

Alteraciones de la coagulación en enfermedad hepática y utilidad del tiempo de protrombina para valorarlas

A. Barrantes B.*

A. Martén O.**

R. Salas G.*

RESUMEN

El estudio de 49 pacientes con enfermedad hepática (35 cirrosis, 9 hepatitis alcohólicas y 9 hepatitis virales) demostró alteración en el tiempo de protrombina (38/49), el Normotest (39/49) y el Thrombotest (41/48), correlacionando esta alteración con niveles disminuidos de los factores II, VII y X. Usando tromboplastina de cerebro humano estandarizada con una de referencia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,1$) comparándola con el Normotest. Esta sensibilidad similar a la del Normotest, unida a su simplicidad, rapidez y facilidad de ejecución, la hacen una prueba de gran utilidad para evaluar la función hepática.

INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas están asociadas frecuentemente a cambios hemostáticos, presentándose en algunas ocasiones síntomas clínicos, particularmente sangrado (20). Este síntoma es raro, pues sólo el 15% tiene sangrado anormal (21), aunque la mayoría de los pacientes tenga uno o más trastornos de la coagulación, fibrinólisis o ambos, revelado por los resultados de laboratorio. Deutsch (8) ha encontrado que por lo menos el 85% de los pacientes tiene una prueba de coagulación anormal, comprobando esta heterogeneidad de los resultados de laboratorio de coagulación, la complejidad de los defectos de la hemostasia en estos pacientes.

* Laboratorio de Investigación Clínica, Hospital México.

** Servicio de Gastroenterología, Hospital México.

La mayoría de los factores de la coagulación son producidos en el hígado, esto se ha establecido con certeza para los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V (proacelerina), VII (factor estable), IX (Christmas) y X (Stuart-Prower). A su vez, el factor VIII (antihemofílico) es producido en el sistema reticuloendotelial. Algunas proteínas inhibidoras de la coagulación como la antitrombina III, y del sistema fibrinolítico como el plasminógeno, son también producidos en el hígado. Los cambios en los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación en el paciente con enfermedad hepática, pueden ser debidos a una producción disminuida, a un consumo aumentado o a un aumento en el catabolismo (13,21).

Por otra parte, se midió la antitrombina III (AT-III) por el método inmunológico basado en la técnica de inmunodifusión radial de Mancini et al (14) con placas de la Casa Behringwerke.

Los estudios estadísticos se llevaron a cabo de acuerdo con Smart (22).

RESULTADOS

El Cuadro I, muestra los resultados de los exámenes rutinarios de la coagulación y de la AT-III en las tres condiciones clínicas estudiadas.

El Cuadro II, muestra los resultados de los factores de la coagulación.

El Cuadro III, muestra el número de

Cuadro I
RESULTADO DE LAS PRUEBAS RUTINARIAS DE COAGULACION
Y DE LA ANTITROMBINA III,
EN CIRROSIS HEPATICA, HEPATITIS ALCOHOLICA Y HEPATITIS VIRAL

	Control normal $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	Cirrosis hepática $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	Hepatitis alcohólica $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$	H. Viral $\bar{X} \pm 1 \text{ D.E.}$
Tiempo de protrombina	85 ± 7,5	52,7 ± 15,8 (25/31)	54 ± 17,3 (7/9)	64,4 ± 27,6 (6/9)
Normotest	100 ± 15	49,6 ± 16 (28/31)	56,5 ± 25,2 (5/9)	62 ± 46,3 (6/9)
Thrombotest	100 ± 15	42,1 ± 14,7 (29/31)	37,7 ± 30 (6/8)	54,2 ± 48,1 (6/9)
Tiempo de Trombo- plastina parcial	44 ± 3,5	52,5 ± 11,3* (10/29)	57,2 ± 17,4 (6/9)	59,5 ± 25,9 (4/7)
Antitrombina III mg/dl	24 ± 3	15,8 ± 6,9 (12/17)	23,1 ± 12,8** (2/6)	27,5 ± 16** (1/4)

* $p > 0,01$

** No significativo

El resto $p < 0,001$

() En paréntesis el número de pacientes con resultados anormales sobre el número total de pacientes estudiados.

pacientes que tuvo las pruebas de coagulación alteradas.

