

## ESTUDIO DE ANTITROMBINA III Y TIEMPO DE PROTROMBINA EN DIFERENTES TRASTORNOS HEPÁTICOS

Fernando Atmella\*, Francisco Hevia\*\* y Zulma Koon\*\*\*

### RESUMEN

Se hizo un estudio de los niveles de antitrombina III (A TIII) y de tiempo de protrombina (T.P.), en pacientes que presentaban cinco tipos diferentes de enfermedad hepática (hepatopatía alcohólica crónica, cirrosis no alcohólica, hepatitis viral aguda, hepatitis crónica activa y hepatitis crónica persistente).

Se encontró una diferencia significativa  $p < 0.001$  de los valores, al compararlos con 20 controles normales, con excepción de las hepatitis crónicas persistentes y la hepatitis viral aguda  $p < 0.05$ .

Los valores más alterados se encontraron en la hepatitis crónicas activas y en los cirróticos, lo que coincide con otros autores, en que ambas pruebas y en especial la AT III representan el mejor criterio, para evaluar la severidad del daño hepático, por lo que las recomendamos como pruebas rutinarias en la evaluación de estas patologías. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10 (2):19-29].

### INTRODUCCION

La antitrombina III (AT III) es una glicoproteína, presente en forma natural en la circulación sanguínea. Está compuesta por tres proteínas: una alfa 2 globulina, que neutraliza el 50 por ciento de la trombina, una alfa 2 macroglobulina y una alfa 1 antitripsina, que neutralizan el 50 por ciento restante en proporciones semejantes, con un peso molecular aproximado de 65.000 daltons, (9). Es idéntica al cofactor de la heparina. Se sintetiza en el hígado y en el endotelio vascular, su concentración plasmática es de 100-150 microgramos por ml, y tiene una vida media de  $2.71 \pm 0.26$  (9).

El hígado es la mayor fuente de síntesis de la At III (15); su estudio es de gran utilidad en la evaluación de diferentes trastornos hepáticos, incluyendo cirrosis, hepatitis y coagulación intravascular diseminada.

La antitrombina III funciona como el principal inhibidor fisiológico de la trombina, con un papel muy importante en la modulación de la hemostásis. Además inhibe otras proteasas, al formar complejos irreversibles y estables con otros factores de la coagulación activados (XIIa, XIa, Xa, IXa, calicreína y plasmina), excepto el factor VIIa (20).

La heparina aumenta la tasa de actividad neutralizante de la ATIII, uniéndose a ésta y acelerando la velocidad con la cual este inhibidor actúa sobre las proteasas, de modo que la función anticoagulante de la heparina se fun-

---

\* Cátedra de Hematología, Depto. de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica y Sección Hematología, Hospital San Juan de Dios.

\*\* Unidad de Hepatología, Hospital San Juan de Dios.

\*\*\* Estudiante de Internado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

damenta en esa unión con la ATIII (1,20).

La importancia fisiológica de su control, se atribuye a la asociación entre los estados de deficiencia de AT III y el aumento frecuente de eventos tromboembólicos (1, 3, 12, 14, 15, 16, 20), aún cuando la ATIII representa solamente una pequeña fracción de la capacidad total de neutralización de proteasas de la sangre (1, 16). Estas deficiencias pueden ser adquiridas o hereditarias y difieren de otros trastornos comunes de la coagulación, en que el heterocigoto con actividad de ATIII del 40 por ciento al 60 por ciento, manifiestan un síndrome de tromboembolismo recurrente (14).

La deficiencia familiar es un trastorno autosómico dominante, que lleva a episodios recurrentes de tromboembolismo (2), siendo su incidencia tan alta como 1:2000 en la población general (14).

La deficiencia adquirida ha sido reportada en un gran número de trastornos, que incluyen el cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedad renal, enfermedad hepática, sepsis, complicaciones obstétricas, post-cirugía, durante estados trombóticos activos, coagulación intravascular diseminada y otras (12, 13), sugiriéndose que en algunos casos extremos, esta disminución puede perpetuar la tendencia hemorrágica, así como llevar estados de resistencia a la heparina (1).

Las enfermedades hepáticas están asociadas con defectos hemostásicos complejos en el cual las plaquetas, la coagulación y la fibrinólisis pueden estar afectadas.

Se ha reportado que las concentraciones plasmáticas de este inhibidor fisiológico, son bajas en las enfermedades hepáticas crónicas severas (10).

