen, M.: An activator system in blood, indispensable for the formation of plasmin by streptokinase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 264-268, 1953.
53. Ogston, D., Mac Donald, G. A. and Fullerton, H. W.: The influence of anxiety in test of blood coagulability and fibrinolytic activity. *Lancet.* 2: 521-523, 1962.
54. Phillips, L. L.: Etiology of afibrinogenemia: Fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75: 676-684, 1959.

55. Phillips, L. L. and Skrodels, V.: Fibrinolytic enzyme system in normal hemorrhagic and disease states. *J. Clin. Invest.* 37: 965-973, 1958.
56. Phillips, L. L., Skrodels, V. and Taylor, H. C.: Hemorrhage due to fibrinolysis in abruptio placentae. *Am. J. Obst. Gynec.* 84: 1447-1456, 1962.
57. Philip, N.: Some aspects of the chemistry of plasmin and its inhibitors. *Am. J. Card.* 6: 390-398, 1960.
58. Pritchard, J. A. and Wright, M. R.: Pathogenesis of hypofibrinogenemia in placental abruption. *New England J. Med.* 261: 218-222, 1959.
59. Quick, A. J.: On quantitative estimation of prothrombin. *Am. J. Clin. Path.* 15: 560, 1945.
60. Quick, A. J.: The hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis. C. C. Thomas, Springfield III, 1942.
61. Quick, A. J.: Diagnosis of Hemophilia. *Am. J. Med. Sci.* 201: 469-474, 1941.
62. Quick, A. J. and Favre-Gilly, J.: The prothrombin consumption test: Its clinical and theoretic implications. *Blood.* 12: 1281-1289, 1949.
63. Quick, A. J., Honorate, R. C. and Stefanini, M.: Value and limitations of the coagulation time in the study of the hemorrhagic diseases. *Blood.* 3: 1120-1129, 1948.
64. Quick, A. J., Shanberge, J. N. and Stefanini, M.: The role of platelets in the coagulation of blood. *Am. J. Med. Sci.* 217: 198-205, 1949.
65. Ratnoff, O. D.: The effect of clotting on spontaneous activation of plasma. *J. Clin. Invest.* 34: 958-959, 1955.
66. Ratnoff, O. D., Donalson, V.: Physiologic and pathologic effects of increased fibrinolytic activity in man. *Am. J. Card.* 6: 378-386, 1960.
67. Ratnoff, O. D. and Holland, T. R.: Coagulation components in normal and abnormal pregnancies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75: 626-633, 1959.
68. Ratnoff, O. D., Pritchard, J. A. and Colopy, J. E.: Medical progress: Hemorrhagic states during pregnancy. *New England J. Med.* 253: 63-97, 1955.
69. Saywer, W. D., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.: Studies on the thrombolytic activity of human plasma. *J. Clin. Invest.* 39: 426-433, 1960.
70. Scott, E. V. Z., Matthews, W. F., Butterworth, C. E. and Frammeyer, W. B.: Abnormal plasma proteolytic activity. *Diagnosis and treatment.* *Surg Gynec. Obst.* 99: 679, 1954.
71. Sherry, S., Lindemeyer, R. Y., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N.: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J. Clin. Invest.* 38: 810-822, 1959.
72. Stefanini, M.: Fibrinolysis and fibrinolytic purpura. *Blood.* 7: 1044-1064, 1952.
73. Stefanini, M.: New one stage procedure, for the quantitative determination of prothrombin and labile factor. *Am. J. Clin. Path.* 20: 223-240, 1950.
74. Stefanini, M.: Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic conditions. *Am. J. Med.*: 14: 64-86, 1953.
75. Stefanini, M.: The diagnosis of hemorrhagic diseases. *Bull. New England Med. Center* 12: 102-115, 1950.

76. Stefanini, M. and Crosby, W. H.: The one stage prothrombin consumption test. Clinical value in the identifications of thromboplastin deficiency disease. *Blood* 5: 964-973, 1950.
77. Stefanini, M. and Dameshek, W.: The hemorrhagic disorders. New York 1955.
78. Tagnon, H. T., Levenson, S. M., Davidson, C. S. and Taylor, F. H. L.: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am. J. Med. Sci.* 211: 88-96, 1946.
79. Vidurizaga, C. M. y Figallo, M.: Púrpura fibrinolítica. *Revista Peruana de Patología.* 7: 15-21, 1959.
80. Von Kaulla, K. N. and Shettles, L. B.: Relationship between human seminal fluid and the fibrinolytic system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 83: 692, 1953.
81. Weiner, M., Redisch, W. and Steele, J. M.: Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98: 755-757, 1958.
82. Wolf, P.: A modification for routine laboratory use of Stefanini's method and estimating Factor V activity in human oxalated plasma. *J. Clin. Path.* 6: 34-36, 1953.