

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA



**ALTERACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA INTERNADOS EN EL PABELLÓN  
BRITÁNICO DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ –  
BOLIVIA ENTRE LOS MESES DE ENERO A JUNIO DEL 2009**

**(TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA)**

**POTULANTE:** Univ: PAULA ANDREA PANIAGUA LUNA

LA PAZ – BOLIVIA

2010

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA



**ALTERACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA INTERNADOS EN EL PABELLÓN  
BRITÁNICO DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ –  
BOLIVIA ENTRE LOS MESES DE ENERO A JUNIO DEL 2009**

**(TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA)**

**POTULANTE:** Univ: PAULA ANDREA PANIAGUA LUNA  
**ASESOR:** Dra. VERÓNICA MENDOZA

LA PAZ – BOLIVIA

2010

## **AGRADECIMIENTOS**

*Un agradecimiento especial a la Dra. Luz Quiroga  
y a la Dra. Heidy García por su colaboración en  
la revisión de este trabajo.*

*A mis padres, por ser el pilar fundamental de mi educación,  
quienes me dieron la oportunidad de superarme  
profesionalmente, y me apoyaron día a día en esto  
que tan solo hubiera sido una ilusión.*

*A quien siempre me dedica su tiempo y energía,  
comparte mis tristezas y alegrías.  
Quién fué, es y será por siempre mi guía a seguir.  
A mi hermano Alvaro.*

*Por último, pero no menos importante,  
a mis compañeros de la facultad con quienes  
compartí los mejores e inolvidables momentos de mi vida a lo  
largo de mi carrera universitaria.*

## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b>	
<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACION.....</b>	<b>3</b>
<b>3. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>7</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>5.1. ASPECTOS GENERALES DEL HÍGADO.....</b>	<b>8</b>
<b>5.2. ANATOMÍA.....</b>	<b>8</b>
<b>5.3. HISTOLOGÍA.....</b>	<b>9</b>
<b>5.4. VASCULARIZACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>5.5. FUNCIONES METABOLICAS DEL HÍGADO.....</b>	<b>12</b>
<b>5.5.1. Metabolismo de los carbohidratos. ....</b>	<b>12</b>
<b>5.5.2. Metabolismo de los lípidos.....</b>	<b>13</b>
<b>5.5.3. Metabolismo de las proteínas.....</b>	<b>14</b>
<b>5.6. OTRAS FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO.....</b>	<b>14</b>
<b>5.6.1. Almacenamiento de vitaminas.....</b>	<b>14</b>
<b>5.6.2. Relación entre hígado y coagulación de la sangre.....</b>	<b>14</b>
<b>5.6.3. Almacenamiento de hierro.....</b>	<b>15</b>
<b>5.6.4. Eliminación o excreción de fármacos, hormonas y otras                 sustancias por el hígado.....</b>	<b>15</b>
<b>5.7. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS....</b>	<b>15</b>
<b>5.7.1. PATRONES DE DAÑO HEPÁTICO. ....</b>	<b>16</b>
<b>5.7.1.1. Degeneración y acumulación intracelular.....</b>	<b>16</b>
<b>5.7.1.2. Necrosis y apoptosis. ....</b>	<b>16</b>
<b>5.7.1.3. Inflamación.....</b>	<b>16</b>
<b>5.7.1.4. Regeneración.....</b>	<b>17</b>
<b>5.7.1.5. Fibrosis.....</b>	<b>17</b>
<b>5.7.2. FALLO HEPÁTICO.....</b>	<b>17</b>

