

11215

11 24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza"

PLASMA FRESCO CONGELADO EN PACIENTES CIRROTICOS
CON HEMORRAGIA DEL APARATO DIGESTIVO ALTO POR
RUPTURA DE VARICES ESOFAGICAS

T E S I S

Para obtener el título en la Especialidad de:

GASTROENTEROLOGIA

presenta:

RENE EDUARDO VARGAS MORAN



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Febrero 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
OBJETIVO	28
PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
HIPOTESIS DEL TRABAJO	30
UNIVERSO DEL TRABAJO	31
MATERIAL Y METODOS	32
RESULTADOS	35
DISCUSION	46
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	54

*

R E S U M E N

El presente estudio valora la administración de plasma fresco congelado, comparado con placebo, en el tratamiento de 10 pacientes con cirrosis hepática con hemorragia del aparato digestivo alto por ruptura de varices esofágicas.

Con placebo las pruebas de coagulación no se modificaron. Con plasma el tiempo de protrombina y el de tromboplastina parcial mejoraron pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, el resto de pruebas no se modificaron.

El tiempo de hemorragia activa fue menor en el grupo tratado con plasma pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los resultados anteriores nos permiten concluir que la administración de plasma fresco congelado, a las dosis administradas, en pacientes cirróticos con hemorragia del aparato digestivo alto por ruptura de varices esofágicas no demostró ser superior al placebo ya que probablemente se requiere cantidades mayores de plasma para corregir las anomalías de la coagulación.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En la cirrosis hepática los cambios hemostáticos- que ocurren tienen causas complejas y es muy difícil de terminar cual de todos los factores patogénicos predomi- na en cada caso en particular (18).

En enfermedad hepática un 85% de los pacientes -- tienen al menos una prueba de la coagulación alterada y la severidad de las anomalías de la coagulación de-

penden en gran medida de la extensión del daño hepatocelular (20).

Los pacientes con enfermedad hepática crónica del tipo de la cirrosis tienen propensión a sangrar en diferentes sitios, por ejemplo: epistaxis, púrpuras cutáneas, gingivorragias, menometrorragias, hemorragias gastrointestinales.

La patogénesis de la hemorragia es compleja pues existen una serie de alteraciones, entre ellas: está disminuida la síntesis de los factores de la coagulación, existe una mayor utilización o su producción es anormal, las plaquetas cuali y cuantitativamente pueden ser defectuosas, sustancias anticoagulantes endógenas pueden estar presentes y los sistemas fibrinolíticos del plasma pueden ser anormales (24).

Para un mejor entendimiento de las alteraciones de la coagulación en la enfermedad hepática crónica haremos mención del papel fisiológico que juega el hígado en los mecanismos de coagulación sanguínea y fibrinólisis.

En el hígado se sintetizan los siguientes factores de la coagulación: Fibrinógeno (f. I), Protrombina (F. II), proacelerina o factor lábil (f. V), proconvertina (F. VII), componente tromboplastínico del plasma o factor de Christmas (F. IX), Factor Stuart (f. X); de estos, los factores II, VII, IX y X son dependientes de la síntesis de vitamina K.

El papel de la vitamina K en la síntesis de estos factores está en relación a la producción de cuatro proteínas del plasma llamado complejo protrombina (22). Se ha sugerido que la vitamina K es de algún modo activador de precursores intracelulares proteicos cuyo resultado final es la formación de los factores (24).

Las dos funciones principales del mecanismo de la coagulación sanguínea son la formación de fibrina que al crear un trombo permanente bloquea el flujo sanguíneo a través de los vasos rotos, y la producción de trombina que estabiliza el trombo de plaquetas (24).

La cascada del sistema de la coagulación está medida por dos vías, la extrínseca y la intrínseca, ambas convergen para producir el factor X activado, enzimas +

proteolítica que cataliza la conversión de protrombina en trombina. El factor X activado se une a la superficie de las plaquetas activadas por la vía del factor V-activado y enlaza a la protrombina en presencia de calcio.

La experiencia clínica sugiere que una hemostasia efectiva requiere de la participación tanto de la vía extrínseca como de la intrínseca.

La vía extrínseca de la coagulación es iniciada por contacto de la sangre con tejido lesionado. El principio activo del tejido lesionado: la tromboplastina tisular interacciona con las proteínas del plasma, factor VII y forman un complejo, el cual en la presencia de iones calcio van a activar el factor X (11,24).

La vía intrínseca es iniciada por el contacto de la sangre con una superficie extraña (colágena, piel) y se activa el factor XIII. El factor XIII activado en la presencia de precalicreínas y cininógenos de alto peso molecular activa el factor XI. El factor XI activado en presencia de calcio, separa un péptido del factor IX produciendo factor IX activado. El factor IX activa

do en presencia de lipoproteína de membrana plaquetaria, factor VIII y calcio, convierte proteolíticamente al factor X en la forma activada (11,24).

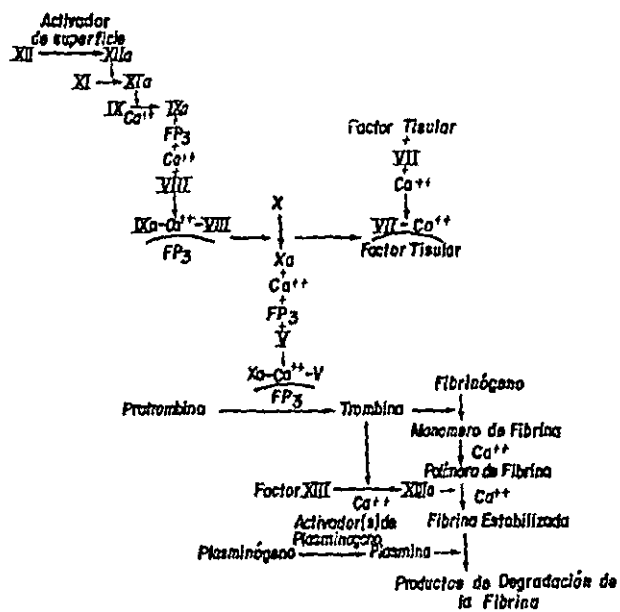
La fibrina se forma a partir del fibrinógeno mediante la acción de la trombina. Fig. No. 1.