En el laboratorio, los niveles circulan-

tes de ATIII pueden ser determinados utilizando varios métodos, que incluyen procedimientos de coagulación, inmunológicos, fluorométricos y cromogénicos (13). Uno de los métodos más aceptados en la actualidad, es el colorimétrico, usando sustratos cromogénicos, el cual se utilizó en este proyecto. (6).

El objetivo del presente trabajo es realizar las determinaciones de ATIII y el tiempo de protrombina en pacientes con diferentes hepatopatías, con la finalidad de demostrar si existe correlación entre los valores obtenidos con ambas determinaciones, así como en cuáles patologías específicas se encuentran los valores más alterados, y si se diera el caso, en cuáles patologías hepáticas los valores están normales o cercanos a la normalidad. Con esto se trata de demostrar si la prueba de ATIII puede tener un valor práctico en el diagnóstico y pronóstico de una o varias hepatopatías específicas.

De gran interés, significa también demostrar si los niveles de ATIII están más alterados en problemas hepáticos agudos o crónicos y si existe alguna relación entre los niveles de ATIII y la severidad del proceso patológico.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se estudió a 53 pacientes hombres y mujeres con edades comprendidas entre 17 y 81 años (>:50), de la Unidad de Hepatología del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, con diferentes tipos de trastornos hepáticos.

Como grupo control, se estudió a 20 hombres y mujeres, de edades similares a las anteriores, sin anormalidades clínicas aparentes, que no presentaban antecedentes personales de diabetes, presión alta, accidentes vascu-

lares ni enfermedad hepática y con colesterol, triglicéridos, glicemia, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y hemograma normales.

A los 53 pacientes y al grupo control se les realizaron las determinaciones de antitrombina III y el tiempo de pro-trombina de Quick (17).

La determinación de ATIII se hizo por el método colorimétrico de Boehringer Mannheim GmbH Diagnóstica, Catálogo 263770 (sustrato cromogénico), (6). El estudio estadístico se realizó con la prueba de comparación de promedios, usando la distribución normal (z).

## RESULTADOS

En el Cuadro 2 se presentan los resultados obtenidos con ambas pruebas en el grupo control.

De acuerdo con el estudio estadístico realizado, el ámbito normal para la AT III en nuestros pacientes normales es de 10 a 14 UI/ml, coincidiendo con los valores normales estipulados para la prueba, de acuerdo a la casa comercial (10 a 15 UI/ml). El tiempo de pro-trombina normal osciló entre 11.9 -12.7 segundos.

En el Cuadro 3 se muestran los resultados de AT III obtenidos en cada uno de los diferentes trastornos hepáticos

estudiados, en el cual sobresalen los niveles bajos encontrados en los pacientes con hepatitis crónica activa, cirrosis y hepatopatía alcohólica crónica, contraria a la hepatitis viral aguda y la hepatitis crónica persistente, en donde los valores se acercan más a lo normal.

En el Cuadro 5 se reportaron los valores estadísticos al comparar la AT III de los pacientes hepáticos con el grupo control, en donde se muestra que únicamente en la hepatitis viral aguda no existió una diferencia significativa.

Con relación al tiempo de protrombina (TP), ésta se comportó en forma semejante a la AT III, encontrándose los niveles más alterados en las mismas patologías (Cuadros 4 y 5).

Con respecto al grupo misceláneo, se incluyó a **un absceso hepático amibiano**: cuya concentración de AT III fue de 10.2 UI/ml (84%) y un TP de 15 segundos (s), contra 12 segundos del normal, *una colelitiasis múltiple*: cuyo AT III fue de 10.4 UI/ml (85%) y TP 13 s. contra 13 S del normal, **un hepatoma inicial**: con niveles de AT III de 12.2 UI/ml (100%) y TP de 13 S. contra 12 S. del normal y un **linfoma con infiltración hepática**: con niveles de AT III de 7.3 UI/ml (60%) y TP de 19 S. contra 12 S. del normal.