5.7.3.	CIRROSIS.....	18
5.7.3.1.	Etiología.....	18
5.8.	ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS O TOXINAS.....	19
5.9.	ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA.....	20
5.9.1.	Esteatosis hepática (hígado graso).....	20
5.9.2.	Hepatitis alcohólica. ....	20
5.9.3.	Cirrosis alcohólica.....	21
5.9.4.	Mecanismo de lesión hepatocelular a causa del alcohol.....	22
5.10.	HEMOSTASIA.....	24
5.11.	FACTORES DE LA COAGULACIÓN.....	25
5.12.	CASCADA DE COAGULACIÓN.....	26
5.12.1.	Vía intrínseca. ....	27
5.12.2.	Vía extrínseca.....	27
5.12.3.	Vía común.....	27
5.13.	PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.....	27
5.13.1.	Transaminasas.....	28
5.13.2.	Lactato deshidrogenasa. (LDH).....	29
5.13.3.	Bilirrubina. ....	29
5.13.4.	Fosfatasa alcalina.....	29
5.13.5.	$\gamma$ - glutamil transpeptidasa.....	30
5.13.6.	Albúmina.....	30
5.13.7.	Tiempo de protrombina.....	31
5.14.	ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS HEPATOPATÍAS.....	31
5.14.1.	Alteraciones de la síntesis hepática de proteínas.....	31
5.14.2.	Déficit de vitamina K.....	32
5.14.3.	Desfibrinogenemia.....	32
5.14.4.	Hiperfibrinólisis.....	33
5.14.5.	Trombopenia.....	33
6.	<b>DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>34</b>
6.1.	Determinación de la población.....	34
6.1.1.	Criterios de inclusión.....	34
6.1.2.	Criterios de exclusión.....	34

6.2.	Descripción del ámbito de estudio.....	34
6.3.	Tipo de estudio.....	34
7.	<b>RESULTADOS</b> .....	35
8.	<b>DISCUSION</b> .....	43
9.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	45
10.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	47
	<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** Se puede mencionar múltiples causas que llevan a una enfermedad hepática, pero una de las más importantes es el consumo del alcohol. Se considera que el daño hepático depende de la cantidad de alcohol ingerido y la duración, de esta manera la enfermedad progresa hasta llegar a un daño terminal e irreversible conocido como cirrosis. Por lo tanto, el presente estudio, muestra la alteración que existe en los datos del tiempo de Protrombina según la gravedad de la enfermedad.

**OBJETIVOS.** Correlacionar datos retrospectivos de la alteración del Tiempo de Protrombina en pacientes con enfermedad hepática alcohólica según edad y género internados en el hospital de clínicas de la ciudad de La Paz - Bolivia entre los meses de Enero a Junio del 2009.

**RESULTADOS.** En el estudio de los 122 casos de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica se pudo determinar que: 22.13 % de los pacientes cursan con esteatosis hepática alcohólica, 38.52 % de los pacientes cursan con hepatitis alcohólica y 39.34 % de los pacientes cursan con cirrosis hepática alcohólica.

Según género se pudo determinar que: 69.67 % de los pacientes son del género masculino y 30.33 % de los pacientes son del género femenino.

Según edad se pudo determina que el promedio de edad de los pacientes que presentan enfermedad hepática alcohólica es de 47 años y el mayor número de casos que presentan enfermedad hepática alcohólica oscilan entre los 41 – 65 años.

Según la alteración del Tiempo de Protrombina en pacientes con enfermedad hepática alcohólica se pudo determinar qué: la mayor cantidad de pacientes con esteatosis hepática alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 12.1 – 14 segundos, pacientes con hepatitis alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 14.1 – 16 segundos y pacientes con cirrosis hepática alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 16.1 – 20 segundos.

**CONCLUSIONES.** Según los datos obtenidos, encontramos que los pacientes con enfermedad hepática de etiología alcohólica presentan alteración del tiempo de Protrombina según el progreso de la enfermedad, es decir, en casos de cirrosis éstos valores se hallan notablemente elevados en comparación de aquellos casos que se encuentran en la etapa aguda de la enfermedad como es el caso de la esteatosis hepática y hepatitis.