Los mecanismos reguladores de la fluidez sanguínea son componentes celulares y humorales. Los componentes celulares son los macrófagos de el sistema retículo endotelial y el hígado, ambos remueven de manera específica los factores de la coagulación activados y la fibrina, sin afectar los factores precursores (no activados) de la coagulación.

El componente humoral consiste en varias proteínas que específicamente inactivan los factores de la coagulación activados. Estas proteínas incluyen la antitrombina III y la alfa 2 macroglobulina. La antitrombina III inactiva la trombina y cada uno de los intermediarios del mecanismo de la coagulación activados, sin incluir al VIIIa y al Va.

Fig. No. 1

CASCADA DE LA COAGULACION



El sistema humoral incluye el mecanismo fibrinolítico para disolver fibrina. Los componentes del sistema fibrinolítico: el plasminógeno, el precursor inactivo de plasmina, el sintetizado es el hígado. La fibrinólisis es producida por acción de la plasmina. El plasminógeno es convertido proteolíticamente a plasmina por un sistema extrínseco en el cual el activador es proporcionado por células endoteliales presentes en la pared del vaso sanguíneo, o por un sistema intrínseco en el cual todos los componentes están presentes en la sangre. El sistema intrínseco de la plasmina es iniciado por el contacto del plasma con una superficie extraña que conduce a la conversión del factor XII a factor XII activado. El factor XII activado, en presencia de cininógeno de alto peso molecular, convierte a la precalicreína en calicreína. Entonces la calicreína convierte al plasminógeno en plasmina (11,23).

En la evaluación de los trastornos de los factores de la coagulación en la enfermedad hepática crónica intervienen una serie de pruebas de laboratorio las cuales nos va a ayudar a determinar el grado de insuficiencia hemostática y tiene valor pronóstico.

EL TIEMPO DE COAGULACION SANGUINEA: Es una prueba que nos permite valorar la función de los factores -

que participan en la vía intrínseca de la coagulación—medido en tubos de vidrio, se encuentra prolongado, solo cuando la deficiencia de estos factores es total, -- existe trombocitopenia, deficiencia del factor VII o del factor estabilizante de fibrina. Es insensible a deficiencias menores de los factores de la coagulación. En tiempo de coagulación anormal puede ser secundario a la presencia de inhibidores intrínsecos o extrínsecos de la coagulación sanguínea, entre estos últimos, la administración terapéutica de heparina es lo más común.

EL TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL: Es el tiempo requerido por el plasma recalcificado para coagular. La prueba es influida por defectos en el sistema intrínseco de la coagulación, está prolongado al haber deficiencia de estos factores, si cualitativamente son anormales o si inhibidores de estos factores están presentes. En trastornos leves de la coagulación el tiempo de trombo-plastina parcial puede ser normal. En cirrosis hepática está moderadamente prolongado.

EL TIEMPO DE PROTROMBINA: Es el tiempo de coagulación de una mezcla de plasma citratado, trombo-plastina tisular y iones calcio, se expresa en segundos y se-

compara con un control normal.

Un tiempo de protrombina puede ser normal con niveles de los factores por abajo del 30% de lo normal .. (23,24).

En enfermedad hepática crónica es un hallazgo común el que se encuentre prolongado y es el reflejo de deficiencias o anomalías cualitativas del factor VII, X, V, protrombina, fibrinógeno, o la presencia de inhibidores de la formación de factor X activado, trombina o fibrina.

Los pacientes con cirrosis hepática, tienen un tiempo de protrombina prolongado, cuando tienen un episodio de hemorragia comparado con los que nunca lo han tenido (24).

EL TIEMPO DE TROMBINA: Es el tiempo de coagulación de una mezcla de plasma citratado y trombina bovina, mide la cantidad de formación de fibrina por el fibrinógeno. El tiempo de trombina puede estar prolongado si la concentración es excesivamente alta o baja .. o si cualitativamente ésta proteína es anormal. Se ha

sugerido que el tiempo de trombina prolongado es el reflejo de la presencia de formas degradadas de fibrinógeno en plasma. Otros experimentos sugieren que puede ser una deficiencia cualitativa o cuantitativa de las propiedades del plasma responsable por la aceleración de la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina. En apoyo de lo anterior se ha notado que las transfusiones de plasma fresco congelado acortan el tiempo de trombina alargado en pacientes cirróticos. En cirrosis hepática el tiempo de trombina se ha encontrado prolongado (15).

PLAQUETAS: Son cuerpos sin núcleo de 2 a 3 micras de diámetro derivados del citoplasma de los megacariocitos en la médula ósea.

A la microscopía electrónica pueden identificarse tres zonas estructurales distintas, cada una de ellas relacionadas con funciones plaquetarias específicas; la zona periférica interviene en la adherencia, el citoplasma en la contracción y la zona de organelos en la secreción (10).

Su función puede estudiarse por observación de la retracción del coágulo. La retracción del coágulo es iniciado por trombina y depende de la presencia en las plaquetas, de una protefna contractil, trombastenina, y actomiosina de la plaqueta la cual es semejante a la actomiosina del músculo. Es un adenosin trifosfatasa. Esta enzima ayuda a proporcionar la energía requerida para la retracción.

Si el recuento plaquetario es menos de 100.000 x mmc., o si las plaquetas cualitativamente son anormales, la retracción del coágulo está disminuida (24).

ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA: La actividad fibrinolítica es medida con gran exactitud por el tiempo de lisis de euglobulinas del plasma. En un plasma normal, cuando coagula por la adición de calcio o trombina, la fibrina formada puede disolverse después de un intervalo de varios días. En cirrosis hepática fibrinólisis puede ocurrir en uno o dos días.

Una rápida fibrinólisis suele observarse después de stress, ejercicio, ansiedad, procedimientos quirúrgicos, etc.

El plasminógeno, precursor de la plasmina, enzima responsable de la fibrinólisis, puede ser activado por la prueba del tubo de varias formas, por ejemplo, por incubación de plasma o de su fracción de euglobulinas, con cloroformo, con estreptoquinasa (producto de ciertos estreptococos hemolíticos), con uroquinasa (enzima proteolítica en la orina) o con partículas de tejido.

En la prueba del tubo, la plasmina puede activarse espontáneamente, sin la participación de activadores extrínsecos. Aunque los coágulos formados de un plasma normal pueden no sufrir lisis por muchos días, aquellos formados de su fracción euglobulina a menudo se disuelven en 6 a 8 horas. (24)

TRASTORNOS DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION DEPENDIENTES DE VITAMINA K EN ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA.

