

Ciudad Sanitaria La Paz
Departamento Medicina Interna
Sección Aparato Respiratorio

VARIACIONES DEL FIBRINOGENO Y DE LAS PLAQUETAS EN NEUMONIAS

J. Villamor, J. Ortiz Vázquez, A. Sueiro, F. Amorós,
J.A. Serrano, S. Granado, y J. L. Fernández Chacón*

Introducción

Desde hace seis años, a raíz de una observación casual, venimos constatando de forma reiterativa oscilaciones de los valores séricos de fibrinógeno y plaquetas en el curso evolutivo de las neumonías. Interesados por este problema, hemos revisado la literatura sin que hayamos encontrado publicaciones al respecto en los últimos años, debiendo remitirnos a libros de texto y publicaciones de pasados lustros para encontrar algunos datos parciales, en cierta forma contradictorios y evidentemente sin una interpretación satisfactoria.

Así, Kumpff en 1931 observa, a la par que ciertas variaciones en el espectro proteico, un aumento del fibrinógeno.

Blix en 1939 y posteriormente Longsworth constataron variaciones significativas de éste, con aumentos que cifran en casi el doble del valor normal. En idéntico sentido se manifiestan Luetscher en 1941 y Belfroge en 1963, estableciendo una correlación directa entre elevación del fibrinógeno y de la velocidad de eritrosedimentación.

Jean Bernard¹, refiriéndose a las infecciones neumocócicas, dice simplemente que la fibrinemia está au-

mentada y que las plaquetas «...están frecuentemente aumentadas desde los primeros días de la enfermedad (Zibordi). Esta elevación es a veces más tardía; es moderada e inconstante».

Pedro Pons refiriéndose a la neumonía neumocócica escribe: «...durante la neumonía aumenta el fibrinógeno del plasma hemático (hiperinos) considerándose este dato como de buen pronóstico». Analizando las trombocitosis sintomáticas señala un notable aumento de las plaquetas en el curso de ciertas infectopatías agudas, como la neumonía, y lo considera una reacción postinfecciosa^{2,3}.

El presente estudio trata de exponer en qué forma suceden estas oscilaciones y establece una serie de correlaciones con el fin de intentar revelar su significación.

Material y métodos

Se han seleccionado al azar 100 historias de neumonías en las que constaban dos determinaciones de fibrinógeno y plaquetas, realizadas de modo que la primera fuese en las 24 horas siguientes al ingreso del enfermo en el hospital y la segunda una semana después.

En este grupo se ha hecho los correspondientes análisis estadísticos a fin de establecer la posible relación de estas variaciones con el momento evolutivo de la neumonía, con la edad de los enfermos, con la extensión radiológica de la lesión, así como la interrelación respuesta-agente causal y la significación pronóstica de tales oscilaciones.

Además, en un grupo de 10 neumónicos se ha determinado diariamente, a partir del momento del ingreso y durante 10 días, los valores de fibrinógeno y plaquetas, para establecer el perfil evolutivo.

Finalmente, hemos tratado de ver si existían diferencias entre neumonías bacterianas y víricas, comparando las cifras de fibrinógeno y plaquetas en una y otra serie; el estudio comparativo sólo se ha realizado refiriéndonos a la primera determinación, la inmediata a la entrada en el hospital, ya que, por la corta estancia hospitalaria de las neumonías víricas, en la mayoría de los casos no hubo tiempo para hacer una segunda determinación con intervalo de una semana.

Resultados

El primer paso ha sido comparar entre sí los valores de fibrinógeno y plaquetas obtenidos en la primera y segunda determinación. De este modo, se ha podido confirmar nuestra impresión clínica: el fibrinógeno aumenta de modo ostensible en los primeros estadios de la neumonía para descender posteriormente; lo contrario sucede con las plaquetas (tabla I).