## **ALTERACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA ALCOHOLICA INTERNADOS EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ - BOLIVIA ENTRE LOS MESES DE ENERO A JUNIO DEL 2009**

### **1. INTRODUCCION.**

El hígado desempeña un papel muy importante en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas, almacenamiento de vitaminas, eliminación de fármacos, hormonas y otras sustancias, pero además, efectúa un control en la hemostasia, debido a que en él, se sintetizan 11 de los factores que intervienen en la coagulación.<sup>1</sup>

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica caracterizada por una alteración difusa de la arquitectura hepática con presencia de fibrosis y nódulos de regeneración. Las causas más frecuentes que llevan a una cirrosis hepática en la edad adulta son, principalmente, el alcoholismo seguida de los virus de la hepatitis B y C. Etiologías menos frecuentes son hemocromatosis idiopática, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, colestasis obstructivas crónicas, hepatotoxicidad, entre otras.<sup>2</sup>

La cirrosis hepática alcohólica es un cuadro clínico patológico que puede variar desde casos leves, de atención ambulatoria, a casos de severa insuficiencia hepática, de alta mortalidad. Diversos procesos están implicados en la fisiopatología de la cirrosis hepática alcohólica, como alteraciones nutricionales, estrés oxidativo, generación de radicales libres, peroxidación lipídica, generación de acetaldehído y alteración del metabolismo de las citoquinas.<sup>3</sup>



El pronóstico a corto plazo de los pacientes que cursan con enfermedad hepática alcohólica es altamente variable y depende de varios factores mientras avanza la enfermedad, entre ellos se destacan como elementos adversos la severidad de la lesión histológica, las alteraciones de las pruebas de función hepática y la prolongación del Tiempo de Protrombina.<sup>4</sup>

Por lo tanto, el presente estudio, muestra la alteración que existe en los datos del tiempo de Protrombina según la gravedad de la enfermedad. Es decir, pacientes que cursan la etapa aguda de la enfermedad, presentan valores levemente prolongados que pueden revertir a la normalidad, que aquellos que atraviesan la etapa crónica de la enfermedad, que presentan valores notablemente prolongados y sin duda alguna irreversibles.

## **2. JUSTIFICACION.**

El excesivo consumo de alcohol es uno de los problemas de nuestros días y es el responsable de muchas enfermedades del hígado. El alcoholismo, por lo tanto es la adicción más extensamente difundida en la sociedad, además del tabaquismo, ya sea por la accesibilidad, el costo o la falta de prohibiciones en su venta. El creciente consumo de alcohol representa un verdadero problema, con grandes repercusiones económicas y sociales, que van desde enfermedades propias del organismo del bebedor hasta rupturas familiares.

Algunos médicos no siempre ven al alcoholismo más allá de un proceso agudo de intoxicación. Sin embargo, tiene complicaciones mucho más graves, ya que el hígado posee una gran responsabilidad en el funcionamiento adecuado de todo el organismo y una falla en él modificaría las respuestas del organismo a una variedad de enfermedades, por lo que pacientes que llegan a desarrollar etapas avanzadas de la enfermedad son propensos a desarrollar infecciones bacterianas, trastornos en el funcionamiento del riñón, entre otros.

Uno de los primeros problemas que presentan los pacientes con alteraciones hepáticas, es el correcto diagnóstico, el cual puede plantearse desde al punto de vista clínico, bioquímico, imagenológico e histopatológico.

Por lo tanto, la enfermedad hepática alcohólica es una patología progresiva, capaz de llegar al desarrollo de cirrosis en donde ya se considera un trastorno irreversible una vez que está establecida, es así que es fundamental su detección precoz con la ayuda del diagnóstico laboratorial, que incluyen la determinación de las principales pruebas bioquímicas de función hepática, el estudio hematológico y la determinación del tiempo de Protrombina.

Entonces, la observación de los datos recolectados indican que la determinación del tiempo de Protrombina en pacientes con antecedentes de ingesta de alcohol ayudarían al médico a establecer un diagnóstico certero y oportuno, los cuales serían respaldados con las correspondientes pruebas laboratoriales que así lo requiera el paciente. Se debe considerar que no existe ninguna prueba única para la evaluación de la función hepática. Es decir, se debe solicitar un conjunto de pruebas que evalúen la integridad del órgano. Puesto que la determinación sola, no ayuda en el diagnóstico de la enfermedad.