Características de los factores. Ver Tabla No. 1.

La síntesis de los factores II, VII, IX y X se encuentra disminuida en cirrosis hepática (18, 23, 26, 30).

El trastorno más frecuente consiste en la reduc-

Tabla No. 1

**CARACTERISTICAS DE LOS FACTORES
DEPENDIENTES DE VITAMINA 'K'**

factor	célula de origen	herencia	peso molecular	vidamedia biológica	disponibilidad	popel fisiológico
II	HEPATOCITO	AUTOSOMICO RECESIVO	62,000	55-80 hr.	1º PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. 2º CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINA	PRECURSOR DE TROMBINA
VII	HEPATOCITO	AUTOSOMICO	63,000 EN PLASMA 48,000 EN SUERO	3-5½ hr.	1º PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. 2º SUERO. 3º CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINA.	FACTOR VII INTERACCIONA CON FACTOR VISULAR Y CALCIO PARA FORMAR UN COMPLEJO EL CUAL VA A ACTUAR COMO ACTIVADOR DEL FACTOR X EN EL MECANISMO EXTRINSECO DE LA COAGULACION.
IX	HEPATOCITO	RECESIVO LIGADO AL SEXO	50,000	24-31 hr.	1º PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. 2º SUERO. 3º CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINA.	FACTOR IX ES ACTIVADO POR EL FACTOR XI _a VA A REACCIONAR CON FOSFOLIPIDOS, CALCIO Y FACTOR VIII PARA FORMAR UN COMPLEJO EL CUAL VA A ACTUAR COMO UN ACTIVADOR DE EL FACTOR X EN LA VIA INTRINSECA.
X	HEPATOCITO	AUTOSOMICO RECESIVO	86,000	42 hr.	1º PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. 2º SUERO 3º CONCENTRADO DE COMPLEJO DE PROTROMBINA	FACTOR X CUANDO ES ACTIVADO REACCIONA CON CALCIO, FOSFOLIPIDOS Y FACTOR V PARA FORMAR UN ACTIVADOR DE PROTROMBINA.

ción del factor VII, seguido por el factor II, y el X. El factor IX usualmente es el último afectado y en raras ocasiones suele verse deficiencia solo de este factor (14).

Cerca del 80 al 90% de los cirróticos con enfermedad avanzada muestran disminución del factor VII, en -- mas de la mitad de los pacientes con depresión del factor VII su nivel es inferior al 50% de lo normal (9).

La vitamina K es necesaria para la síntesis hepática de los factores de la coagulación, en pacientes con enfermedad hepática crónica, su administración en pequeñas cantidades no ofrece ningún beneficio.

Los pacientes con hemorragia severa no han respondido al tratamiento con vitamina K, probablemente por el daño hepático, el precursor proteico de protrombina no ha carboxilado. La síntesis disminuida o bien una falla en la carboxilación de la proteína, son factores contribuyentes a la coagulopatía en pacientes con moderada a severa enfermedad hepática y la medida de los niveles del antígeno protrombina puede darnos una idea --

de la capacidad de síntesis hepática (8).

En hipertensión portal, independiente del grado, la síntesis de los factores de la coagulación que se producen en el hígado, está disminuida, probablemente porque existe un trastorno en la microcirculación con depósitos de fibrina y falla en la función del sistema-retículo endotelial del hígado (13).

TRASTORNO DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION NO DEPENDIENTES DE VITAMINA K EN ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA.

Características de los factores. Ver tabla No.2.

PROACELERINA (f.V): En la enfermedad hepática -- crónica la alteración mas frecuente probablemente sea la deficiencia en las concentraciones en plasma de proacelerina. Se ha descubierto que es sintetizada en células del parénquima hepático. Su deficiencia es casi invariablemente presente en cirrosis descompensada (23,30).

Se ha considerado que las concentraciones bajas de proacelerina son el resultado de deficiencia en su síntesis, o un aumento en su utilización por una excesiva ac

Tabla No. 2

CARACTERISTICAS DE LOS FACTORES NO DEPENDIENTES DE LA VITAMINA 'K'

factor	célula de origen	herencia	peso molecular	vida media biológica	disponibilidad	papel fisiológico
I	HEPATOCITO	AUTOSOMICO RECESIVO	310,000	3.3-3.6 días	PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO.	PRECURSOR DE FIBRINA
V	HEPATOCITO	AUTOSOMICO RECESIVO	250,000	36 horas	PLASMA FRESCO CONGELADO.	REACCIONA CON FACTOR X ACTIVADO, CALCIO, FOSFOLIPIDOS PARA FORMAR UN COMPLEJO EL CUAL ACTIVA LA PROTROMBINA.
VIII	HIGADO y p CELULA TIPO	RECESIVO LIGADO AL SEXO	100,000-2.6 $\times 10^5$	12 horas	PLASMA FRESCO CONGELADO. CONCENTRADO DE FACTOR VIII	SE COMBINA CON FACTOR IX ACTIVADO, CALCIO, FOSFOLIPIDOS PARA DAR ORIGEN A UN ACTIVADOR DE FACTOR X.
XI	DESCONOCIDO	AUTOSOMICO RECESIVO		40-84 horas	PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. SUERO.	EL FACTOR XI ACTIVADO EN PRESENCIA DE CALCIO CONVIERTE EL FACTOR IX A FACTOR IX ACTIVADO.
XII	DESCONOCIDO	AUTOSOMICO RECESIVO	20,000-140,000	64 horas	PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO. SUERO.	FACTOR XII ES ACTIVADO POR SUPERFICIES DE CONTACTO Y SU FUNCION ES ACTIVAR AL FACTOR XI.
XIII	DESCONOCIDO	AUTOSOMICO RECESIVO	350,000	3-5 días o 11-12 días.	PLASMA FRESCO CONGELADO O ALMACENADO.	CATALIZA EL COAGULO DE FIBRINA POR REACCION CATALITICA ENTRE E-AMINOLISINA Y GLUTAMATO PARA FORMAR UN ENLACE CRUZADO E(GAMMA GLUTAMIL) LISINA.

tividad proteolítica del plasma, observada en enfermedad hepática crónica, porque esta sustancia es rápidamente inactivada por plasmina, sin embargo en situaciones similares, la excesiva actividad fibrinolítica del plasma, no afecta la concentración de proacelerina. La vida media de la proacelerina después de una transfusión es solo de horas (24).