Pero nos encontrábamos con que unos enfermos habían llegado al hospital cuando llevaban pocos días de evolución mientras que en otros la sintomatología neumónica databa de dos o más semanas. Con el fin de ver si el tiempo de evolución previo a la primera determinación influía en los valores de fibrinógeno y pla-

* Sección de Hematología (Laboratorio)

quetas hallados, se analizaron una a una las historias clínicas, se agruparon los valores en cuatro grupos, según que los síntomas precedieran al ingreso en uno-tres días, en cuatro-siete días, en ocho-catorce días o en más de dos semanas, y se establecieron las comparaciones oportunas (tablas II y III).

Como puede apreciarse, no existen claras diferencias significativas; lo único que puede decirse es que tanto el aumento inicial del fibrinógeno como el descenso de las plaquetas tienen su máxima expresión entre el cuarto y séptimo días de evolución de las neumonías y que a partir de las dos semanas de evolución, aunque la enfermedad esté en plena fase de estado, ya se percibe en la mayoría de los casos un moderado incremento de plaquetas.

Esto nos llevó a plantearnos qué relación podrían tener tales oscilaciones con la curación de la enfermedad: Agrupamos por un lado aquellos valores que se habían obtenido en la fase de estado y por otro los obtenidos cuando ya habían regresado los síntomas y signos de la enfermedad, se había normalizado el recuento y fórmula leucocitaria, y la radiología mostraba una regresión total o casi total. Como puede apreciarse (tabla IV), en este caso las diferencias son altamente significativas, indicando que es en la fase de curación cuando tiene lugar la normalización de fibrinógeno y los máximos valores de plaquetas, lo que viene a apoyar en parte la opinión de Pedro Pons de que la trombocitosis es más bien una reacción postinfecciosa; nosotros diríamos que es intrainfecciosa pero que tiene su máxima expresión cuando la infección se ha vencido.

Como dijimos al principio, se ha referido una cierta significación pronóstica para el fibrinógeno en el sentido de que a mayores valores, mejor evolución. Hemos intentado comprobar este aserto y ver si además se podía aplicar a la reacción plaquetaria. Para ello, hemos comparado los tiempos de evolución total e intrahospitalaria de las neumonías en relación con la respuesta inicial del fibrinógeno y con la respuesta final de plaquetas. Para valorar la significación pronóstica de la hiperfibrinogenemia (tabla V), hemos comparado los tiempos de evolución de aquellos enfermos con fibrinógeno superior a 950 mg con los de aquellos otros con fibrinógeno inferior a 750 mg. Para las plaquetas, aquellos con

TABLA I.

Comparación entre valores de fibrinógeno y plaquetas al ingreso y una semana después

	N	1.ª determinación	2.ª determinación	Significación
Fibrinógeno	100	X = 865,42 σ = 184,72	X = 528,76 σ = 167,08	p < 0,001
Plaquetas	100	X = 389.000 σ = 170.030	X = 775.480 σ = 303.650	p < 0,001

TABLA II

Comparación entre los valores de fibrinógeno según el tiempo de evolución previo a la 1.ª determinación

T. evolución	1 a 3 días	4 a 7 días	8 a 14 días	Más de 2 sem.
Más de 2 sem.	p > 0,1	p > 0,05	p > 0,1	
1 a 3 días	p < 0,1	p < 0,05		
4 a 7 días	p < 0,1			
Análisis estadístico	X = 887,33 σ = 245,14	X = 928,20 σ = 159,04	X = 775,91 σ = 189,60	X = 800,37 σ = 144,68

TABLA III

Comparación entre los valores de plaquetas según el tiempo de evolución previo a la primera determinación

T. evolución	1 a 3 días	4 a 7 días	8 a 14 días	Más de 2 sem.
Más de 2 sem.	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,05	
8 a 14 días	p > 0,1	p > 0,1		
4 a 7 días	p > 0,1			
Análisis Estadístico	X = 356.000 σ = 150.438	X = 315.000 σ = 90.307	X = 377.833 σ = 181.568	X = 662.000 σ = 416.934

TABLA IV

Análisis comparativo entre las cifras de fibrinógeno y plaquetas obtenidas en las fases de estado y de curación

