

El tiempo de protrombina como prueba funcional hepática

Por:

Dr. JOSE E. FERNANDEZ MIRABAL,* Dr. ARMANDO ARAÑA FLORIDO,** AIDA CISNEROS,*** WALDINA ACOSTA⁸

Fernández Mirabal, J. et al. *El tiempo de protrombina como prueba funcional hepática*, Rev Cub Med 15: 5. 1978.

Se estudia el tiempo de protrombina en 177 hepatopatías diversas, y se observa el comportamiento de los factores II, V, VII, y X en cada una de ellas. Se establece el parámetro de 17 segundos como límite máximo de tiempo aceptable (con un control de 13) para valorizar una hepatopatía, aunque esto no significa que no puedan presentarse fenómenos de menor hemorragia con tiempos menores, ya que otros factores (plasmáticos, plaquetarios y vasculares) pueden intervenir en la génesis de un sangramiento por hepatopatía. Los autores consideran que el tiempo de protrombina constituye una excelente prueba funcional hepática cuando se le interpreta adecuadamente por internistas y laboratoristas.

INTRODUCCION

La tendencia al sangramiento es un trastorno que acompaña a menudo a las afecciones hepáticas, y su origen es complejo pues el hígado posee una función importante y múltiple en la génesis de los fenómenos hemorrágicos.¹

Casi todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado, de donde se deduce la posible aparición de una diátesis hemorrágica plasmática en hepatopatías graves. Además, se han descrito trastornos plaquetarios y vasculares, así como fenómenos fibrinolíticos en enfermedades del hígado.²

Se sabe que la prueba de laboratorio que aporta más datos y, a la vez, la más utilizada por los clínicos en el estudio de las alteraciones de la coagulación por hepatopatías, es la del tiempo de protrombina, pero su interpretación y, sobre todo, su valor diagnóstico y pronóstico, no son siempre bien comprendidos.

El tema *alteraciones de la coagulación en las enfermedades del hígado* ha sido abordado por varios autores,^{3*4} pero creemos que es la primera vez que se estudian en nuestro medio las alteraciones de los factores que se estudian con el tiempo de protrombina.

Hemos revisado un grupo de afecciones hepáticas en las cuales se pudo determinar el factor en déficit (II, V, VII o X) cuando evolucionaban con un tiempo de protrombina prolongada. Creemos que este test constituye una excelente prueba funcional hepática.

Se estudió el tiempo de protrombina en 177 pacientes con hepatopatías ingresados en el hospital docente "General Calixto García", desglosados de la siguiente manera:

108 hepatitis infecciosas agudas

48 hepatitis crónicas

9 cirrosis hepática

6 metástasis hepática

4 esteatosis hepática

2 granulomatosis hepática

Se estudiaron los factores II, V, VII y X, que son aquéllos cuya deficiencia se estudia con el tiempo de protrombina, y se anotó el % de los mismos en cada una de las afecciones referidas.

Se anotaron en gráficas las concentraciones de cada factor estudiado, señalando el número de casos con menos de 40%, entre 40% y 50%, entre 50% y 60%, entre 60% y 70%, entre 70% y 80%, entre 80% y 90% y más de 90% de actividad protrombínica.

Un déficit de fibrinógeno puede también alterar el tiempo de protrombina; sin embargo, su valor fío es significativo en las hepatopatías, por lo cual no fue estudiado.

En algunos casos se siguió evolutivamente el estudio del tiempo de protrombina para observar su posible valor pronóstico.

La técnica seguida fue la de Quick (tiempo de protrombina en una etapa) y cada factor se estudió después por separado.

Estimamos que 17 segundos es el límite máximo aceptable para considerar un tiempo de protrombina no peligroso, ya que representa el 52% de actividad protrombínica con un control de 13 segundos/ Si exceptuamos los casos de hepatitis viral aguda, todos los demás tuvieron confirmación histológica.

Factor	% FACTORES										Total					
	< 40%	40—50%	50—60%	60—70%	70—80%	80—90%	> 90%	No.	%	No.	%	No.	%			
Factor II	26	24	25	23	7	7	14	13	12	11	10	9	14	13	108	100
Factor V	14	13	5	4	4	4	16	15	15	14	17	16	37	34	108	100
Factor VII	22	20	15	14	11	10	34	32	15	14	8	7	3	3	108	100
Factor X	9	8	—	—	2	2	11	10	12	11	6	6	68	63	108	100

CUADRO II
HEPATOPATIAS CRONICAS

Factor	% FACTORES														Total	
	< 40%		40 — 50%		50 — 60%		60 — 70%		70 — 80%		80 — 90%		> 90%			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Factor II	14	30	7	15	6	12	6	12	2	4	7	15	6	12	48	100
Factor V	2	4	1	2	9	19	3	6	2	4	10	21	21	44	48	100
Factor VII	5	10	6	12	5	10	12	25	5	10	7	15	8	18	48	100
Factor X	12	25	1	2	—	—	3	6	1	2	1	2	30	63	48	100

Legenda

No. = número de casos.

