

## **Actividad fibrinolítica del Fluido Gingival en pacientes Hemofílicos.**

*Melvis Arteaga-Vizcaino\*, María Díez-Ewald\*, Gilberto Vizcaino S.\*, Cecilia Bernardoni-Socorro\*\*, Jesús Weir Medina, Irama Oliva Q., Nelson Fernández\**

\* Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado Postal 1151. Maracaibo, Venezuela

\*\* Facultad de Odontología, Universidad del Zulia

**Palabras claves:** actividad fibrinolítica, fluido gingival, hemofilia.

**Resumen.** El propósito de esta investigación fue comparar la actividad fibrinolítica del fluido gingival de 32 pacientes hemofílicos con 36 controles sin trastornos de coagulación. En ambos grupos se practicó examen bucal para determinar la presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice de Ramfjord. De acuerdo a la profundidad del surco gingival, ésta se clasificó en tres grados: grado I: de 0 a 3 mm (profundidad normal); grado II mayor de 3 hasta 6 mm y grado III: mayor de 6 mm. La actividad fibrinolítica se determinó en 2 tipos de placas de fibrina preparadas con trombina y fibrinógeno con o sin plasminógeno. Se encontró que la actividad fibrinolítica fue similar en los grupos estudiados y estuvo relacionada con el grado de profundidad del surco gingival, con excepción de los pacientes hemofílicos con grado I de profundidad del surco, quienes presentaron mayor actividad fibrinolítica en las placas de fibrinógeno con plasminógeno que los correspondientes controles ( $p < 0.001$ ), ello debido posiblemente al traumatismo ocasionado por la toma de la muestra, que permitió mayor liberación de activadores del plasminógeno desde las células endoteliales expuestas. Un punto importante de mencionar fue la ausencia en el grupo con hemofilia de enfermedad periodontal con profundidad del surco grado III, lo que puede obedecer a que en el grado II, se produce sangrado importante, que amerita atención profesional inmediata. Los resultados encontrados permiten concluir que la actividad fibrinolítica del fluido gingival, tanto en controles como en pacientes con hemofilia, está relacionada con el grado de enfermedad periodontal.

## INTRODUCCION

El sangrado gingival en la hemofilia es una manifestación clínica espontánea o provocada, que amerita, en la mayoría de los casos, terapia de reemplazo del factor deficiente, en especial cuando se realiza tratamiento odontológico. El excesivo sangrado después de procedimientos dentales se ha atribuido en parte, a la fibrinólisis local, de ahí el uso de agentes antifibrinolíticos como alternativa terapéutica para controlarlo (3,7,8,16,17,18).

La actividad fibrinolítica ha sido ampliamente demostrada en la cavidad bucal, tanto en la saliva (1,9,13,15,19) como en el fluido gingival (4,11,12) de encías clínicamente sanas y se señala que esta actividad se incrementa en procesos inflamatorios gingivales (5,12,14), especialmente si se presenta en pacientes con discrasias sanguíneas, quienes con frecuencia practican una higiene oral deficiente y reciben una inadecuada atención odontológica, ambas explicables por el temor al sangrado (7,8,15), contribuyendo así al desarrollo de enfermedad periodontal y episodios hemorrágicos en este tipo de pacientes (6,15). El propósito del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de la actividad fibrinolítica del fluido gingival en pacientes hemofílicos y controles

con grados similares de enfermedad periodontal.

## MATERIAL Y METODO

El material consistió en 32 pacientes con hemofilia A o B, con diferentes grados de severidad de la enfermedad, cuyas edades oscilaban entre 10 y 37 años y quienes no recibieron terapia de reemplazo desde 30 días antes del inicio del estudio. Para el análisis comparativo se estudiaron 36 personas voluntarias del sexo masculino, con edades comprendidas entre 15 y 40 años, sin antecedentes personales o familiares de enfermedades hemorrágicas y a quienes previamente se les practicaron pruebas rutinarias para descartar defecto de hemostasis (recuento plaquetario, tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina).