	Fase de estado	Curación	p
Fibrinógeno	X = 860,62 σ = 158,64	X = 496,04 σ = 158,24	p < 0,0001
Plaquetas	X = 475.469 σ = 270.639	X = 787.000 σ = 326.000	p < 0,0001

TABLA V

Relación entre tiempo de evolución de las neumonías y magnitud de la fibrinogenemia

	Fibrinógeno sup. a 950 mg	Fibrinógeno inf. a 750 mg	p
Tiempo total de evolución	X = 21,27 σ = 10,79	X = 22,26 σ = 16,06	p > 0,1
Tiempo evolución hospitalaria	X = 14,61 σ = 7,89	X = 11,40 σ = 6,50	p > 0,1

unos valores máximos superiores a 875.000 (100.000 más que la media) con los que el valor máximo alcanzado no superó las 675.000 (100.000 menos que la media) (tabla VI).

En contra de la supuesta significación pronóstica de la hiperfibrinogenemia puede observarse que no existe la más mínima relación entre

intensidad de respuesta del fibrinógeno y evolución de la neumonía; lo mismo sucede con las plaquetas.

No hemos podido encontrar relación entre magnitud de respuesta y edad del enfermo o agente causal. Tampoco con el grado de extensión de la neumonía, pues si bien los enfermos con fibrinógeno superior a



TABLA VI

Relación entre tiempo de evolución de las neumonías y magnitud de la trombocitosis

	Plaquetas sup. a 875.000	Plaquetas inf. a 675.000	p
Tiempo total de evolución	$\bar{X} = 24,53$ $\sigma = 12,41$	$\bar{X} = 18,76$ $\sigma = 8,59$	$p > 0,1$
Tiempo evolución hospitalaria	$\bar{X} = 13,73$ $\sigma = 7,89$	$\bar{X} = 12,61$ $\sigma = 7,75$	$p > 0,1$

TABLA VIII

Casos con variaciones no habituales del fibrinógeno y plaquetas

Edad	Evolución prehosp.	Agente causal	Extensión y complicaciones	1.ª determinación	2.ª determinación
61	5 días	Proteus	Lobar I.I. Derrame pleural	Fib. 1.068 Plaq. 462.000	792 370.000
24	13 días	B. Koch	Seg. 6 D. Derrame	Fib. 390 Plaq. 310.000	460 816.000
7	10 días	Proteus	Lobar S.I.	Fib. 460 Plaq. 130.000	515 700.000
27	46 días	Estaf. aureo	Broncneumonía Derrame	Fib. 560 Plaq. 1.218.000	530 600.000
35	2 días	Neumococo	Seg. 6 y 8	Fib. 980 Plaq. 336.000	690 276.000
50	17 días	Enterobacter Klebsiella	Lobar I.I. Absceso	Fib. 800 Plaq. 888.000	744 648.000
13	10 días	Neumococo Proteus	L.I.I. + Broncn. Absceso	Fib. 924 Plaq. 440.000	888 600.000
69	20 días	Neumococo Proteus	Seg. 2-3 P.I.	Fib. 875 Plaq. 1.419.000	860 1.176.000

TABLA VIII

Estudio comparativo de los valores de fibrinógeno y plaquetas, entre neumonías bacterianas y víricas, en el momento de ingreso en el hospital

N. bacterianas	$\bar{X} = 865,42$ $\sigma = 184,72$	$\bar{X} = 389,900$ $\sigma = 170,030$
N. Víricas	$\bar{X} = 672,33$ $\sigma = 151,69$	$\bar{X} = 374,184$ $\sigma = 161,730$
Significación	$p < 0,01$	$p > 0,1$

950 mg presentaban, a excepción de uno con una neumonía bisegmentaria, una neumonía lobar, el 74 % de los enfermos con fibrinógeno inferior a 750 mg tenían también afectación de todo un lóbulo; igual ha sucedido en lo que a plaquetas respecta.