Con la aclaración pertinente, si analizamos únicamente los valores del tiempo de Protrombina lograremos identificar cuan avanzada está la enfermedad en el paciente.

### **3. ANTECEDENTES.**

La cirrosis hepática alcohólica, es el tipo de cirrosis que se detecta con mayor frecuencia en Norteamérica y en muchas zonas de Europa occidental y de Sudamérica.<sup>4</sup> Diversos estudios epidemiológicos indican la clara relación existente entre el consumo de alcohol y enfermedad hepática.<sup>5</sup>

Las alteraciones enzimáticas pueden variar de una región geográfica a otra y según el origen étnico de los enfermos. La edad del enfermo, la existencia de patologías intercurrentes, la ingesta de medicamentos y de alcohol son antecedentes esenciales a tener en cuenta al momento de medir las enzimas hepáticas. Asimismo, se ha demostrado una correlación muy estrecha entre mortalidad por cirrosis alcohólica por habitante por año.<sup>6</sup>

En Bolivia, la primera causa de morbilidad en pacientes internados durante la gestión 2004, reportada por los centros hospitalarios de todo el país es debida al consumo de sustancias psicotrópicas. Analizando la composición de este grupo encontramos que el 88% corresponden a consumo de alcohol, 7% a consumo de cocaína - marihuana y 5% a consumo de múltiples drogas.<sup>7</sup>

En cuanto a la mortalidad, el SNIS (Sistema Nacional de Información en Salud) de La Paz reportó el año 2002 que las causas más frecuentes de muerte en el Hospital de Clínicas (como centro de referencia de tercer nivel del departamento de La Paz) son varios diagnósticos asociados al consumo crónico de alcohol, tales como cirrosis hepática alcohólica, enfermedad hepática alcohólica no especificada o trastorno mental y del comportamiento por consumo de alcohol. En conjunto constituyen la causa más frecuente de

mortalidad, frente a otras causadas por patologías letales mucho menos prevenibles que el alcoholismo.<sup>7, 8</sup>

En el año 2004, en el Hospital de Clínicas se reportó que la hospitalización por enfermedad hepática alcohólica es una de las más frecuentes, y de hecho, es el grupo que presenta la más alta tasa de mortalidad (22 por cada 100) casi duplicando la mortalidad causada por el tumor maligno de cuello uterino (15 por 100) que se encuentra en segundo lugar.<sup>8</sup>

El consumo del alcohol se ha multiplicado en los últimos años y la incidencia del alcoholismo, con sus repercusiones socioeconómicas, ha crecido naturalmente. Los procesos patológicos que determinan incrementan las cifras estadísticas de los nosocomios. Es un problema de salud pública debido a los cambios sociales, costumbres, al aumento de la población, y a la falta de control por parte de familiares y de los mismos pacientes.

No existen investigaciones similares capaces de establecer una relación entre los datos obtenidos correspondientes al tiempo de Protrombina. Pero el análisis realizado en el trabajo ayudaría tanto al médico como al paciente en establecer un diagnóstico preciso de la enfermedad.

#### **4. OBJETIVOS.**

##### **4.1. OBJETIVO GENERAL.**

Correlacionar datos retrospectivos de la alteración del Tiempo de Protrombina en pacientes con enfermedad hepática alcohólica internados en el hospital de clínicas de la ciudad de La Paz – Bolivia entre los meses de Enero a Junio del 2009.

##### **4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- 4.2.1.** Determinar el porcentaje de pacientes que presentan diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica según diagnóstico clínico.
- 4.2.2.** Determinar el porcentaje de pacientes que presentan diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica según género.
- 4.2.3.** Determinar el número de pacientes que presenten diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica según edad.
- 4.2.4.** Determinar el número de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica que presenten alteración del Tiempo de Protrombina.
- 4.2.5.** Comparar la alteración del tiempo de Protrombina entre los pacientes con esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis hepática alcohólica.