El Gráfico I, muestra los resultados del TP, NT y TT de todos los pacientes estudiados. Los resultados entre el TP y NT no dieron diferencia significativa ($t = 0,29$ $p > 0,1$), pero entre el TP y el TT sí la hubo ($t = 2,74$ $p < 0,01$), existiendo a su vez diferencia significativa entre los resultados del NT y el TT ($t = 2,14$ $p < 0,05$).

DISCUSION

Owren (17) ha puntualizado que la habilidad de sintetizar factores de la coagulación refleja la capacidad funcional del hepatocito. Por lo tanto, las pruebas de coagulación que se usan para medir factores producidos por el hígado, son en efecto, pruebas de función hepática. Aunque estas pruebas de factores de la coagulación reflejan la capacidad funcional del hepatocito, no son de gran valor en el diagnóstico diferencial de enfermedad hepática, especialmente en enfermedad hepatocelular (21).

Por otra parte, la severidad de las anomalías de la coagulación asociadas con la

enfermedad hepática depende, en gran medida, de la extensión del daño celular hepático. Mientras algunas anomalías pueden ser más típicas de un tipo de enfermedad hepática; debido a que existe un gran traslapo en los resultados, los estudios de coagulación solos, no constituyen pruebas específicas de diagnóstico (21).

La prueba de laboratorio que más se usa para valorar la función hepática y el riesgo hemorrágico en el paciente portador de una hepatopatía es el tiempo de protrombina, que es una prueba simple, rápida y de fácil ejecución; aunque se pone en duda su sensibilidad y grado de discriminación en la insuficiencia hepática leve (9).

Nos proponemos en el presente trabajo, determinar las pruebas rutinarias de la coagulación, cuantificar los factores de la coagulación así como la antitrombina III, en pacientes con enfermedad hepática; y además valorar la sensibilidad y utilidad del tiempo de protrombina para detectar deficiencia de síntesis hepática con relación a otras pruebas de la coagulación y a los niveles de los factores que esta prueba evalúa.

Cuadro II
NIVEL DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION EN CIRROSIS HEPATICA
HEPATITIS ALCOHOLICA Y HEPATITIS VIRAL

	Control normal $\bar{X} \pm 1$ D.E.	Cirrosis hepática $\bar{X} \pm 1$ D.E.	Hepatitis alcohólica $\bar{X} \pm 1$ D.E.	H. viral $\bar{X} \pm 1$ D.E.
Fibrinógeno	290 ± 60	225 ± 109* (8/31)	300 ± 147** (0/8)	244 ± 92** (2/8)
Factor II	95 ± 7,5	69 ± 26,5 (20/30)	78,8 ± 27,7** (4/9)	69,5 ± 26,5 (5/9)
Factor V	95 ± 7,5	56,8 ± 23,8 (25/30)	58,5 ± 33,5 (6/9)	72,4 ± 23,8 (5/9)
Factor VII	95 ± 7,5	47 ± 25,7 (20/24)	54,7 ± 39,5 (5/9)	69 ± 28,5 (4/7)
Factor X	95 ± 7,5	60,5 ± 26,8 (22/29)	83,2 ± 16,5** (1/9)	72 ± 39,8 (3/8)
Factor VIII	100 ± 25	195 ± 126 (10/21)	156 ± 97,5 (5/9)	177 ± 87,4 (3/8)
Factor IX	95 ± 17,5	76,2 ± 28** (0/10)	153 ± 118 (1/3)	74,2 ± 28,5** (0/4)

