

Alteraciones electroforéticas del fibrinógeno en la cirrosis hepática

GUILLERMO RUIZ-REYES,
HÉCTOR LABASTIDA-MUÑOZ,
GUILLERMO JOSÉ RUIZ-ARGÜELLES,
MERCEDES SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ y
NORMA LANDERO DE RUIZ

Quince de treinta y nueve cirróticos descompensados y dos pacientes con hepatitis viral muy grave exhibieron una anomalía anódica del fibrinógeno en el estudio inmunolectroforético e inmunolectrocataforético. Se plantean las implicaciones pronósticas y terapéuticas del hallazgo de este fibrinógeno anormal, el cual, por ser indistinguibles su movilidad electroforética y otras características de las del de origen fetal, ha sido denominado fibrinógeno fetaloides.

Las enfermedades hepáticas se asocian, con frecuencia, a anomalías de la coagulación, que a su vez pueden ocasionar hemorragias. Para explicar la patogenia del sangrado en las hepatopatías se han invocado diferentes mecanismos, como deficiencias cuantitativas y funcionales de algunos factores de la coagulación, incremento de su consumo, hiperfibrinólisis, trombocitopenia o combi-

Trabajo presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 23 de abril de 1980.

Recibido: 23 de abril de 1980.

Aceptado: 8 de septiembre de 1980.

Guillermo Ruiz-Reyes. Académico numerario. Laboratorios Clínicos de Puebla.

Héctor Labastida-Muñoz. Académico numerario. Hospital Universitario. Puebla, Pue.

Guillermo José Ruiz-Argüelles. Instituto Nacional de la Nutrición.

Mercedes Sánchez-Fernández y Norma Landero de Ruiz. Laboratorios Clínicos de Puebla.

nación de las anomalías anteriores.¹

Soria y col.² demostraron, por primera vez, disfibrinogenemia adquirida en un enfermo con hepatitis. De entonces a la fecha ha cobrado apoyo esta patogenia;³⁻¹⁰ al parecer, el defecto altera la agregación de los monómeros de la fibrina.^{3,7,8} Bioquímicamente la disfunción del fibrinógeno se ha atribuido a mayor contenido de ácido siálico, azúcares neutros y hexosaminas,^{3,9} así como menor tasa de D-galactosa, en la molécula del fibrinógeno.³

Ya que en algunas disfibrinogenemias hereditarias se observan anomalías de la movilidad electroforética del fibrinógeno,¹¹ se investigó si en las adquiridas por quienes padecen cirrosis hepática se producían también dichas alteraciones.

Material y métodos

Cincuenta y cuatro pacientes consecutivos con cirrosis hepática fueron estudiados en forma prospectiva; 49 padecían la forma alcohólica del padecimiento y el resto, la no alcohólica. En el momento del estudio 39 se encontraban en la fase des-

compensada de la enfermedad.

El diagnóstico de descompensación se estableció por la existencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) anomalías graves o moderadas en las pruebas de función hepática; 2) ascitis y esplenomegalia, y 3) historia de sangrado gastrointestinal.

Se estudiaron además 50 personas normales, 132 pacientes con enfermedades no hepáticas y 39 enfermos con hepatitis viral aguda. En todos ellos se efectuaron las siguientes pruebas de función hepática: bilirrubinas, transaminasas oxaloacética y pirúvica, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasa, colesterol total y esterificado, proteínas totales y sus fracciones electroforéticas e investigación de antígeno Australia. En 15 casos, el diagnóstico se comprobó con el estudio histopatológico de la biopsia hepática.

Se practicaron además pruebas rutinarias de tendencia hemorrágica, que incluyeron cuenta de plaquetas y determinación de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y trombina. Se investigaron productos de la degradación del fibrinógeno mediante inmunolectroforesis cruzada¹² y con la técnica de Ferreyra y Murat;¹³ la medición del fibrinógeno se hizo utilizando precipitación con calor¹⁴ y coagulación con trombina.¹⁵ La movilidad electroforética del fibrinógeno plasmático se estudió utilizando la técnica convencional de Scheidegger,¹⁶ así como la de inmunolectrocatforesis (IECF).¹⁷ Con esta última técnica, el fibrinógeno, separado de otras proteínas del plasma por electroforesis en agar, se identifica inmunológicamente aplicando en la superficie del gel, tiras de acetato de celulosa impregnadas con suero de conejo inmunizado contra fibrinógeno humano.