## 5. MARCO TEÓRICO.

### 5.1. ASPECTOS GENERALES DEL HÍGADO.

El hígado de un adulto normal pesa 1400 a 1600 mg y representa el 2.5 % del peso corporal, y después de la piel, es el segundo órgano más grande del organismo. Está localizado por debajo del diafragma y ocupa la mayor parte del hipocondrio derecho y parte del epigastrio del abdomen. <sup>9</sup>

### 5.2. ANATOMÍA.

El hígado está recubierto casi completamente por peritoneo y de forma completa por una capa de tejido conjuntivo denso irregular situada por debajo del peritoneo. Ésta dividido en dos lóbulos principales: lóbulo derecho y lóbulo izquierdo separados por el ligamento falciforme, el cuál es una reflexión del peritoneo parietal. <sup>10</sup>

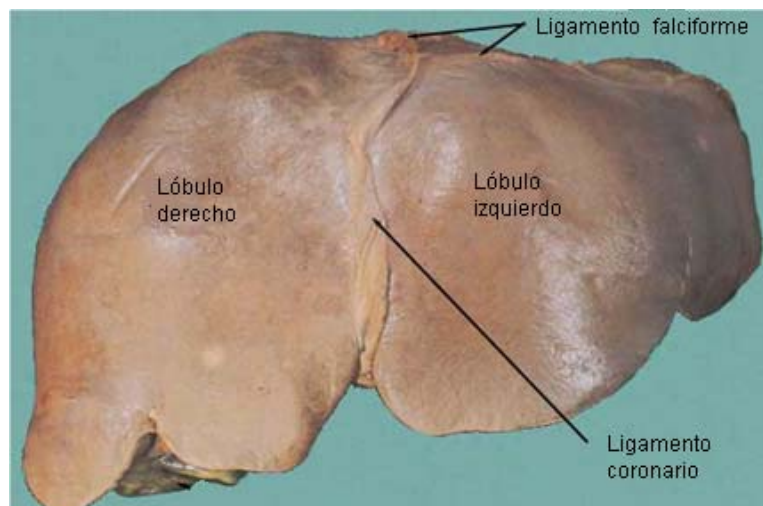


Figura 1. Anatomía del hígado. <sup>10</sup>

### 5.3. HISTOLOGÍA.

Un hígado se compone de lobulillos hepáticos, que son estructuras hexagonales separadas entre sí por tejido conectivo. Las trabéculas de Remak confluyen hacia el centro del hexágono para en su centro toparse con la vena centrolobulillar. Entre las trabéculas de Remak discurren los capilares sinusoidales hepáticos, que unen a la vena centrolobulillar con las vénulas y arteriolas terminales, ubicadas en la periferia del lobulillo. Las vénulas terminales se unen con los sinusoides hepáticos por las vénulas de entrada, que son vasos cortos, al igual que lo hacen del mismo modo las arteriolas terminales mediante las arteriolas arteriosinusoidales. Tanto venula como arteriola terminal provienen de un espacio interlobulillar conocido como Espacio Porta Interlobulillar o de Kiernan, ubicado entre las puntas de tres lobulillos contiguos. En este espacio transcurre la llamada triada portal: vena porta interlobulillar, arteria hepática interlobulillar, conducto biliar interlobulillar además de las fibras nerviosas interlobulillares.<sup>9</sup>