En ocho enfermos aunque hubo variaciones ostensibles en las cifras de fibrinógeno y/o plaquetas, no sucedieron siguiendo la tónica general expuesta (tabla VII). Analizados estos casos uno a uno, podemos observar cómo en seis de ellos la neumonía presentaba una evolución tórpida, la mayoría era producida por agentes bastante agresivos o bien estaban complicadas con derrames pleurales

o abscesificación, por lo que la segunda determinación estaba hecha aún en fase de estado. Hace excepción el caso 5 que siendo una neumonía neumocócica de muy corta evolución prehospitalaria, no presentó variaciones sustanciales en las cifras de plaquetas; esta neumonía se resolvió en sólo tres días y afectaba únicamente a los segmentos 6 y 8 del pulmón derecho.

En la figura 1 hemos expuesto dos ejemplos de cómo fluctúan el fibrinógeno y plaquetas, determinados día a día, durante 10 días desde el momento del ingreso en el hospital. En uno, todas las determinaciones estaban hechas en fase de estado; a pesar de ello, se ve claramente cómo el fibrinógeno va descendiendo lentamente y las plaquetas aumentando gradualmente. En el otro, las últimas determinaciones coinciden ya con la curación clínica de la enfermedad y podemos observar el gran descenso del fibrinógeno a valores casi normales y el notable incremento de plaquetas que en este caso supera a 1.200.000.

Si analizamos la tabla VIII, observamos cómo, en tanto existe una clara diferencia entre los valores de

fibrinógeno que presentan las neumonías bacterianas respecto a las víricas, con unos valores significativamente más bajos en éstas, no existe diferencia en cuanto al descenso inicial de las cifras de plaquetas. Es de suponer que ello se mantenga en el curso evolutivo ulterior, mas la corta estancia hospitalaria de las neumonías víricas no nos ha permitido hacer una segunda determinación con intervalo de una semana; es un aspecto a estudiar que tenemos en marcha.

Comentarios y conclusiones

En la introducción de este artículo decíamos que tanto las variaciones de fibrinógeno como de las plaquetas en el curso evolutivo de las neumonías, así como de otros procesos infecciosos, inflamatorios o degenerativos, son de antiguo conocidas. Mientras que para el fibrinógeno hay uniformidad de criterios en cuanto a un constante aumento en los procesos infecciosos, no sucede otro tanto para las plaquetas: unos autores hablan de descensos, otros de aumentos inconstantes o moderados y otros de notables incrementos desde el principio de la enfermedad.

Según se deduce de nuestras observaciones el fibrinógeno sufre un importante aumento en las fases iniciales de la infección, alcanzando los valores máximos entre los cuatro y siete días de evolución; posteriormente sigue un descenso lento y progresivo; pero manteniéndose elevado, con algunas oscilaciones, mientras la enfermedad está en fase de estado para descender a valores normales en la fase que coincide con una neta regresión de las alteraciones analíticas y radiológicas. Lo contrario sucede con las plaquetas: en una primera fase están descendidas, aunque generalmente dentro de los límites bajos de la normalidad (sólo el 28 % presentan valores inferiores a 300.000) para posteriormente ir elevándose paulatinamente hasta alcanzar, coincidiendo con la curación valores francamente altos, en ocasiones más de 1.500.000. A los pocos días de conseguida ésta se aprecia un descenso tendente a la normalización.

Si bien tanto la normalización del fibrinógeno, como un importante aumento de las plaquetas son preludio o índice de curación, el cuánto de incremento de uno u otro parámetro no parece tener significación pronóstica y la evolución de la neumonía puede ser igual ante cifras de fibri-