% = % del número total de casos.

CUADRO III
CIRROSIS HEPATICA

Factor	% FACTORES														Total	
	< 40%		40 — 50%		50 — 60%		60 — 70%		70 — 80%		80 — 90%		> 90%			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Factor II	3	34	2	22	2	22	—	—	—	—	2	22	—	—	9	100
Factor V	3	34	1	11	1	11	1	11	2	22	—	—	1	11	9	100
Factor VII	4	44	1	11	—	—	3	34	1	11	—	—	—	—	9	100
Factor X	1	11	—	—	—	—	—	—	1	11	1	11	6	67	9	100

CUADRO IV
METASTASIS HEPATICA

Factor	% FACTORES												Total			
	< 40%		40 — 50%		50 — 60%		60 — 70%		70 — 80%		80 — 90%		> 90%		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
Factor II	1	16,6	2	34	1	16,6	1	16,6	—	—	1	16,6	—	—	6	100
Factor V	—	—	1	16,6	—	—	1	16,6	—	—	1	16,6	3	50	6	100
Factor VII	3	50	1	16,6	—	—	1	16,6	—	—	—	—	1	16,6	6	100
Factor X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	100	6	100

Leyenda
No. = número de casos.
% = % del número total de casos.

CUADRO V
ESTEATOSIS HEPATICA

Factor	% FACTORES												Total			
	< 40%		40 — 50%		50 — 60%		60 — 70%		70 — 80%		80 — 90%		> 90%		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
Factor II	2	50	—	—	—	—	1	25	—	—	1	25	—	—	4	100
Factor V	—	—	—	—	1	25	1	25	—	—	1	25	1	25	4	100
Factor VII	—	—	—	—	—	—	1	25	2	50	—	—	1	25	4	100
Factor X	1	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	75	4	100

CUADRO VI
GRANULOMATOSIS HEPATICA

Factor	% FACTORES										Total		
	< 40%	40—50%	50—60%	60—70%	70—80%	80—90%	> 90%	No.	%	No.		%	
Factor II	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	100
Factor V	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	50	2	100
Factor VII	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	100
Factor X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	100	2	100

Leyenda
No. = número de casos.
% = % del número total de casos.

RESULTADOS

En casos de hepatitis virales agudas con un tiempo de protrombina prolongado, encontramos que los factores más frecuentemente alterados son el II (protrombina) y el VII (factor estable) (cuadros I, II, III, IV, V, VI).

Observamos que mientras más grave es la hepatitis, más desciende la concentración del factor V (lábil).

En hepatitis crónica los factores que con más frecuencia descienden son el II y el X (factor Stuart-Prower).

En las cirrosis hepáticas el tiempo de protrombina se prolonga a expensas de los factores II, V y X fundamentalmente.

Es el factor estable (VII) el que encontramos más frecuentemente descendido en las metástasis hepáticas.

Como estudiamos pocos casos de esteatosis y de granulomatosis hepáticas, no le hemos dado valor al estudio de la concentración de factores.

Ninguno de los pacientes tomaba anticoagulantes tipo cumarínicos que pudieran hacer descender los factores del complejo protrombínico, ni presentó fenómenos de coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis, o ambas.

Ningún paciente tomó antibióticos o quimioterápicos por vía oral que pudieran hacer desaparecer la flora Intestinal, factor importante en la génesis de una avitaminosis K.

DISCUSION

El tiempo de protrombina de Quick es un excelente *test* para estudiar el déficit de los factores II, V, VII y X, que son los que intervienen en el sistema extrínseco de la coagulación.

Consiste en medir el tiempo durante el cual coagula un plasma recalcificado en presencia de tejido de tromboplastina.⁶

El resultado del *test* puede expresarse en segundos o en porcentaje de actividad protrombínica.

El test es particularmente sensible a la deficiencia del factor VII.⁷

Los factores del complejo protrombínico (II, VII, IX y X) comprenden un grupo dependiente de la vitamina K, absorbidos por el sulfato de bario y que se afectan con los cumarínicos.

El tiempo de protrombina tiene la limitación de no medir la deficiencia del factor IX, pero en cambio sirve para estudiar al factor lábil (factor V).