FACTORES XI Y XII: Llamados factores de contacto pueden también estar disminuidos en enfermedad hepática (23,29), pero sus concentraciones no son comúnmente medidas y no son índices sensibles de el grado de daño hepático. En cirrosis hepática avanzada se han encontrado niveles disminuidos de factor XI (30).

También en cirrosis hepática, las concentraciones de kalikreínas y de kininógenos de alto peso molecular se encuentran disminuidas.

La deficiencia del factor XI está en relación con síntomas hemorrágicos que varían de paciente a paciente pero usualmente son leves.

FACTOR XIII: La actividad del factor estabilizante de fibrina frecuentemente se encuentra disminuida en enfermedad hepática y el grado de reducción es proporcional a la severidad del daño hepático. La deficiencia de este factor de enfermedad hepática no se ha podido establecer si es por disminución en su síntesis o a un efecto de la coagulación intravascular diseminada.

En pacientes con cirrosis hepática se han encontrado disminuidos por igual las subunidades a y b del factor XIII (3).

La disminución del factor XIII está en relación a la reducción en la concentración de albúmina sérica, probablemente esto sea un reflejo de la capacidad hepática deficiente en la síntesis de proteínas (23,30).

FACTOR VIII: Se menciona que raramente se encuentra disminuido en enfermedad hepática per sé, aunque en el hígado se sintetizan grandes cantidades de factor VIII, también en sitios extrahepáticos se sintetiza este factor, por lo que valores normales en enfermedad hepática severa pueden reflejar producción extrahepática de este factor (23,30).

FIBRINOGENO (f.I): Esta proteina es sintetizada en el hfgado en las celulas del parénquima hepático. En enfermedad hepática crónica, la hipofibrinogenemia de grado moderado, es ocasional y de mal pronóstico, lo mas frecuente es que las concentraciones sean normales o a veces elevadas.

La hipofibrinogenemia puede resultar de síntesis disminuida de fibrinógeno, del consumo durante coagulación intravascular diseminada (CID), de pérdida masiva de sangre, o por destrucción por actividad fibrinolítica anormal del plasma.

En algunos pacientes cirróticos ha sido observado catabolismo acelerado de fibrinógeno, posiblemente consecuencia de CID, sin embargo se ha visto que bajas dosis de heparina mejoran la sobrevivencia del fibrinógeno (6,17).

En los últimos años se ha incrementado la atención sobre el posible papel de la CID en la patogénesis de la hemorragia en algunos pacientes con enfermedad hepática crónica porque al liberarse en el torrente circulatorio sustancias tromboticas, estas van a inducir la formación lenta de fibrina en toda la vasculatura (4,12).

En los pacientes cirróticos la hemorragia está --
mas en relación a CID como una consecuencia de cambios -
hemodinámicos y endoteliales que al grado de insuficiencia
hepática misma (5).

Lo mas importante en CID es la formación y diseminación
de la trombina dentro de la circulación, luego -
se genera fibrina y el trombo plaquetario, y subsecuentemente
puede producirse hemorragia por el consumo de -
muchos factores de la coagulación (coagulopatía de consumo).
La coagulación intravascular puede iniciar la -
fibrinolisis como un evento secundario.

La patogénesis de la coagulación intravascular -
diseminada permanece obscura, aunque se ha sugerido --
que los hepatocitos necrosados pueden activar los factores
de la coagulación dentro del plasma circulante y que
la depuración defectuosa de factores activados por el -
hígado y el sistema retículo endotelial, combinado con
niveles disminuidos de inhibidores de la coagulación, -
puede incrementar el efecto de estos factores y ocurrir
la CID.

La endotoxemia se ha considerado que juega un papel importante en la coagulación intravascular en enfermedad hepática pues se ha observado que endotoxinas liberadas dentro del torrente circulatorio provenientes del intestino pueden inducir coagulación intravascular en enfermedad hepática. Muchos pacientes con enfermedad hepática tienen concomitantemente septicemia⁽³¹⁾.

PLAQUETAS: En pacientes con hipertensión portal, por cirrosis hepática pueden tener episodios de hemorragia por venas colaterales distendidas que se rompen, especialmente varices esofágicas, y la causa inmediata es la ruptura mecánica de la pared vascular. La hipertensión portal puede producir trombocitopenia que es comunmente vista en cirrosis hepática.

En cirrosis por alcohol, la trombocitopenia, probablemente está en relación directa a la esplenomegalia congestiva secundaria a hipertensión portal. En estudios practicados en pacientes cirróticos la trombocitopenia no parece ser la responsable de la prolongación de hemorragias masivas. La hemorragia es mas bien el resultado de un aumento en la presión portal que da la trombocitopenia.

Otros han atribuido la trombocitopenia, a la esplenomegalia secundaria a cirrosis hepática, por el secuestro de plaquetas dentro del bazo. En apoyo a esto último, la vida media de las plaquetas en pacientes con esplenomegalia congestiva es normal y la proporción de plaquetas que son secuestradas por el bazo, pero que retornan a la circulación por estimulación con epinefrina, está aumentada.

En algunos pacientes con cirrosis de Laenec, la trombocitopenia puede ser debida a deficiencia concomitante de acido fólico, mas que a hipertensión portal, en tales pacientes la trombocitopenia respondió a tratamiento con acido fólico. No está claro si la deficiencia de acido fólico es por ingesta inadecuada en la dieta o a defecto en su metabolismo (24).

La trombocitopenia en cirrosis hepática por alcohol tambien ha sido atribuida a la acción tóxica de este sobre la médula osea. Hay una disminución en la vida media de las plaquetas y no existe una adecuada compensación.

En pacientes con hiperesplenismo y cirrosis hepática, el volumen individual de plaquetas estuvo significativamente por abajo de lo normal. Se ha encontrado que en pacientes con cirrosis por alcohol existe un defecto en la agregación de las plaquetas, y esta es otra de las anomalías que contribuyen a una hemostasia defectuosa en ésta enfermedad (2,28).