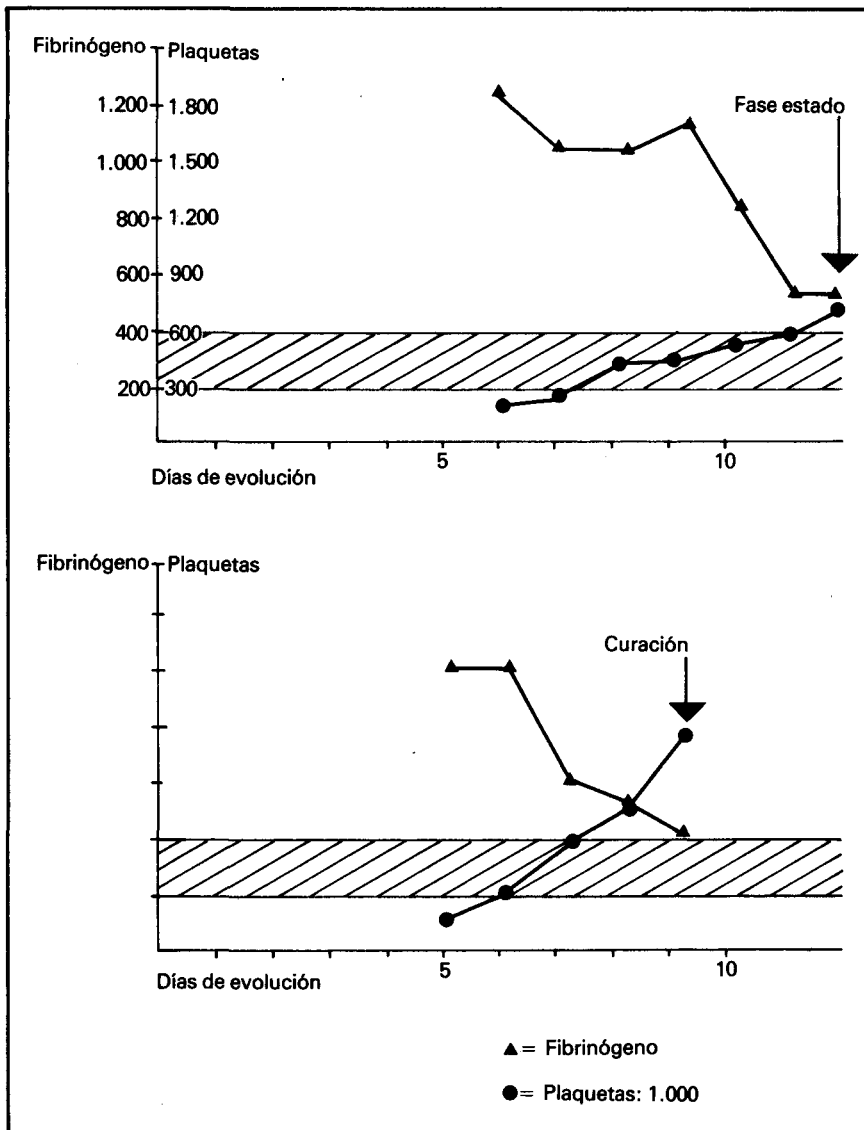


Fig. 1. Perfil evolutivo de fibrinógeno y plaquetas en dos casos de neumonía.

nógeno o plaquetas moderadamente elevadas que ante grandes incrementos. Tampoco se ha observado que tal respuesta esté en relación con la edad del enfermo, con la extensión radiológica de la lesión o con el agente bacteriano responsable, aunque estos dos últimos aspectos merecen ser estudiados más a fondo.

Poco se conoce actualmente sobre los mecanismos íntimos de estas reacciones; experimentalmente^{4,5,6} se ha demostrado que las bacterias son un importante estímulo para la agregación plaquetaria, de tal manera que ante una infección, forman conglomerados alrededor de las bacterias bloqueándolas, aunque no destruyéndolas. La intensidad de esta reacción depende directamente de la propor-

ción bacterias/plaquetas y, aunque tiene lugar en plaquetas lavadas por el simple contacto directo, se ve favorecida por la presencia de iones bivalentes séricos y por la liberación de nucleótidos. Sucede ante cualquiera de las bacterias estudiadas, pero parece ser más acusada frente al estafilococo.

Por otro lado, se sabe que estos agregados plaquetarios liberan sustancias activas entre las que se encuentran serotonina, ciertas quininas capaces de modificar la circulación a nivel del foco infeccioso y factores plaquetarios que intervienen en la coagulación; de ellos el factor plaquetario 2 junto con la trombina, el calcio y el fibrinógeno dan lugar a la formación de fibrina.