La síntesis de los factores dependientes de la vitamina K está impedida en los ícteros obstructivos y en las hepatopatías difusas; ello contribuye a la tendencia al sangramiento que aparece en esas afecciones.

La flora intestinal es una fuente importante de producción de vitamina K, y por eso, en casos de precoma o coma hepático, en los cuales se utiliza la neomicina u otros antibióticos para esterilizar el *tractus* intestinal, puede presentarse una avitaminosis K, que contribuye a la prolongación del tiempo de protrombina y, por ende, a la tendencia al sangramiento.

Los factores dependientes de la vitamina K también descienden en hepatopatías si hay un componente obstructivo intrahepático importante, y es en esos casos donde únicamente tendría valor la administración de la vitamina K para acortar el tiempo de protrombina.⁸

Se comprende fácilmente que en los fenómenos de ícteros obstructivos no se pueda absorber la vitamina K, pues al ser liposoluble necesita de la presencia de sales biliares en el intestino para su absorción. La dosis de vitamina K que se necesita para acortar un tiempo de protrombina en pacientes con hepatopatía, es mayor que la requerida en casos de ícteros obstructivos, y en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad parenquimatosa difusa no tiene ningún efecto.⁹

Además de los factores dependientes de la vitamina K, hay un factor lábil (el V), cuyo déficit puede ser determinado por el tiempo de

protrombina. La disminución del factor V se encuentra con frecuencia en hepatopatías difusas, y hemos observado que desciende proporcionalmente con la intensidad del proceso.

La deficiencia del factor V no puede ser rectificada con la administración de vitamina K, y en los pocos casos en los cuales una hipoproacelerinemia necesita ser tratada, hay que transfundir sangre o plasma fresco.

La fibrinólisis y la coagulación intra-vascular diseminada pueden estar presentes en algunas hepatopatías, y en esos casos desciende el factor V, no solamente por un impedimento en su síntesis, sino también por su destrucción o consumo.

Insistimos en la necesidad de practicar un coagulograma completo a todo paciente al que se le vaya a realizar una biopsia hepática. El tiempo señalado como no peligroso (17 segundos) para un tiempo de protrombina, significa una adecuada concentración de los factores implicados, pero debemos tener presente que otras alteraciones pueden tener lugar en un paciente con hepatopatía no medibles por el tiempo de protrombina, y que si bien consideramos fundamental esta prueba para el estudio de la función hepática, no debemos olvidar que se pueden presentar alteraciones plaquetarias, vasculares o de otros factores de la coagulación, que alteren los mecanismos hemostáticos y predispongan al sangramiento.

CONCLUSIONES

1. Hemos estudiado el tiempo de protrombina en 177 pacientes con hepatopatías diversas, y observamos el comportamiento de los factores II, V, VII y X en cada una de ellas.
2. Son los factores II y VII los que con más frecuencia se afectaron durante la hepatitis viral aguda. En estas afecciones el factor V desciende proporcionalmente con la intensidad del proceso.

3. En hepatitis crónica la prolongación del tiempo de protrombina se debió fundamentalmente al déficit de los factores II y X, mientras que, en la cirrosis hepática, los factores más frecuentemente afectados fueron II, el V, y el VII. Este último factor se vio con frecuencia descendido en los hígados metastásicos.
4. No pudimos establecer conclusiones en los casos de esteatosis y granulomatosis debido a los pocos pacientes estudiados.
5. El tiempo de protrombina constituye una prueba que debe repetirse periódicamente en las hepatopatías.
6. El acortamiento del tiempo de protrombina después de la administración de vitamina K puede servir de diagnóstico diferencial entre los ícteros obstructivos y hepatocelulares.
7. La vitamina K puede rectificar el déficit de factores II, VII y X, pero no del V. Este último necesita de la administración de plasma o sangre frescos en casos graves.
8. Hemos establecido 17 segundos como límite máximo de tiempo aceptable (con un control de 13) para autorizar una biopsia hepática, aunque esto no significa que no puedan presentarse fenómenos hemorrágicos con tiempos menores, ya que pueden intervenir otros factores (plasmáticos, plaquetarios y vasculares) en la génesis de un sangramiento por hepatopatía.
9. Consideramos que el tiempo de protrombina constituye un excelente *test* funcional hepático cuando se le interpreta adecuadamente por laboratoristas e internistas. Estos últimos deben informar a los primeros los datos clínicos.
10. Se insiste en la necesidad de realizar un coagulograma completo antes de ser sometido el paciente a maniobras cruentas.