---

**CUADRO 1**

**TIPOS DE TRASTORNOS HEPATICOS EN 53 PACIENTES ESTUDIADOS  
POR ANTITROMBINA III Y TIEMPO DE PROTROMBINA**

---

	No. de casos
Hepatopatía alcohólica crónica	21
Cirrosis no alcohólica	10
Hepatitis viral aguda	8
a. Hepatitis crónica activa	5
b. Hepatitis crónica persistente	5
Varios	4
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>

---

**CUADRO 2**  
**RESULTADOS EN 20 SUJETOS SANOS DE LAS PRUEBAS**  
**DE ANTITROMBINA III Y TIEMPO DE PROTROMBINA**

	ANTITROMBINA III	TIEMPO DE PROTROMBINA
N	20	20
$\bar{X}$	12 UI/ml (98%)	12,3 s
DE	2	0,4
Ambito	10-14 UI/ml (80 - 115%)	11,9 - 12,7 s.

- N = Número de determinaciones  
 $\bar{X}$  = Promedio aritmético  
DE = Desviación estándar  
UI/ml = Unidades Internacionales por mililitro  
S = Segundos

---

**CUADRO 3****RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DE AT III  
REALIZADOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEPATICOS**

Diagnóstico	N	X (UI/ml)	X %	DE	Ambito (UI/ml)	(%)
Hepatop. alcoh. crónica	21	7,8	(64)	2,8	5,0 - 10,6	(37-91)
Cirrosis	10	6,5	(54)	2	4,5 - 8,5	(38-70)
Hepatitis viral aguda	8	12	(99)	3,2	8,8-15,2	(73-125)
Hepatitis crónica activa	5	5	(42)	1,5	3,5-6,5	(30-54)
Hepatitis crónica	5	9,8	(81)	1,5	8,3-11,3	(69-93)

N = Nº de determinaciones  
X̄ = Promedio aritmético  
DE = Desviación estándar  
UI/ml = Unidades Internacionales por mililitro  
S = Segundos

---

**CUADRO 4**

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DEL TIEMPO  
DE PROTROMBINA, REALIZADOS EN PACIENTES CON  
DIFERENTES TRASTORNOS HEPATICOS**

	Hepatopatía alcohólica crónica	Cirrosis	Hepatitis viral aguda	Hepatitis crónica activa	Hepatitis crónica perşistente
<b>N</b>	21	10	8	5	5
<b><math>\bar{X}</math> (s)</b>	17	16,7	14	20	15
<b>DE</b>	3,8	2,2	3,7	2,4	3
<b>Ambito (S)</b>	13,2-20,8	14,5-18,9	10,3-17,7	17,6-22,4	12-18

**N** = Nº de determinaciones  
 **$\bar{X}$**  = Promedio aritmético  
**DE** = Desviación estándar  
**S** = Segundos

---

**CUADRO 5**

**VALORES ESTADISTICOS OBTENIDOS AL COMPARAR GRUPOS  
DE PACIENTES CON TRASTORNOS HEPATICOS CON EL GRUPO CONTROL**

DIAGNOSTICO		Z	P
Hepatopatía alcoh. crónica	AT III	5,6	p < 0,001
	TP	5,6	p < 0,001
Cirrosis	AT III	7,1	p < 0,001
	TP	6,3	p < 0,001
Hepatitis viral aguda	AT III	0	p > 0,05
	TP	1,28	p > 0,05
Hepatitis crónica activa	AT III	8,8	p < 0,001
	TP	7,3	p < 0,001
Hepatitis crónica persistente	AT III	2,7	p < 0,01
	TP	1,96	p > 0,05

z = Prueba de comparación de promedios usando la distribución normal.

p = Probabilidad.



## DISCUSION

El hígado es la mayor fuente de síntesis de la antitrombina III (AT III) y algunos estudios han demostrado que la medición de su actividad es de gran valor para evaluar la función hepática (1, 18).

Los principales mecanismos involucrados en la patogénesis de los defectos de la coagulación en la hepatopatía se deben a un defecto en la síntesis hepática de factores o proteínas de la coagulación, o a un aumento en el catabolismo de las mismas. Además, el aclaramiento de sustancias procoagulantes es menos efectivo en la insuficiencia hepática (10).

El metabolismo de la AT III humana, fue estudiado usando como marcador I<sup>125</sup>. Se demostró que la vida media plasmática era de 2,71 + 0,26 días en sujetos normales y que era similar, en pacientes con cirrosis o carcinoma primario del hígado (3). Además, el mismo estudio sugiere que en cirrosis existe una síntesis disminuida de AT III, mientras que los pacientes con carcinoma primario de hígado presentaban apenas niveles moderadamente bajos de ella (3).