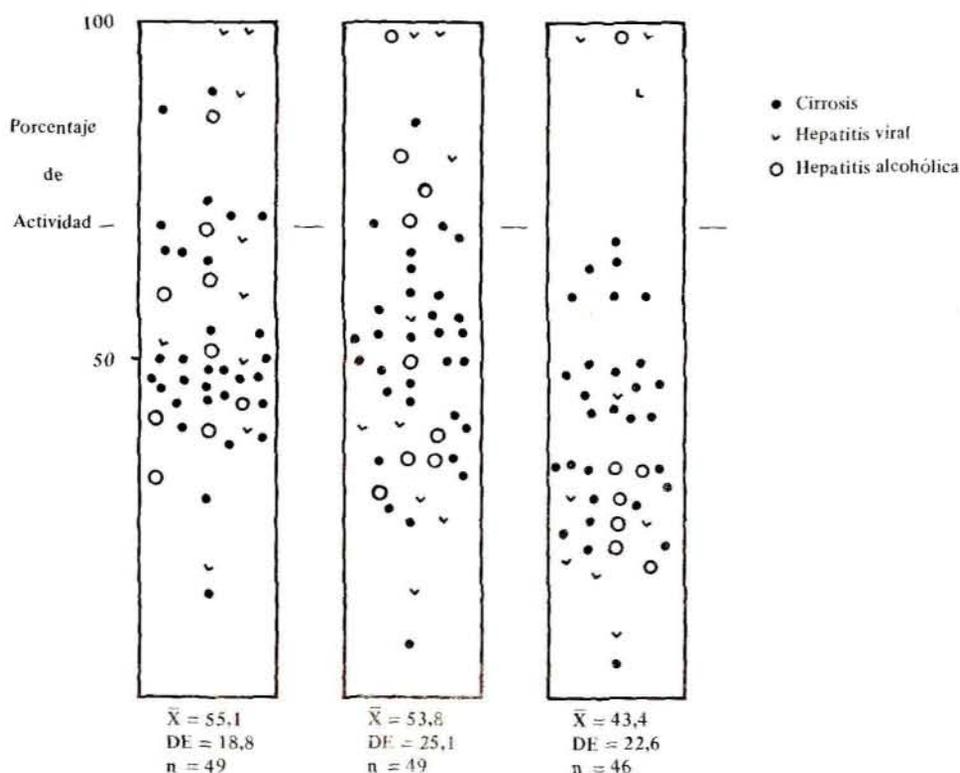
* $p > 0,01$
 ** No significativo
 El resto $p < 0,001$

() En paréntesis el número de pacientes con resultados anormales sobre el número total de pacientes estudiados.

Cuadro III
NUMERO DE PACIENTES CON PRUEBAS DE COAGULACION ALTERADAS
SOBRE EL NUMERO TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

Prueba de la coagulación	Pacientes con prueba alterada	Total de pacientes
Tiempo de Protrombina	38	49
Tiempo de Tromboplastina Parcial	20	45
Normotest	39	49
Thrombotest	41	48
Antitrombina III	19	28

GRAFICO I
RESULTADOS DEL TIEMPO DE PROTROMBINA, NORMOTEST Y THROMBOTEST
EN 49 PACIENTES CON HEPATOPATIA



MATERIALES Y METODOS

Se tomó a 31 pacientes con cirrosis hepática, a 9 con hepatitis alcohólica y a 9 con hepatitis viral una muestra de sangre con citrato de sodio 3,8% en una proporción de 1 a 9.

Se le realizó a cada muestra los siguientes exámenes rutinarios: tiempo de protrombina (TP) (18) con tromboplastina preparada y estandarizada en nuestro laboratorio (1,2), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) (19), normotest (NT) y thrombotest (TT) (Nyegaard & Co.). Asimismo, se cuantificaron los siguientes factores bioquímicos de la coagulación: fibrinógeno por el método de Clauss (7), factores II, V, VII, VIII, IX y X por los métodos ya descritos para nuestro laboratorio (6).

El presente estudio nos demuestra que la mayoría de los pacientes estudiados tiene

deficiente producción de factores, especialmente aquellos producidos en el hígado. Este dato además de confirmarnos el diagnóstico de la enfermedad hepática, nos permitió analizar la sensibilidad de las pruebas rutinarias de la coagulación usadas para valorar función hepática. Únicamente 3 pacientes (2 hepatitis virales y 1 cirrosis) de todos los estudiados tenían las cuatro pruebas rutinarias de la coagulación normales (TTP, TP, NT, TT), al contrario del resto de los pacientes que tenía una o más pruebas alteradas y además los factores específicos de la coagulación bajos; correlacionando los niveles disminuidos de los factores II, VII y X con porcentajes bajos de TP, NT y TT.

La AT-III que es sintetizada en su mayor parte en el hígado es de gran utilidad para evaluar función hepática, encontrándose en algunos estudios que su cuantificación es más

útil que la del Normotest para tal evaluación, postulando que esta ventaja analítica se debe a la alta sensibilidad del método inmunológico que se usó (15). Además en otro estudio se demostró que en la cirrosis hepática los niveles biológicos e inmunológicos descienden en igual proporción (3), lo cual es indicativo de que existe una disminución en la síntesis de la proteína.

En nuestro estudio, la AT-III tuvo igual utilidad práctica que en el estudio mencionado, pues de los 28 pacientes a los cuales se les cuantificó, 19 presentaron niveles disminuidos contra 21 que dieron alterado el NT.