SUMMARY

Fernández Mirabal, J. E. et al *Prothrombin time as a liver function test*. Rev Cub Med 15: 5, 1976.

Prothrombin time is studied in 177 diverse hepatopathies, and the behavior of factors II, V, VII and X is assessed in each one. A 17-second parameter is established as the maximum acceptable time limit (13 as control) for prescribing a liver biopsy, although it does not mean that hemorrhagic phenomena with lower times can appear since other factors —plasmatic, vascular, thrombocytic— can participate in the genesis of a bleeding for hepatopathy. Authors consider that prothrombin time is an excellent liver function test when it is suitably interpreted by internists and laboratorians.

RESUME

Fernández Mirabal, J. et al. *Le temps de prothrombine comme examen fonctionnel hépatique*. Rev Cub Med 15: 5, 1976.

Le temps de prothrombine est étudié dans 177 hépatopathies diverses, et on observe le comportement des facteurs II, VII et X dans chacune d'elles. On établit le paramètre de 17 secondes comme limite maximale du temps acceptable (avec un contrôle de 13) pour autoriser une biopsie hépatique, quoique ceci ne signifie pas que des phénomènes hé-morragiques ne puissent pas se présenter avec de temps mineurs, car d'autres facteurs (plasmatiques, plaquetaires et vasculaires) peuvent intervenir dans la genèse d'un saignement par hépatopathie. Les auteurs considèrent que le temps de prothrombine constitue un excellent examen fonctionnel hépatique quand il est bien interprété par les médecins et les techniciens de laboratoire.

PE3KJ.IE

SepaaHaes MntaBaa X., vi ap. BpeMH npoTpoMCHM b KaqecTBe ne<ieuHoi \$yHK
U/.bnaji&KO' npoCti.Rev Cub ;:ed 1,: ,1" ..

H3yiHJiK Bpe?.H npoTpoMSwHbi v 177 pa3JinHHUx renaTonaTKM u naóJiiojaeTCH
3a noBeasii:.*.jaicooob ll,y,yil h X Ha KaxAOM H3 hmx .yKa3UBaeTCH,wto ne- pi;O3
17 ceitynaob CMKiaeTCH npeaeJiHhiM aonycTHMUM (KoaTpoJieH Ha 13) asa
npobcaeH::: neqeTHOii Omoickh,xoth sro He CHaum ^to mokho BCTpeTWb re-
aoppa:Heck'.e ;:e:-!^::aK BpeueHimsi ,iaK KaK japyae \$aKTopn(n3iacMaTimee— KKe
.njianeTa: Ht:e h cocyjiiiiCTKe) uoryT y^acTBOBaii He re-:e3 kpobom3jihh- hj:h
cJieacTbi::: renaionaT'i:..ABTopa cámara mto npoTpoMGKHHOe BpeMH hbjih- eiCH
xopoiKM \$yHKU«OHajibHbiu npoCoM ne^enu Koráa ero mosho ajensaTHO noH?:Ma*i
naSopaHiau; k TepaneBiaiiH.

BIBLIOGRAFIA

1. *Ratnoff, O. D.* Hemostatic mechanisms in liver disease. *Med Clin North Am* 47: 721, 1963.
2. *Stefanini, M.; Dameshek, IN.* Enfermedades hemorrágicas. 2da. Edic., Edit. Cient. Med. 1966.
3. *Leng Díaz, W.* Alteraciones de los mecanismos de la coagulación en la cirrosis hepática. Tesis para especialidad de primer grado de medicina interna, 1968.
4. *Alexander, B.; Goldstein, R.* Coagulation defect in hepatic disorders. Deficiency of prothrombin-conversion accessory substances. *J Clin Invest* 29: 795 (June) 1950.
5. *Araña, A.* Comunicación personal.
6. *Quick, A. J. et al.* Study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 190: 501 (Oct.) 1935.
7. *Quick.* Haemorrhagic diseases. Editorial Lea. Feb. 1957.
8. *Mindrum, G.; Glueck, H. I.* Plasma prothrom- bin in liver disease: Its clinical and prog- nostic significance. *Ann Int Med* 50: 1370 (June), 1959.
9. *Fernández Mirabal, J. E.* La coagulación de la sangre. Información Ciencias Médicas, 1970.
10. *Beaumont, J. L. et al.* Research on the spon- taneous fibrinolytic activity of the plasma in liver cirrhosis. *Rev Fr Clin et Biol* 1: 667 (June), 1956.
11. *Fernández, Mirabal, J. E.* La coagulación in- travascular diseminada. *Rev Ciencias Médicas, Oriente. Vol. 1: 4, 1969.*