En ambos grupos se practicó examen bucal para constatar la existencia de enfermedad periodontal. Para ello se utilizó el Índice de Enfermedad Periodontal de Ramfjord (10), que entre otros parámetros mide la profundidad del surco gingival y lo clasifica en 3 grados:

Grado I: 0 a 3 mm, profundidad normal

Grado II: más de 3 mm hasta 6 mm

Grado III: mayor de 6 mm

Como grado I fueron clasificados 25 pacientes hemofílicos y 13 controles, 7 hemofílicos y 10 controles como grado II, no hallándose pacientes hemofílicos grado III, mientras que 13 controles correspondieron a este grado.

La actividad fibrinolítica del fluido gingival se midió utilizando el método de las placas de fibrina (2), preparadas en 2 placas de Petri que contenían agarosa al 1,5%. En una de las placas, para conocer el efecto de los activadores del plasminógeno, se empleó fibrinógeno con plasminógeno (Sigma) al 0,1% y en la otra placa, para conocer la actividad de la plasmina, se utilizó fibrinógeno sin plasminógeno (Sigma) al 0,1%. Posteriormente se adicionó trombina a razón de 20 U/ml de cloruro de calcio 0,021 M, se agitaron suavemente las placas en dirección horizontal, imprimiéndoles movimientos circulares y esperando entre 5 y 10 segundos para la formación de la fibrina. Una vez formada ésta se incubó durante 30 minutos a 37 °C. En una tercera placa de fibrina se colocaron sobre su superficie 5 microlitros de diferentes concentraciones de activador del plasminógeno (Urocinasa: 6 U, 3 U y 1,5 U) para usarlas como control de las placas anteriores. Los diámetros de lisis correspondientes a las diferentes concentraciones del activador se llevaron a papel semi-logarítmico, para construir una curva de referencia, para considerar el grado de actividad leve, moderada o alta. Las muestras de fluido gingival fueron tomadas por duplicado, utilizando puntas de papel

absorbente, empleadas en procedimientos de endodoncia, colocadas suavemente dentro del surco gingival y dejadas por un lapso de 3 minutos, transfiriéndose inmediatamente a las placas de fibrina, donde se depositaron en posición paralela a las mismas, tras lo cual se incubaron a 37 °C en cámara húmeda durante 24 horas. El área de lisis se expresó en mm y se midió con una regla milimetrada, utilizando para ello el promedio de los diámetros mayores.

El análisis estadístico de los resultados consistió en la prueba de la t de Student, para el cálculo de probabilidad.

## RESULTADOS

La actividad fibrinolítica del surco gingival de los pacientes hemofílicos y de los controles está expresada en la Tabla 1. Puede observarse que no hay diferencia significativa entre los grupos o entre las placas con o sin plasminógeno. En la Tabla II se compara la actividad fibrinolítica de acuerdo al grado de profundidad del surco gingival entre los 2 grupos estudiados; se puede apreciar que la fibrinólisis estuvo relacionada con la profundidad del surco, encontrándose en la placa con plasminógeno una diferencia significativa para los grados I y II en los pacientes hemofílicos ( $p < 0,05$ ), mientras que en los controles esta diferencia fue significativa tanto para la placa con plasminógeno ( $p < 0,05$ ) como para la placa sin plasminógeno ( $p < 0,01$ ).

**TABLA I**  
**ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN EL SURCO GINGIVAL DE PACIENTES**  
**HEMOFILICOS Y CONTROLES**  
 (Diámetro en mm)

Grupo	Placa con Plas- minógeno X ± EE *	Placa sin Plas- minógeno X ± EE	P
Hemofílicos (32) **	2,7 ± 0,42	1,4 ± 0,91	N.S. ***
Controles (36)	4 ± 0,94	2,4 ± 0,46	N.S.
P	N.S.	N.S	

\*Promedio ± Error Estándar

\*\* Número de casos

\*\*\* No significativo

**TABLA II**  
**ACTIVIDAD FIBRINOLITICA SEGUN EL GRADO DE PROFUNDIDAD DEL**  
**SURCO GINGIVAL EN PACIENTES CON HEMOFILIA Y CONTROLES**