Por otra parte, el fibrinógeno, aunque los resultados dieron diferencia significativa con el normal, sólo 8 de los 31 pacientes tuvo valores bajo el mínimo normal. El fibrinógeno no tiene gran valor diagnóstico, pues puede elevarse en procesos inflamatorios debido a que el hígado parece que tiene una capacidad

de reserva para la síntesis de esta proteína (23).

Analizando el resultado de las pruebas rutinarias, vemos que a pesar de que el TTP abarca un número mayor de factores dentro de su campo de acción, sólo 20 de los 45 pacientes dio resultados alterados. Esta situación se puede explicar por los niveles altos de factor VIII que presentan estos pacientes en enfermedad hepática, a cuya concentración es muy sensible el TTP; así que este factor que lo encontramos elevado en nuestros pacientes puede compensar la deficiencia de los otros factores. Por lo tanto, el TTP es una prueba de poca utilidad para evaluar función hepática.

El Normotest ha sido una de las pruebas de coagulación que más se ha recomendado para el estudio de la función hepática (10,11, 16,23), pues es un buen indicador de esta por su sensibilidad en detectar deficiencia de factores VII, X y II, secuencia ésta, en la cual

Figura 2
SIGNOS Y SINTOMAS
Abscesos Cerebrales en la Infancia - 31 Casos
H.N.N. 1965 - 1976