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA ANORMAL DEL PLASMA: La fibrinólisis aumentada en cirrosis hepática ha sido bien documentada, aunque sus mecanismos no se han aclarado. La potencialidad del plasma humano para la digestión de fibrina reside en la proteasa del plasma, la plasmina. La plasmina posee amplia especificidad ya que además de la digestión de la fibrina, hidroliza fibrinógeno, proacelerina inactivada, factor VIII y protrombina, digiere además gamma globulinas, hormona adrenocorticotrópica, glucagon y somatotropina. La plasmina también convierte el primer componente del complemento en sus formas activas C1 o C1 esterasa; libera cininas biológicamente activas, de sus precursores en plasma,

En sujetos normales, la plasmina en sangre, se --

encuentra en forma de su precursor, el plasminógeno, el cual es sintetizado en el hígado. En cirrosis hepática la concentración de plasminógeno están por abajo de lo normal.

En enfermedad hepática los títulos de alfa 2 antiplasmina, el principal inactivador de plasmina, está disminuido; normalmente el plasma posee alta actividad inhibitoria de plasmina a través de este inactivador, el cual inhibe las acciones del factor XI activado, kallikreinas del plasma, trombina y un fragmento enzimático-activado de el factor XII o de Hageman llamado FIIh.

Las concentraciones de otros inhibidores de plasmina como la alfa 2 macroglobulinas y alfa 1 antitripsina, en enfermedad hepática están elevadas, mientras que la concentración de antitrombina III puede estar normal o disminuida.

También se ha demostrado que una rápida fibrinólisis inducida por CID está en relación con una disminución de alfa 2 antiplasmina en pacientes cirróticos⁽¹⁷⁾ el cual probablemente es neutralizado por la acción inhibitoria de la primer plasmina que formó.

También se ha demostrado que el hígado del cirrótico es rico en un activador de plasminógeno, de esta forma se formará mas plasmina que al entrar al torrente circulatorio puede contribuir a la actividad fibrinolítica anormal del plasma. Esto es apoyado por la observación de una respuesta fibrinolítica aumentada despues de la administración de ácido nicotínico. También se ha observado depuración retardada del activador de plasminógeno en pacientes con cirrosis hepática y se ha postulado que esta es la causa de la actividad fibrinolítica aumentada.

En pacientes cirróticos aparentemente existe una disminución en la frecuencia de embolismo pulmonar, probablemente por un incremento en la actividad fibrinolítica.

En pacientes con cirrosis hepática se encontró -- que el tiempo de lisis de euglobulinas se encuentra disminuida y es el reflejo de la actividad fibrinolítica anormal del plasma.

Los pacientes con cirrosis hepática tiene como -- principal causa de muerte la hemorragia por ruptura de

varices esofágicas. Esta complicación es de difícil manejo dado que los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática tienen, como se ha explicado previamente, trastornos en la hemostasia que pueden estar implicados en la hemorragia gastro intestinal ⁽¹⁾, y que impiden la formación de un coágulo de buenas características que contribuyan a la detección de la hemorragia. Por lo anterior se ha recomendado el uso de sangre fresca total (de menos de 24 horas de extracción), para proporcionar los factores de coagulación al enfermo. En nuestro país la sangre fresca total es difícil de obtener por las características de organización de los bancos de sangre y además porque se considera de mayor utilidad fraccionar la sangre inmediatamente después de obtenerla y el plasma fresco congelado conserva la mayor parte de los factores de la coagulación en forma adecuada, excepto las plaquetas. Por lo que se considera que en los pacientes con trastornos de la coagulación y hemorragia por varices esofágicas podrían ser beneficiados si se les administra plasma fresco congelado como parte de su manejo.

OBJETIVO

VALORAR LA ADMINISTRACION DEL PLASMA FRESCO
CONGELADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CI-
RROTICOS CON HEMORRAGIA DEL APARATO DIGES-
TIVO ALTO POR RUPTURA DE VARICES ESOFAGI-
CAS .

H.E.C.M.R .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con cirrosis hepática y hemorragia por ruptura de varices esofágicas, frecuentemente presentan trastornos de la coagulación que obstaculizan el cese espontáneo de la hemorragia, lo que dificulta su tratamiento y agrava su pronóstico.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La administración de plasma fresco congelado a --
pacientes con hemorragia por ruptura de varices esofági-
cas y trastornos de la coagulación puede contribuir al-
cese de la hemorragia, o evitar la repetición de la mis-
ma y por lo tanto mejorar su pronóstico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Fueron incluidos en el presente estudio los pacientes a quienes se les hizo el diagnóstico de hemorragia del aparato digestivo alto por ruptura de varices esofágicas secundaria a hipertensión portal por cirrosis hepática y con trastornos de la coagulación.

MATERIAL Y METODOS

De un total de 10 pacientes, se dividieron en 2 - grupos, uno testigo (6 pacientes) y otro problema (4 pa- cientes), escogidos al azar mediante números aleatorios, a cada uno de los pacientes se les realizó historia clí- nica completa, estudio endoscópico en las primeras horas de ingreso para demostrar hemorragia por varices esofá- gicas y exámenes de laboratorio con las siguientes prue- bas de coagulación: tiempo de tromboplastina parcial, - tiempo de protrombina, tiempo de trombina, plaquetas y-

lisis de euglobulinas. Al demostrarse ruptura de varices esofágicas y trastornos de la coagulación con datos clínicos de laboratorio y de ser posible histopatológicos, compatibles con cirrosis hepática, se inició la administración de plasma fresco congelado a razón de 300 cc durante 30 minutos cada 12 horas al grupo problema. El grupo testigo en lugar de plasma recibió solución glucosada al 5% en la misma cantidad. Todos los pacientes recibieron el tratamiento habitual a base de paquete globular, terapia sustitutiva en caso de fibrinólisis o trombocitopenia, sonda de Segstaken-Blaskomere y medidas antiamonio en caso necesario. El plasma fresco congelado se administró hasta 48 horas después de que no existían datos clínicos o endoscópicos de hemorragia del aparato digestivo alto. Las pruebas de coagulación se repitieron al término de 48 horas de haberse iniciado la administración de plasma o solución glucosada.

No se incluyeron en el estudio los pacientes que por su hemorragia se encontraban en estado de choque, con enfermedades graves asociadas como insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, enfermedad

renal con insuficiencia avanzada y coma de cualquier --
otro origen.