Los resultados de las pruebas fueron analizados en términos de dos variables: descompensación y existencia de anomalías electroforéticas del fibrinógeno. También fueron analizados estadísticamente dos datos clínicos: el número de episodios de sangrado gastrointestinal y la presencia de hipertensión porta. El diagnóstico de esta última se estableció cuando existían ascitis, esplenomegalia congestiva o sangrado consecutivo a gastritis congestiva, várices esofágicas, rotas o no o hemorroides internas. Las diferencias se evaluaron con las pruebas "t" de Student y de X^2 para las pruebas cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

Resultados

No se encontraron anomalías de la movilidad electroforética del fibrinógeno en los sujetos normales ni en los enfermos con padecimientos no hepáticos. En dos pacientes con hepatitis viral aguda, que sufrían formas muy graves de la enfermedad, se encontró una anomalía electroforética del fibrinógeno, de tipo anódico, que desapareció dos días después de que las manifestaciones clínicas habían mejorado.

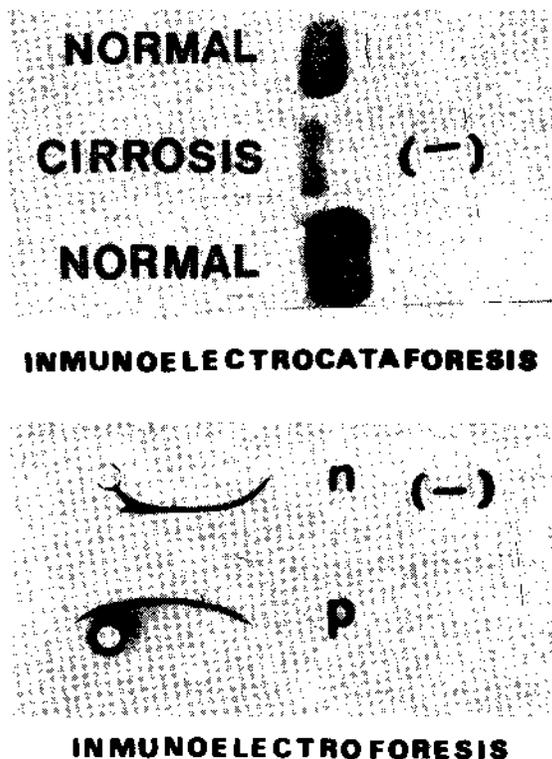


Fig. 1. En la parte superior se compara el tipo anódico de movilidad del fibrinógeno plasmático observado en algunos cirróticos, con el de dos normales. En la parte baja se muestra el mismo resultado, usando inmunolectroforesis convencional. n = normal; p = paciente con la anomalía.

Los cirróticos compensados no mostraron ninguna alteración de la movilidad del fibrinógeno. Pero entre los descompensados se encontró, en 15 de 39, una anomalía anódica del fibrinógeno (fig. 1). La diferencia entre ambos grupos es muy significativa ($p < 0.001$). Utilizando la técnica convencional de inmunolectroforesis, la anomalía se encontró únicamente en diez casos. La diferencia entre ambos métodos es también significativa ($p < 0.05$) y demuestra mayor sensibilidad de la inmunolectrocatforesis para registrar estas alteraciones. En inmunodifusión, el fibrinógeno anódico mostró una línea de identidad completa con el fibrinógeno normal.

El análisis estadístico de los índices cualitativos y de las pruebas de laboratorio, reveló las diferencias siguientes: la frecuencia de sangrado en la cirrosis compensada fue de 12 por ciento, en tanto que en la descompensada fue de 51 por ciento ($p < 0.01$). En 64 por ciento de los pacientes cirróticos con alteración electroforética se encontraron productos de degradación del fibrinógeno y en los pacientes sin alteración electroforética del mismo, la frecuencia fue de 38 por ciento.