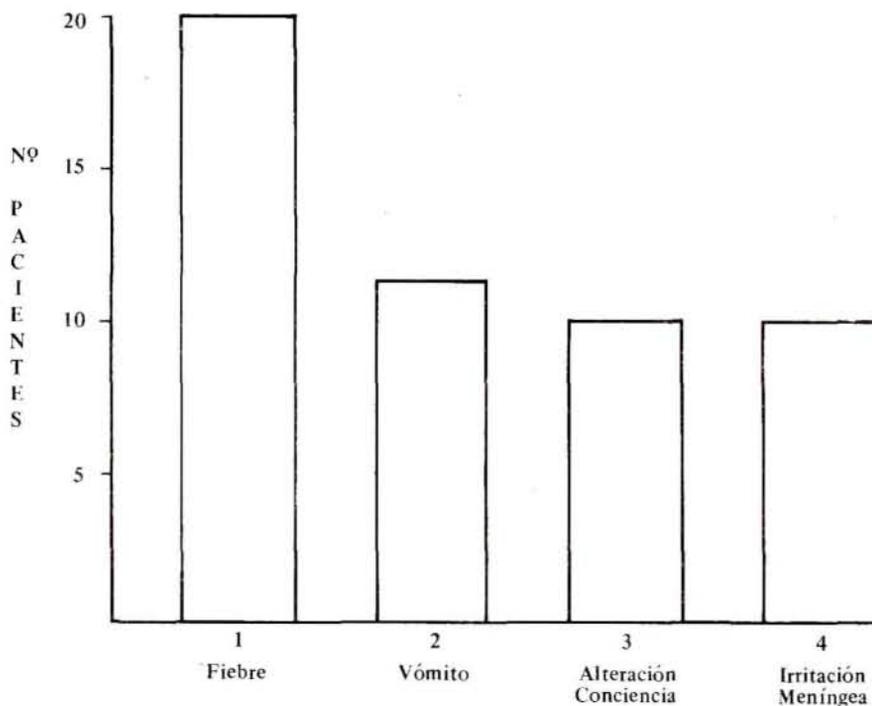
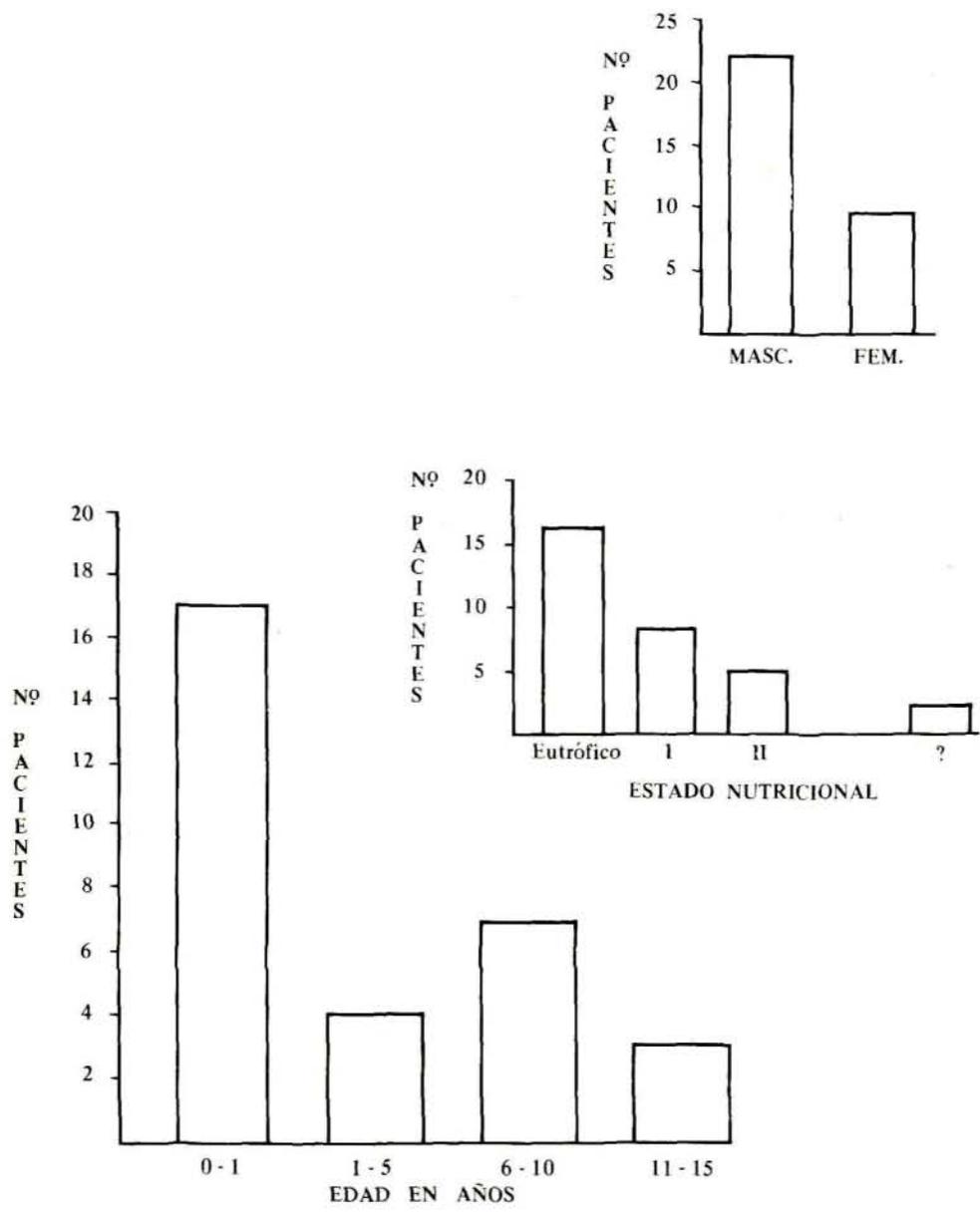


Figura 1
Absceso Cerebral en la Infancia - 31 Casos
H.N.N. 1969 - 1979
EDAD, SEXO, ESTADO NUTRICIONAL



se ha visto que disminuyen estos factores (12). Parece que el factor VII con una vida media muy corta (4-7 horas) es el primero en descender, seguido por los otros factores del complejo protrombínico. En una fase más avanzada de la enfermedad el V y luego el fibrinógeno comienzan a descender.

En este reporte, el estudio comparativo del NT con una tromboplastina de cerebro humano estandarizada, dio resultados similares en los pacientes con función hepática alterada, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa. En un estudio anterior (5) ya se había demostrado la sensibilidad de esta tromboplastina a la deficiencia de factores VII y X, encontrándose una sensibilidad similar a la de la British Comparative Thromboplastin (BCT), la cual se usó como referencia.

Las diferencias en porcentaje de actividad del TP y el NT con respecto al TT se pueden deber a la mayor sensibilidad de esta prueba, a la deficiencia de factores y a la capacidad de detectar inhibidores endógenos, tales como aquellos que se presentan en la deficiencia de vitamina K, en las hepatopatías crónicas y en la coagulación intravascular diseminada que puede acompañar algunas hepatopatías.