Se registró en una hoja diseñada para este efecto, el tiempo que duró el paciente con hemorragia activa, - la cantidad de sangre y plasma administrados, datos de encefalopatía hepática presentes o ausentes, recurrencia o no de hemorragia, etc.

Los resultados se compararon mediante métodos estadísticos (T de students).

R E S U L T A D O S

En el presente estudio participaron 10 pacientes-ingresados al departamento Clínico de Gastroenterología, con el diagnóstico de cirrosis hepática y hemorragia -- del aparato digestivo alto por ruptura de varices esofá-gicas.

Se dividieron en dos grupos escogidos al azar mediante números aleatorios, uno problema de 4 pacientes, (3 mujeres y 1 hombre), con una media de edad de 54.5 - años y rango de 37-68 años y otro testigo de 6 pacientes

(4 hombres y 2 mujeres), con una media de edad de 53.8-años y un rango de 36.67 años.

La etiología de la cirrosis en el grupo tratado con plasma fue de: alcohol en 2 pacientes, hepatitis en 1 y criptogénica en 1. En el grupo testigo fue de: alcohol en 5 pacientes y hepatitis en 1 (Ver tabla No.3).

Con respecto a las unidades de sangre administradas, sus medias fueron similares: en el grupo problema fue de 3.75 y en el grupo control fue de 3.66 (Ver tabla No. 4).

La lisis de euglobulinas: En el grupo control, en los 6 pacientes, a su ingreso fue mas de 120 minutos y 48 horas despues solo en 1 fue menos de 120 minutos, el resto no se modificó. En el grupo problema, en los 4 pacientes, a su ingreso y 48 horas despues fue mas de 120 minutos. (Ver tablas Nos. 5 y 6).

El tiempo de trombina: Las medias fueron similares; en el grupo control a su ingreso fue de 24.43 y 48 horas despues fue de 25.36. En el grupo problema a su ingreso fue de 21.3 seg. y 48 horas despues fue de 20.3

TABLA No. 3

ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS

	CON PLASMA	SIN PLASMA
Alcohol	2	5
Hepatitis	1	1
Criptogenica	1	

H.E.C.M.R.

TABLA No. 4

UNIDADES DE SANGRE ADMINISTRADAS
(Paquete Globular)

CON PLASMA	SIN PLASMA
2	2
4	3
2 + 4 U Sangre total	5
3	4
	2
$\bar{X} = 3.75$	6
	$\bar{X} = 3.66$

TABLA No. 5

P L A C E B O

LISIS DE EUGLOBULINAS

	A SU INGRESO	48 HS. DESPUES
Mas de 120 min.	6 pacientes	5 pacientes
Menos de 120 min.	0 pacientes	1 paciente

H.E.C.M.R.

TABLA No. 6

P L A S M A

LISIS DE EUGLOBULINAS
(min.)

	A SU INGRESO	48 HS. DESPUES
Mas de 120 min.	4 pacientes	4 pacientes
Menos de 120 min.	0 pacientes	0 pacientes

H.E.C.M.R.

seg. (Ver tablas Nos. 7 y 8).

Las plaquetas: En el grupo control, la media a su ingreso fue de 149.000 y 48 horas despues fue de --- 210.000; los valores mejoraron, estadfsticamente no hubo diferencia significativa con P mayor de 0.05. En el grupo problema, la media a su ingreso fue de 88.230 y 48 horas despues bajó a 55.250 (Ver tablas Nos. 9 y 10).

El tiempo de tromboplastina parcial: En el grupo testigo las medias fueron similares; a su ingreso fue de 47.4 seg. y 48 horas despues fue de 43.9 seg. En el grupo problema mejoraron las medias; a su ingreso fue de 52.47 seg y 48 horas despues de 40.57 seg., pero la diferencia no fue estadfsticamente significativa, P -- fue mayor de 0.05 (Ver tablas Nos. 11 y 12).

El tiempo de protrombina: En el grupo control, la media a su ingreso fue de 59% y 48 horas despues fue de 48.5%. En el grupo problema, mejoraron las medias; a su ingreso fue de 44% y 48 horas despues fue 64.3%, pero las diferencias no fueron estadfsticamente significativas P mayor de 0.05. (Ver tablas Nos. 13 y 14)

TABLA No. 7

P L A C E B O
TIEMPO DE TROMBINA
(seg.)

A SU INGRESO	48 HORAS DESPUES
21.3	25.3
23.2	19.7
24.4	3-.0
18.1	21.8
23.0	25.6
36.6	29.7
$\bar{X} = 24.43$	$\bar{X} = 25.35$
P mayor de 0.05	

H.E.C.M.R.

TABLA No. 8

P L A S M A
TIEMPO DE TROMBINA
(Seg.)

A SU INGRESO	48 HORAS DESPUES
24.3	18.3
21.0	22.9
24.3	22.3
15.6	17.7
$\bar{X} = 21.3$	$\bar{X} = 20.3$
P mayor de 0.05	

H.E.C.M.R.

TABLA No. 9

P L A C E B O
 PLAQUETAS (xmmc)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
175.000		338.000
360.000		576.000
99.000		105.000
85.500		92.000
50.000		44.500
125.000		109.000
\bar{X} = 149.000	P mayor de 0.05	\bar{X} = 210.000

H.E.C.M.R.

TABLA No. 10

P L A S M A
 PLAQUETAS (xmmc)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
77.000		64.000
110.000		58.000
91.500		38.000
75.000		61.000
\bar{X} = 88.250	P mayor de 0.05	\bar{X} = 55.250

TABLA No. 11

P L A C E B O

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

(seg.)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
46.1		52.4
64.4		52.4
54.1		58.2
32.4		34.1
57.0		34.9
30.6		31.6
$\bar{X} = 47.4$	P mayor de 0.05	$\bar{X} = 43.9$

H.E.C.M.R.

TABLA No. 12

P L A S M A

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

(seg.)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
38.1		47.7
63.1		35.0
60.4		44.0
48.3		38.6
$\bar{X} = 52.47$	P mayor de 0.05	$\bar{X} = 40.57$

H.E.C.M.R.

TABLA No. 13

P L A C E B O

TIEMPO DE PROTROMBINA

(Valor %)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
62		85
33		33
74		50
73		31
78		59
34		33.5
X = 59	P mayor de 0.05	X = 48.5

H.E.C.M.R.