De las variables cuantitativas, los tiempos de trombina fueron significativamente más bajos en

las formas compensadas de cirrosis, independientemente de la existencia o no de anomalías electroforéticas del fibrinógeno (AEF).

La concentración del fibrinógeno y la cuenta de plaquetas fueron significativamente más bajas en los enfermos de cirrosis con AEF que entre los que no la presentaron, independientemente de que se hallaran o no compensados.

Comentarios

Diversos estudios acerca de la disfibrinogenemia que adquieren algunos enfermos con hepatopatías, sugieren la existencia de una polimerización anormal de los monómeros de la fibrina;^{3,7,8} en algunas investigaciones se afirma que la disfunción es secundaria a síntesis anormal del fibrinógeno.^{7,18,19} Sin embargo, no existe evidencia actual que permita afirmar que el fibrinógeno anormal en la enfermedad hepática, se deba a síntesis anormal de esta proteína.

En el presente estudio se encontró que 38 por ciento de los cirróticos descompensados poseen un fibrinógeno con movilidad electroforética anormalmente anódica. La anomalía sólo se encontró en los descompensados y guarda relación con el deterioro de las pruebas de función hepática.

En los pacientes con AEF que fueron estudiados después de registrada la anomalía, esta persistió. Desgraciadamente, la mayoría murieron o abandonaron el hospital, por lo que no fue posible averiguar si la alteración desaparecía cuando mejoraban. Sin embargo, como ya fue mencionado, en dos pacientes afectados de formas muy graves de hepatitis, la AEF desapareció cuando se recuperaron.

Debe mencionarse que la AEF, identificada en 15 cirróticos por medio de inmunoelectroforesis, sólo pudo ratificarse en diez casos cuando se utilizó inmunoelectroforesis convencional.¹⁰ Estas diferencias parecen ser sólo metodológicas y pueden explicar porqué otros investigadores²⁰ no las han encontrado.

En otra investigación efectuada por los autores, aplicando la inmunoelectroforesis al estudio de sangre del cordón umbilical de 516 recién nacidos, se demostraron anomalías electroforéticas transitorias anódicas y catódicas, en 26 muestras (5.3%). Las anódicas son indistinguibles de las observadas en cirróticos y permiten especular sobre la posibilidad de que ocurra una involución o desdiferenciación de la fisiología celular en los estados avanzados de la cirrosis, y que esta ocasión la aparición de un fibrinógeno diferente, con características fetales. En efecto, este fenómeno puede semejar a la aparición de fetoproteína alfa I en algunos padecimientos malignos o inflamatorios del hígado, como el hepatocarcinoma primario o la hepatitis crónica activa.^{21,22} El ácido siálico, cuyo contenido en el fibrinógeno de las enfermedades crónicas del hígado es alto, se en-

cuentra también elevado en el fibrinógeno fetal.¹⁰

Las características de inmunodifusión e inmunoelectroforesis del fibrinógeno anormal, encontrado en este estudio, son similares a las informadas por Gralnick y col.²³ en cuatro de siete pacientes con hepatoma. En estos casos también se demostró incremento del contenido del ácido siálico del fibrinógeno. Por la semejanza que existe entre ambas proteínas, los autores sugieren que la disfibrinogenemia del hepatoma pueda estar relacionada con la presencia de una forma "fetal" del fibrinógeno, y proponen designarlo "disfibrinógeno asociado a hepatoma". Considerando que las anomalías del fibrinógeno en el hepatoma son comunes a las de los cirróticos y al fibrinógeno fetal, parece más apropiado utilizar el término de *fibrinógeno fetaloides* para designarlo.