Los resultados de este estudio indican que la determinación del TP usando tromboplastina preparada a partir de cerebro humano y estandarizada con una tromboplastina de referencia, es de gran utilidad para evaluar función hepática. El TP es de fácil ejecución y capaz de medir correctamente la función de síntesis de las células hepáticas. A su vez con esta prueba se obvia la necesidad de medir los factores específicos de la coagulación.

Lógicamente el tiempo de protrombina es una prueba que explora sólo una fase de la hemostasia. El defecto hemostático en las hepatopatías es múltiple, comprende además de la deficiencia de factor, trastornos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas (4) y alteraciones de las fibrinolisis (21). Por lo tanto, si lo que se desea es valorar el riesgo hemorrágico en pacientes con enfermedad hepática, es necesario usar pruebas adicionales para evaluar las otras fases de la hemostasia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Preparación y estandarización de una tromboplastina costarricense. *Act. Méd. Cost.* 21;213,1978.
- 2.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Estudio comparativo de la TCR con tres tromboplastinas comerciales. *Act. Méd. Cost.* 21;397,1978.
- 3.- Barrantes, A., Fonseca, J.E. Antitrombina III: niveles inmunológicos y biológicos en cirrosis hepática y en coagulación intravascular diseminada. *Sangre* 24;1043,1979.
- 4.- Barrantes, A., Martén, A., Montero, C., Cordero, R. Agregación plaquetaria en enfermedad hepática inducida por alcohol. *Act. Méd. Cost.* 23;223,1980.
- 5.- Barrantes, A., Salas, R. Sensibilidad de la tromboplastina costarricense de referencia (TCR) a los factores VII y X. *Act. Méd. Cost.* 21;313,1978.
- 6.- Barrantes, A., Salas, R. Hemostasis y Trombosis. Técnicas de estudio e interpretación. Centro de Docencia e Investigación, CCSS, 1980.
- 7.- Claus, A. Gerinnungs physiologische schnell method zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat.* 17;237,1957.
- 8.- Deutsch, E. Blood coagulation changes in live disease. *Progr. Liver Dis.* 2;69,1965.
- 9.- Dioguardi, N., Mannucci, L., Pizzolato, M., Mannucci, P.M. La prove di coagulazione nella valutazione della funzione epatica e del rischio emorragico. *Atti del II Congresso Nazionale della Societa Italiana per lo studio dell'Emostasia e della Trombosis*, Sassari, Giugno, 1972.
- 10.- Henning, H., Yano, M. Significance and practicability of Normotest in diagnosis of liver diseases. *Scand J. Gastroet.* 8 (Supp 19), 119, 1973.
- 11.- Hillebrand, P., Sherlock, Sh. Use of Normotest and Thrombotest coagulation tests in hepatocellular disease. *Scan. J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 125, 1973.
- 12.- Koller, F. Theory and experience behind the use of coagulation tests in diagnosis and prognosis of liver disease. *Scan J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 51, 1973.
- 13.- Losowsky, MS., Simmons, A. V., Miloszewski K. Coagulation abnormalities in liver disease. *Postgr. Med.* 8;231, 1973.
- 14.- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F. Immunochemical quantitation of

- antigens by single radial immunodifusion. *Int. J. Immunochem.* 2;235,1965.
- 15.- Mannucci, L., Dioguardi, N., Del Ninno, Z., Mannucci, P.M. Value of Normotest and antithrombin II in the assesment of liver function. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 103, 1973.
 - 16.- Ockermann, P.A., Bracconier, J.H. Ericksson, O. Normotest in acute hepatitis and chronic liver disease. *Scand. J. Gastroent.* 8 (Supp 19); 83, 1973.
 - 17.- Owren, PA. Normotest in liver disease. *Farmacoterapi.* 25;46, 1969.
 - 18.- Poller, L. The British Comparative Thromboplastin. Association of Clinical Pathologist, Broadsheet N°71, 1970.
 - 19.- Poller, L., Thompson, J.M. The partial thromboplastin (cephalin) time test. *J. Clin. Path.* 25;1038,1972.
 - 20.- Ro, J.S. Hemostatic problems in liver failure. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 71, 1973.
 - 21.- Roberts, H.R., Cederbaum, A.I. The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology* 63;297,1972.
 - 22.- Smart, J.V. Elementos de estadística médica. Ed. Marín, Barcelona, 1972.
 - 23.- Veltkamp, J.J., Kreuning, J. The diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. *Scand. J. Gastroentr.* 8 (Supp 19); 93, 1973.