TABLA No. 14

P L A S M A

TIEMPO DE PROTROMBINA

(Valor %)

A SU INGRESO		48 HORAS DESPUES
33		44.5
51		62
41		100
51		52
X = 44	P mayor de 0.05	X = 64.3

H.E.C.M.R.

El tiempo de hemorragia activa en el grupo problema fue menor, con una media de 32.25 horas, que en el grupo control, cuya media fue de 44 horas. No hubo diferencia estadística significativa. (Ver tabla No. 15).

La mortalidad en el grupo problema fue de 1 paciente (25%). La causa fue abdomen agudo. No se hizo autopsia. En grupo problema falleció 1 paciente ----- (16.6%). La causa fue choque hipovolémico, por hemorragia recurrente.

Recurrencia de la hemorragia en el grupo testigo fue en 5 (83.3%) y en el grupo control fue en 1 (25%).

Encefalopatía hepática se presentó en 2 pacientes en el grupo testigo y no se observó en ninguno del grupo problema.

TABLA No. 15

TIEMPO DE HEMORRAGIA ACTIVA
(horas)

CON PLASMA	SIN PLASMA
30	48
15	72
48	48
36	24
	24
	48
	44
$\bar{X} = 32.25$	$\bar{X} =$

H.E.C.M.R.

TABLA No. 16

CON PLASMA	SIN PLASMA	TOTAL PAC.	MORTALIDAD	PORCENTAJE	CAUSA
4	5		1	25	Abdomen agudo
			1	16.55	Choque hipovolémico

H.E.C.M.R.

TABLA No. 15

TIEMPO DE HEMORRAGIA ACTIVA
(Horas)

<u>CON PLASMA</u>	<u>SIN PLASMA</u>
30	48
15	72
48	48
36	24
	24
	48
X = 32.25	X = 44

H.E.C.M.R.

TABLA No. 16

	<u>TOTAL</u>	<u>MORTALI</u>	<u>PORCEN-</u>	<u>C A U S A</u>
	<u>PAC.</u>	<u>DAD</u>	<u>TAJE</u>	
Con plasma	4	1	25 %	Abdomen agudo
Sin plasma	6	1	16.6%	Choque hipovo- lemico

H.E.C.M.R.

D I S C U S I O N

Desde hace 20 años se ha establecido la utilidad del plasma fresco congelado en la corrección de las anomalías de la coagulación en pacientes con enfermedad hepática crónica. Mannucci F. y col. mostraron que la combinación del plasma fresco congelado y concentrado de complejo protrombina corrigen la coagulación anormal en enfermedad hepática crónica, se requieren cantidades mayores si se utiliza plasma solo, ellos uti

lizaron una dosis de plasma fresco congelado a razón de 12 ml. x kg. de peso corporal en infusión IV continúa durante 45 a 60 minutos (16). Spector y col. mostraron que grandes volúmenes de plasma fresco congelado son necesarios para mejorar el tiempo de protrombina en pacientes con enfermedad hepática y que frecuentes unidades adicionales de plasma son necesarios para mantener esta mejora. (26) Schmidt P.M. refiere que en pacientes con hemorragia, la severidad de los defectos hemostáticos es influenciada no solo por el número y función de las plaquetas, sino que también por una disminución en varios de los factores de la coagulación sintetizados por el hígado (25). Ragni y col. observó que fenómenos hemorrágicos estaban presentes en un 70%, incluyendo hemorragia gastrointestinal, hematomas, epistaxis, en pacientes cirróticos con pruebas de coagulación como el tiempo de trombina, protrombina y tromboplastina parcial prolongados (21).

Como se ha mencionado previamente, los pacientes con hemorragia y con deficiencia de los factores de la coagulación, las cantidades de plasma que se necesitan para la corrección de estos factores, y contribuir así

a la detención de la hemorragia, son grandes y las transfusiones deben de ser frecuentes, dado que algunos factores, particularmente el factor VII, desaparecen rápidamente de la circulación. Se ha considerado que 200 ml. de plasma cada 4 horas son cantidades pequeñas (24).

En el presente estudio se valoró la utilidad del plasma fresco congelado en pacientes cirróticos con hemorragia del aparato digestivo por ruptura de varices esofágicas y los resultados nos mostraron que la lisis de euglobulinas no se modificó después de la administración de plasma, lo que va de acuerdo con otros autores; Spector y col. observaron que la actividad fibrinolítica en pacientes con enfermedad hepática del tipo de la cirrosis no se afecta al recibir plasma fresco congelado (27).

El tiempo de trombina no se modificó después de la administración de plasma, lo que difiere de el estudio de Spector y col., los que mostraron que la administración de plasma fresco congelado acortan el tiempo de trombina anormalmente prolongado en pacientes cirróticos (27).

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El recuento de plaquetas no mejoró despues de la administración de plasma, como era de esperarse, pues el plasma fresco congelado administrado carece de plaquetas.

El tiempo de protrombina mejoró despues de la administración de plasma fresco congelado ya que este proporciona adecuadas concentraciones de los factores dependientes de vitamina K, sin embargo estadísticamente no hubo diferencias significativas. Otros estudios como el de Gazard B.G. y col. mostraron que el tiempo de protrombina corrigió parcialmente despues de la administración de plasma fresco congelado, ellos utilizaron 600 ml. de plasma administrados durante 30 a 60 minutos, seguido de 300 ml., 6 horas despues ⁽¹⁰⁾. Mannucci y col. encontraron incrementos moderados de los factores dependientes de vitamina K despues de la administración de plasma fresco congelado ⁽¹⁰⁾.

El tiempo de tromboplastina parcial tambien mejoró despues de la administración de plasma fresco congelado, probablemente en relación a aumento en las concentraciones de factor V y X, y a un posible incremento en

la actividad del factor IX (componente tromboplastínico del plasma) (27), estadísticamente tampoco hubo diferencia significativa.

La mortalidad fue similar en ambos grupos sin embargo no se tienen datos de mortalidad en otros estudios para comparar resultados, ya que el plasma fresco congelado se ha utilizado en pacientes con enfermedad hepática crónica con anomalías de la coagulación sin datos de hemorragia activa.

Por lo previamente mencionado no es posible comparar el tiempo de hemorragia activa, que fue menor en el grupo tratado con plasma y que puede estar en relación con mejoría de las anomalías de la coagulación presentes, sin embargo esta diferencia de tiempo no fue estadísticamente significativa.