Grupo	Placa con Plasminógeno			Placa sin Plasminógeno		
	Grado I X ± EE	Grado II X ± EE	Grado III X ± EE	Grado I X ± EE	Grado II X ± EE	Grado III X ± EE
Hemofílico (32)	2,1 ± 0,32	5,6 ± 1,71*	- -	1,1 ± 0,41	1,3 ± 0,72	- -
Control (35)	0,3 ± 0,24	4,8 ± 1,79	7,7 ± 1,93*	1,3 ± 0,72	2,1 ± 0,8	3,7 ± 0,83**
P	<0,001	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

Los valores entre paréntesis corresponden a número de casos

\* P < 0,05 en relación al grado I del grupo Hemofílicos

\*\* P < 0,01 en relación al grado I del grupo Control

## DISCUSION

Al analizar los resultados de la actividad fibrinolítica del fluido gingival en los grupos estudiados, se observó que ésta incrementó en relación directa con el grado de profundidad del surco gingival, lo cual es característico de enfermedad periodontal y ha sido reportado en personas sin enfermedad hemorrágica (14). En el presente trabajo se incluyeron pacientes hemofílicos con las mismas condiciones orales que el grupo control y los resultados observados confirmaron la deducción de otros investigadores, quienes al estudiar la actividad fibrinolítica en la saliva, la encontraron aumentada, atribuyendo ésto a una posible enfermedad periodontal y a la enfermedad hemorrágica de base (15). Los hallazgos del presente trabajo parecieran sugerir que en los pacientes con hemofilia, la enfermedad no condiciona un aumento de la actividad fibrinolítica, sino que ella está relacionada con la presencia de enfermedad periodontal. Sin embargo, el hecho de encontrar un incremento de la actividad fibrinolítica generada por los activadores del plasminógeno para el grado I en los pacientes hemofílicos en relación a los correspondientes controles, contradice lo anterior, ello es debido quizás a la pérdida de sangre ocasionada por el traumatismo gingival al tomar la muestra, liberando activadores circulantes o de las células endoteliales dañadas (4,20); ésto se ve corroborado por el

aumento de la actividad fibrinolítica en las placas con plasminógeno.

Es importante mencionar la ausencia del grado III de profundidad del surco gingival en el grupo con hemofilia; ello podría ser explicado porque el grado II se presenta con sangrado importante, que induce al paciente a buscar atención profesional antes de que progrese al grado III. Los resultados presentados permiten concluir que la enfermedad periodontal frecuente en el paciente hemofílico, aunada al sangrado propio de la enfermedad, condicionan un aumento de la actividad fibrinolítica local que contribuye a la presencia de la hemorragia ocasionada por los procedimientos odontológicos. Los buenos resultados obtenidos por el uso local de agentes antifibrinolíticos apoyan lo anterior.

## ABSTRACT

**Fibrinolytic Activity in the gingival fluid of Hemophilic patients.** Arteaga-Vizcaino, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1151. Maracaibo, Venezuela), Diez-Ewald M., Vizcaino S. G., Bernardoni-Socorro C., Weir Medina J., Oliva Q.I., Fernández N. *Invest Clín* 32(3) 123 - 129, 1.991

The purpose of this investigation is to compare the fibrinolytic activity in the gingival fluid, of 32 hemophilic patients with 36 normal subjects. Oral examination was carried out in both groups in order to determine the extent of periodontal disease, using the Ramfjord