En la literatura, hay discrepancias entre los valores encontrados por diferentes autores, en los trastornos hepáticos. Algunos han encontrado niveles disminuidos de AT III en enfermedad hepática aguda (7, 13), mientras que otras los reportan normales o aumentados (4, 5). Diversos investigadores han reportado niveles disminuidos de AT III en la enfermedad hepática crónica especialmente en cirrosis (1, 9, 10, 11, 12, 13, 15). Las discrepancias en cuanto a los niveles encontrados en diferentes estudios, se debe en parte al advenimiento de métodos más sensibles y precisos para detectar AT

III, en comparación con los tradicionales (2, 8, 19).

Los valores más bajos de AT III los encontramos en los pacientes con hepatitis crónica activa y en los cirróticos. Siguieron los pacientes con hepatopatía alcohólica crónica en la hepatitis crónicas persistentes y en las hepatitis virales agudas hubo valores normales. En estos, últimos se estudiaron 8 pacientes, 5 de los cuales tenían hepatitis tipo B y tres hepatitis tipo A. De ellos, únicamente tres presentaron niveles ligeramente bajos de AT III, los cuales correspondían a tres hepatitis tipo B.

Es de esperar que en las hepatitis virales agudas, el daño hepático sea menos severo que en otras hepatopatías, lo cual se demostró con estos niveles normales de AT III. El tiempo de protrombina también indicó que no existe un problema severo en la producción de los factores dependientes de vitamina K.

De los 21 pacientes del grupo 1 con hepatopatía alcohólica crónica estudiados, únicamente tres presentaron niveles normales de AT III y tiempo de protrombina; los restantes 18 pacientes presentaron valores variables de AT III, y de tiempo de protrombina, que se relacionan con la severidad del proceso hepático inducido por el alcohol.

En el grupo constituido por pacientes cirróticos, únicamente uno de los ocho pacientes diagnosticados tenía valores normales de AT III y de tiempo de protrombina. Los restantes, presentaron niveles de AT III muy bajos, incluso, inferiores a los encontrados en ciertas deficiencias congénitas heterocigotas. A diferencia de ellas, estos pacientes no mostraban evidencia clínica de tromboembolismo venoso, probablemente debido a la baja concentración de protrombina y de factores de

pendientes de vitamina K, también observados en estos pacientes a través de un tiempo de protrombina sumamente prolongado. Como promedio se encontró niveles de 54 por ciento de AT III en los pacientes cirróticos, coincidiendo con otros autores, que habían reportado niveles disminuidos de AT III en cirrosis (1, 9, 11, 12, 13, 15).

En el grupo de las hepatitis crónicas, las dividimos en activa y persistente, encontrando niveles muy bajos de AT III en las crónicas activas y niveles ligeramente disminuidos o cercanos a lo normal, en las crónicas no activas. Igual sucedió, con el tiempo de pro-trombina, cuyo promedio en las crónicas activas fue de 20 segundos y en las no activas de 15 segundos. Consideramos que ambas pruebas son de gran utilidad en la diferenciación diagnóstica y en el control evolutivo de estos tipos de trastornos.

En un trabajo reciente publicado por Rodznek, J.J. y col. (18), en donde estudian diferentes pruebas para obtener criterios sobre la severidad del daño hepático, encontraron, que los niveles de colesterol, albúmina y fibrinógeno no reflejan el grado de gravedad de la enfermedad hepática, mientras que el T.P. y principalmente los niveles de AT III corren paralelos al grado de severidad. Encontraron niveles de AT III significativamente más bajos en cirróticos que en esteatosis, y esteatofibrosis, además los valores en la enfermedad hepática descompensada eran significativamente más bajos que en la compensada. También consideran que los valores de AT III pueden predecir con gran seguridad el riesgo de muerte. De acuerdo con los resultados obteni-

dos en el presente trabajo, en donde los niveles de AT III y tiempo de pro-trombina están más alterados en cirrosis, en hepatitis crónicas activas y en hepatopatías alcohólicas, que en hepatitis viral y hepatitis crónica persistente, coincidimos con Rodznek y colaboradores (18), en que ambas pruebas, y en especial la AT III, representa el mejor criterio para evaluar la severidad del daño hepático, por lo que se recomiendan como pruebas rutinarias para evaluar dicha patología.