La información obtenida del presente estudio sugiere que la aparición de AEF está relacionada con los estados avanzados de la cirrosis hepática y, muy posiblemente, con la descompensación del padecimiento. Se requieren estudios adicionales que lo confirmen y establezcan si la presencia de *fibrinógeno fetaloides* puede ser utilizada como criterio para rechazar la cirugía derivativa en los pacientes cirróticos y como factor de pronóstico en el curso de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Roberts, H. R. y Cederbaum, A. I.: *The liver and blood coagulation: physiology and pathology*. Gastroenterology 63:297, 1972.
2. Soria, J.; Coupier, J. y Samana, M.: *Dysfibrinogenemia without bleeding tendency with abnormal polymerization of fibrin monomers in a case of severe hepatitis*. (Res.) XII Congress International Soc. of Hematology. Nueva York. 1968.
3. Von Felten, A.; Straub, P. W. y Frick, P. G.: *Dysfibrinogenemia in a patient with primary hepatoma. First observation of an acquired abnormality of fibrin monomer aggregation*. New Engl. J. Med. 280:405, 1969.
4. Soria, J.; Soria, C. y Samana, M.: *Dysfibrinogenemias adquiridas dans les atteintes hépatiques sévères*. Coagulation 3:37, 1970.
5. Verhaeghe, R.; Van Damme, B. y Molla, A.: *Dysfibrinogenemia associated with primary hepatoma*. Scand. J. Haematol. 9:451, 1972.
6. Lipinski, B.; Lipinska, I. y Nowak, A.: *Abnormal fibrinogen heterogeneity and fibrinolytic activity in advanced liver disease*. J. Lab. Clin. Med. 90:187, 1977.
7. Green, G.; Thomson, V. M. y Dymock, I. W.: *Abnormal fibrin polymerization in liver disease*. Br. J. Haematol. 34:427, 1976.
8. Lanc, D. A.; Scully, M. F. y Thomas, D. P.: *Acquired dysfibrinogenemia in acute and chronic liver disease*. Br. J. Haematol. 35:301, 1977.
9. Martínez, J.; Palascak, J. y Kwasiak, D.: *Role of sialic acid in the dysfibrinogenemia associated with liver disease*. (Res.) Thromb. Haemost. 38:169, 1977.
10. Gralnick, H. R.: *Dysfibrinogenemia in hepatoma related to a carbohydrate abnormality*. (Res.) Blood 50:268, 1977.
11. Ratnoff, O. D. y Forman, W. B.: *Criteria for the differentiation of dysfibrinogenemic states*. Sem. Hematol. 13:141, 1976.
12. Lewis, J. H.; Wilson, J. H. y Brandon, M.: *Counter*

- immuno-electrophoresis test for molecules immunologically similar to fibrinogen.* Am. J. Clin. Pathol. 58:400, 1972.
13. Ferreyra, H. C. y Murat, L. G.: *An immunological method for demonstrating fibrin degradation products in serum and its use in the diagnosis of fibrinolytic states.* Br. J. Haematol. 9:299, 1963.
 14. Ruiz Reyes, G. y Jiménez Vázquez, T.: *Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno.* Rev. Mex. Lab. Clin. 17:204, 1965.
 15. Ratnoff, O. y Menzie, C.: *A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma.* J. Lab. Clin. Med. 37:316, 1951.
 16. Scheidegger, J. J.: *Une micro-méthode de l'immuno-electrophorèse.* Int. Arch. Allerg. 7:103, 1955.
 17. Ruiz Reyes, G.; Landero de Ruiz, N. y Armenta Olvera, T.: *Immuno-electrokataphoresis of fibrinogen: a new method to detect fibrinogen electrophoretic abnormalities.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) 30:337, 1978.
 18. Brodsky, I.; Siege, N. H. y Kahn, B.: *Simultaneous fibrinogen and platelet survival with (⁷⁵ Se) selenomethionine in man.* Br. J. Haematol. 18:341, 1970.
 19. Clark, R. D.; Gazzard, B. G. y Lewis, M. L.: *Fibrinogen metabolism in acute hepatitis and active chronic hepatitis.* Br. J. Haematol. 30:95, 1975.
 20. Palascak, J. y Martínez, J.: *Dysfibrinogenemia associated with liver disease.* (Res.) Blood 48:974, 1976.
 21. Abelev, G. I.: *Alphafetoprotein on ontogenesis and its association with malignant tumors.* Adv. Cancer Res. 14:295, 1971.
 22. Karvountzis, G. G. y Redeker, A. G.: *Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis.* Ann. Int. Med. 80:156, 1974.
 23. Gralnick, H. R.; Givelber, H. y Abrams, E.: *Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. Increased carbohydrate content of the fibrinogen molecule.* New Engl. J. Med. 299:221, 1978.