Periodontal Index. The disease was classified in three grades according to the depth of the gingival crevices: grade I: 0 to 3 mm (Normal Deepness); grade II: from 3 to 6 mm; grade III higher than 6 mm. The fibrinolytic activity was measured in fibrin plates, prepared with thrombin and fibrinogen with and without plasminogen. It was found that the fibrinolytic activity was similar in the groups studied and related to the depth of the gingival crevices, with the exception of hemophilic patients with grade I disease, who showed higher fibrinolytic activity in the fibrin plates with plasminogen, than in the corresponding controls ( $p < 0.001$ ). This result could possibly be due to mucosal traumatism during the withdrawal of the sample, which permitted the release of plasminogen activators from the damaged vessels. It is important to mention the absence of grade III periodontal disease in the hemophilic group. The reason for this result could be due to the important bleeding occurring in grade II, which induces the patient to seek immediate professional attention. The above mentioned results suggest that the fibrinolytic activity of the gingival fluid in hemophilic and control patients is directly related to the degree of periodontal disease.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALBRECHTSE O.K., THYSEN J.H.: Fibrinolytic activity in human saliva. *Acta Physiol Scand* 35:138-145, 1955.
- 2 - BANG N., BELLER F.; DEUTSCH E., MAMMEN E.: The fibrin plate method for assay of fibrinolytic agents in Thrombosis and bleeding

- disorders. *Theory and Methods*. p 332-335. Academic Press, New York, 1971.
- 3- BERY P., COSTER A., BERRY E.: Local use of Epsilon Amino Caproic Acid in dental therapy. *Thromb Haemost* 38: 373, 1977.
- 4-BIRN H., FEJERSKOV O.: Fibrinolytic activity of human cell. A preliminary report. *J Dent Res* 79: 381-386, 1971.
- 5 BJOERLIN G.S., NILSSON I.M.: Fibrinolytic activity in alveoli after tooth extraction. *Odontol Rev* 19: 197-204, 1968.
- 6-BJOERLIN G.S., NILSSON I.M.: Oral surgery in patients with coagulopathies II. *Odontol Rev* 16: 216, 1965.
- 7- EVANS B.: The use of Epsilon Amino Caproic as an adjunct to replacement therapy in hemophiliacs undergoing tooth extraction (I). *New York J Dent* 51: 83-90, 1981.
- 8- EVANS B.: The use of Epsilon Amino Caproic Acid as an adjunct to replacement therapy in the hemophiliacs undergoing tooth extraction (II) *New York J Dent*. 51: 117-127, 1981
- 9- GERSEL PEDERSEN N.: Salivary fibrinolytic activity before and after oral surgery estimated on different types of fibrin. *Int J Oral Surg* 5:270-275, 1976.
- 10- GLICMAN I.: *Periodontologia Clinica*. p 316-327. 5ta. Ed. Nueva Edit interamericana. México, 1982.
- 11- GUSTAFSSON G.T., NILSSON I.M.: Fibrinolytic activity in fluid from gingival crevice. *Proc Soc Exp Biol Med* 106: 277, 1961.
- 12- MEGQUIER J.R.: Fibrinolytic activity in human dental sockets after extractios. *J Oral Surg* 29: 321 - 328, 1971.
- 13- NITTA H., SUGIE I., MARIMOTI S., SATO S.: Studies and physicochemical properties of the fibrinolytic substances in human saliva. *Nagoya Med J* 13: 151-164, 1967.

- 14- NOBUKO H., KATSUMASA M., CHIZUKO K., MASAO A., HIROSHI O.: Fibrinolytic activity in periodontal disease. *J Perodont Res* 52: 181-186, 1981.
- 15- RAMSTRON G.: Fibrinolytic activity in saliva of patients with coagulation disorders. *Swed Dent J* 68: 49-54, 1975.
- 16- RIZZA C.R.: Inhibitors of fibrinolysis in the treatment of haemophilia. *J Clin Pathol* 33 (Supp. 14): 50, 1980.
- 17- SINDET-PEDERSEN S., STENBERG S.: Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J oral Maxillofac Surg* 44: 703-707, 1986.
- 18- SINDET-PEDERSEN S., STENBERG S., INGEVSLEV J.: Control of gingival hemorrhage in hemophiliacs patients by inhibition of fibrinolysis with Tranexamic acid. *J Perodont Res* 23: 72-74, 1986.
- 19- TAYLOR R.J., DOKU H., ROMERO J.: Determination of fibrinolytic activity of human saliva. *J Dent Res* 43: 86-91, 1964.
- 20- WEDGWOOD D.: The fibrinolytic system with special reference to its relevance to oral surgery. *Brith J Oral Surg* 8:82-92, 1970.