Por consiguiente, si la infección por un lado consume plaquetas debido a la formación de estos agregados, en proporción directa con la masa de población infectante, y por otro lado en los focos infecciosos, concretamente en las neumonías bacterianas, se produce una gran cantidad de fibrina, se explica tanto el descenso inicial de plaquetas como el incremento en la formación de fibrinógeno; lo que no está claro es cuál es el estímulo para la producción de éste y cuál es su origen, aunque por ser la infección inicialmente un proceso septicémico presumiblemente se produce en todo el sistema reticulo-endotelial y no sólo focalmente. Tampoco está claro cómo se produce el estímulo para la formación de plaquetas a raíz del aumento de consumo local; el hecho es que, según se deduce del perfil evolutivo, hay una respuesta plaquetaria que no tiene expresión mientras persisten la infección y, por tanto, la formación de aglomerados, pero a medida que aquélla va venciendo las plaquetas al no consumirse aumentan en número, alcanzando su máximo cuando la infección ha cesado; posteriormente tal estímulo desaparece y en el curso de una a dos semanas vuelve a alcanzar sus niveles normales.

Creemos, por tanto, que así como la respuesta plaquetaria depende de la intensidad de consumo por la formación de agregados frente a las bacterias la del fibrinógeno, aunque no hayamos encontrado correlación radiológica, debe estar en relación con la intensidad y duración de los fenómenos inflamatorios focales (formación de fibrina) y ello podría explicar porqué en la mayoría de las neumonías víricas, con gran componente intersticial y relativamente poca fibrina alveolar, las cifras de fibrinógeno son significativamente inferiores a las de las neumonías bacterianas. Es sin duda, esta una importante línea de investigación que ha merecido nuestra atención y está siendo objeto de estudios más complejos y extensos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Dra. Pérez Pernia su colaboración en el análisis estadístico.

Resumen

Se analizan las variaciones del fibrinógeno y de las plaquetas en el curso de las neumonías tanto bacterianas como víricas: el primero aumenta notablemente en la fase inicial para normalizarse cuando el proceso va curando por lisis; lo contra-



rio sucede con las plaquetas. Se establece la significación pronóstica de tales oscilaciones, la cual no depende del quantum de variación, sino de la forma en que se producen: cuando el fibrinógeno tiende a normalizarse y las plaquetas suben por encima de los valores normales el proceso está en fase de franca curación. Se hacen unas consideraciones fisiopatológicas al respecto y se señala la necesidad de nuevos estudios a fin de aclarar el porqué y el cómo de estos hallazgos.

Summary

VARIATIONS OF FIBRINOGEN AND OF PLATELETS IN PNEUMONIAS

The authors analyze the variations of fibrinogen and of platelets during the course of pneumonias, both bacterial as well as viral: the former increases notably during the initial phase becoming normalized as the process is cured by lysis; the contrary happens with the platelets. The prognostic meaning of said oscilla-

tions is established. The meaning does not depend on the quantum of the variation, but rather on the in which it is produced. When the fibrinogen tends to become normalized and the platelets rise above the normal values, the process is in a frank phase of curing. Finally, the authors make some commentaries on the physiopathological process and indicate the necessity of new studies in order to clarify the cause and the functioning of these findings.

BIBLIOGRAFIA

1. BERNARD, J.: *Maladies du sang et des organes hematopoietiques*. Pág. 661. Ed. Médicales Flammarion. 1948.
2. PEDRO PONS, A.: *Patología y Clínicas Médicas*. Tomo III, pág. 188. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1959.
3. PEDRO PONS, A.: *Patología y Clínicas Médicas*. Tomo V, pág. 664. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1958.
4. CLAWSON, C.C. y WHITE JAMES, G.: Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. *Am. J. of Pathology*, 65: 367, 1971.
5. CLAWSON, C.C. y WHITE JAMES, G.: Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria. *Am. J. of Pathology*, 65: 381, 1971.
6. CLAWSON, C.C., GUNDU, R. y WHITE, J.G.: Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am. J. of Pathology*, 81: 411, 1975.