### **ANTITHROMBIN III AND PROTHROMBIN TIME LEVELS IN DIFERENT HEPATIC DISORDERS**

#### **ABSTRACT**

*Levels of antithrombin III (AT III) and of prothrombin time were studied in patients with five different hepatic disorders (chronic alcoholic hepatopathy, non-alcoholic cirrhosis, acute viral hepatitis, active chronic hepatitis and persistent chronic hepatitis).*

*Significant statistical differences ( $p < 0.001$ ) of both parameters were found in three conditions when they were compared to 20 normal subjects. Only persistent chronic hepatitis and acute viral hepatitis showed no difference ( $p < 0.005$ ).*

*The greatest changes on were found in active chronic hepatitis and cirrhosis. We agree with other authors that both tests, but mainly A T III, are the most appropriate for the evaluation of the severity of hepatic damage.*

*We recomend the inclusion of these tests in the routine evaluation of the severity of these hepatic disorders.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrantes, B.A.; Fonseca, G., J.E. Antitrombina III: niveles inmunológicos y biológicos en cirrosis hepática y en coagulación intravascular diseminada. *Sangre* 1979; 24:1043-1047.
2. Cosgriff, T.M.; Hershgold, E.J.; Martin, B.A.; Carlson, K.S. False assignment of familial antithrombin III deficiency with the von Kaulla Assay-Am. *J. Clin. Pathol.* 1983; 80:697-699.
3. Chan, V.; Lai, C.L.; Chan, T.K. Metabolism of antithrombin III in cirrosis and carcinoma of the liver. *Clinical Science*, 1981; 60:681 - 688.
4. Hallen, A.; Nilsson, I.M. Coagulation studies in liver disease. *Thromb. Diath Haemorrh.* 1964; 11:51-63.
5. Hensen, A.; Loeliger, E.A. Antithrombin III. Its metabolism and its function in blood coagulation. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1963; 10 (suppl): 1-84.
6. Hesse, R. Antitrombina III: método cromogénico. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica. 1983.
7. Innerfield, F.; Angrist, A. and Boyd, L.J. The plasma antithrombin titer in incipient advanced liver failure. *Gastroenterology*. 1952; 20:417-429.
8. Innerfield, F.; Stone, M.L.; Hersheimer, W.; Clauss, R.D. and Greeberg, J. Antithrombin and heparin antithrombin patterns in prethrombosis and thrombosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; 65:384-389.
9. Jiménez, R. Antitrombina III en estados normales y patológicos. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1983; 4:39-54.
10. Knot, E.; Ten Cate, J.W.; Drjfhoot, H.R.; Kahlé, L.H.; Tytgat, G.N. Antithrombin III metabolism in patients with liver disease. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37: 523-529.
11. Matsuo, T.; Matsuo, Ch. and Matsuo, O. Characterization of the biological activity of antithrombin III in patients with hepatic cirrhosis. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 40 (2):125- 132.
12. Milner, A.E.; Burnett, D; Rutter, J. And Bradwell, A.R. Detection of antithrombin III microheterogeneity. *Thromb Res.* 1985; 37:127-134.
13. Napoli, V.M.; Krzyzaniak, R.; Vroon, D.H.; Newton, J.L. Fluorometric assay of antithrombin III. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985; 84:173-179.
14. Nelson, D.M.; Stempel, L.E.; Brandt, J.T. Hereditary antithrombin III deficiency and pregnancy: report of two cases and review of the literature. *Obstet. Gynecol.* 1985; 65:848-853.
15. Nielsen, L.E.; Bell, W.R.; Borkon, A.M.; Neill, C.A. Extensive thrombus formation with heparin resistance during extracorporeal circulation. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 149-151.
16. Patrassi, G.M.; Picchinenna, R.; Vettor, R.; Cappelato, G.; Coccarielli, D. and Girolami, A. Antithrombin III activity and concentration in diabetes mellitus. *Thromb. Haemos.* 1985; 54:415-417.
17. Quick, A.J. On various properties of thromboplastin (aqueous tissue extract) *Am. J. Physiol.* 1935; 114:282.
18. Rodzynek, J.J.; Preux, C.; Léautaud, P.; Wettendorff, P.; Delcourt, A. Antithrombin III: A new criteria of severity of liver disease. X<sup>th</sup> International Congress on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. Haemos.* 1985; 54:89.
19. Von Kaulla, E.; Von Kaulla, K.N. Antithrombin III and disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 1967; 48:69-80.
20. Weenink, G.H.; Treffers, P.E.; Vijn, P.; Smorenberg-Schoorl. M.E.; Ten Cate, J.W. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148:1092-1097.