La baja recurrencia de hemorragia en el grupo problema pudiera estar en relación a mejoría de las anomalías de la coagulación, presentes o a algún factor que se desconoce. Son necesarios otros estudios para aclarar este hallazgo.

51.

No se observó encefalopatía hepática en el grupo problema, probablemente porque los factores desencadenantes se resolvieron pronto, y esto pudiera estar en relación con el tiempo de hemorragia activa que fue menor en este grupo.

CONCLUSIONES

- 1.- En este estudio la administración de plasma fresco congelado en pacientes cirróticos con hemorragia del aparato digestivo alto por ruptura de varices esofágicas no demostró ser superior a placebo.
- 2.- Probablemente se requiera mayor cantidad de plasma fresco congelado para corregir las anomalías -

de la coagulación en pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal, lo que pudiera lograr mejorar la sobrevida.

- 3.- Se requiere, de acuerdo a estos resultados preliminares, continuar el estudio administrando cantidades mayores de plasma.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Audhu, B., Doffoel, M.: Importance of disorders of primary hemostasis the occurrence of upper digestive hemorrhage in cirrhosis. *Ann. Gastroenterol Hepatol.* 1984, 28: 177-82.
- 2.- Ballard, H.S., and Marcus, A.J.: Platelet aggregation in portal cirrhosis. *Arch. Intern. Med.* 1976, 136: 316-19.
- 3.- Ballerini, G., Guerra, S.: A contribution to the pathology of acquired plasma factor XIII deficiency *Semin. Thromb. Hemost.* 1985, 11: 357-61.
- 4.- Bergstrom, K., et al.: Studies on the plasma fibrinolytic in a case of liver cirrhosis. *Acta Med. Scand.* 1960, 168: 291-305.
- 5.- Bertaglia, E., Belmonte, P.: Bleeding in cirrhosis patients: A precipitating factor due to intravascular coagulation or to hepatic failure. *Haemostasis* 1983, 13: 328-34..
- 6.- Coleman, M., et al.: Fibrinogen survival in cirrhosis: Improvement by "low dose" heparin. *Ann Intern. Med.* 1975 83: 79-81.
- 7.- Cordova, C., Musca, A.: Improvement of some blood coagulation factors in cirrhotic patients treated with low doses of heparin. *Scand J. Haematol.* 1982. Sept.; 29: 235-40.
- 8.- Corrigan, J. J., Jetter, M.: Prothrombin antigen and coagulant activity in patients with liver disease. *JAMA.* 1982, 248: 1736-9.
- 9.- Galambos, J.T., *Cirrosis Hepática. Edición Española*, Ed. Doyma Barcelo, España. 1982.
- 10.- Gazzard, B.G., Henderson, J.M.: The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy. *Gut*, 1975, 16: 621-25.

- 11.- Harrison's.: Principles of internal medicine. Bleeding: 55, Tenth edition. Copyrights by Mc Graw-Hill Book Company Japan, 1983, 292-98.
- 12.- Johansson, S.-A.: Studies on blood coagulation factors in a case of liver cirrhosis; remission of the hemorrhagic tendency on treatment with heparin. Acta Med Scand. 1964, 175: 177-83.
- 13.- Klingemann, H.G.: Blood coagulation disorders in liver cirrhosis in relation to the grade of portal hypertension. Fortschr Med 1980, 98: 1561-66.
- 14.- Lee, S. et al.: Factor IX deficiency in liver disease. JAMA 1972, 221: 1410-1412.
- 15.- Lurie, B., Creter, D.: Coagulation studies for severe liver disease detection in a gastroenterologic department. Digestion 1981, 21: 244 -7
- 16.- Munnicci, P.M.: Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates The Lancet 1976, 11:542-545.
- 17.- Morongiu, F., Mamusa.: Alpha 2 antiplasmin and disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. Thromb. Res. 1985, 37: 287-94.
- 18.- Neidhardt, B., Schricker, K.T.: Disorders of hemostasis in liver cirrhosis. Fortschr Med, 1982, 100: 836-40.
- 19.- Orlando, M., Casalbore, P.: Factor VII in liver cirrhosis. Haemostasis 1982, 11: 73-8.
- 20.- Panduro, A.: Protrombina y su precursor biosintetico en la cirrosis experimental de la rata. Tesis doctoral. Centro de Estudios Avanzados, Instituto Politecnico Nacional. 1981.
- 21.- Ragni, M.V., Lewis, J.H.: Bleeding and coagulation abnormalities in alcoholic cirrhotic liver disease. Alcoholism (NY) 1982, 6:267-74.

- 22.- Rock, W.A. Jr.: Laboratory assessment of coagulation disorders in liver disease. Clin. Lab. Med. 1984, 4: 419-42.
- 23.- Roberts, R.H., Cedrebaum, A.I.: The liver and blood coagulation. Physiology and Pathology. Gastroenterology 1972, 63: 297-320.
- 24.- Schiff, L.: Diseases of the liver. Disordered hemostasis in hepatic disease: 7, Fifth Edition 1982, 237-57, J.B. Lippincott Company. Philadelphia Toronto.
- 25.- Schmidt, P.M.: Hematologic anomalies in alcoholic cirrhosis. Schweiz. Med. Wochenschr. 1983, 113: 1025-30.
- 26.- Spector, I., and Corn, M.: Laboratory test of hemostasis; the relation to hemorrhage in liver disease. Arch. Intern. Med. 1967, 119: 577-582.
- 27.- Spector, I., et al.: Effect of plasma transfusions on the prothrombin time and clotting factors in liver disease. N. Engl. J. Med. 1966, 19:1032-37.
- 28.- Thomas, D.P., et al.: Platelet aggregation in patients with laen nec's cirrhosis of the liver. N. Engl. J. Med. 1967, 276:1344-48.
- 29.- Walker, I.R., et al.: Factors XI and XII are low in subjects with liver disease. Dig. Dis. Sci. 1983, 28: 967=70.
- 30.- Walls, W.D., and Losowsky, M.S.: The hemostatic defects of liver disease. Gastroenterology 1971. 60:108-117.
- 31.- Wardle, E.N.: Fibrinogen in liver disease. Arch. Surg. 1974, 109:741-746.