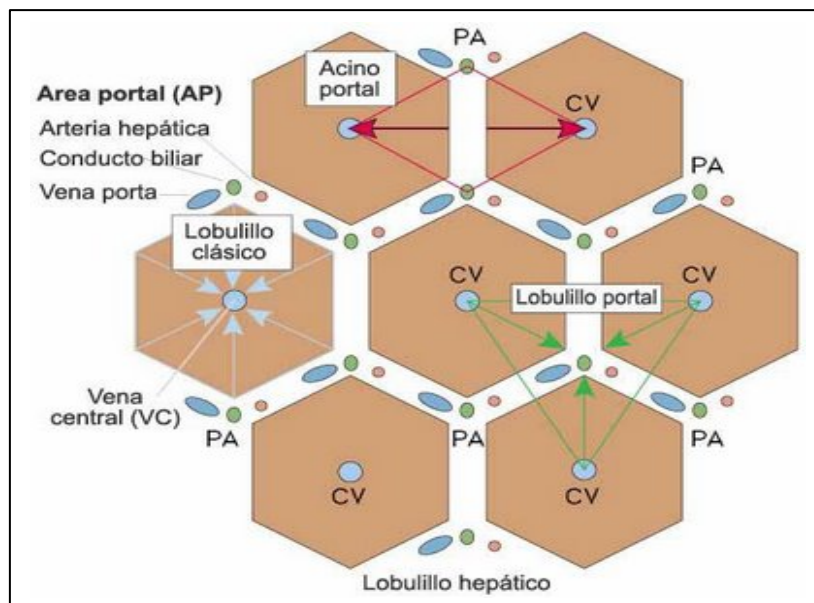
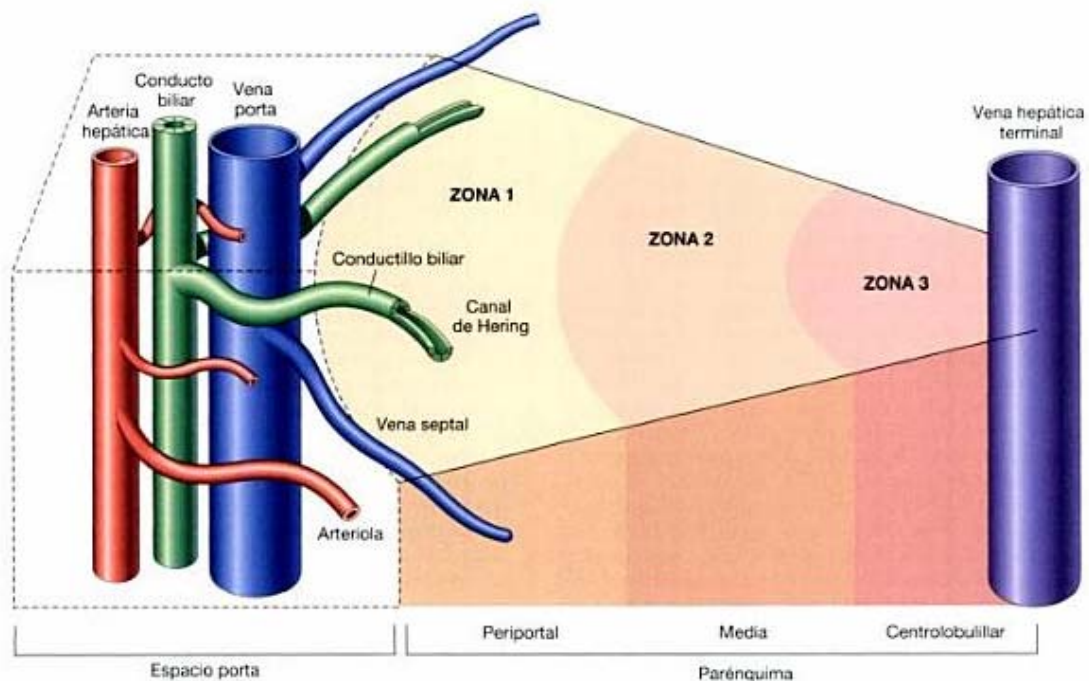


Figura 2. Lobulillos hepáticos.<sup>11</sup>



Un acino hepático se centra en las funciones metabólicas de los hepatocitos (mediante la irrigación de los mismos). Con forma de rombo, va desde dos arterias hepáticas interlobulillares opuestas hasta dos venas centrolobulillares, también opuestas entre sí, dejando en el centro a las vénulas y a las arteriolas terminales, que van a lo largo de las caras de ambos lobulillos. Conforme la sangre arterial se acerque más a las venas centrolobulillares, la sangre disminuye su calidad nutritiva, por lo que se distinguen tres zonas en cada acino:

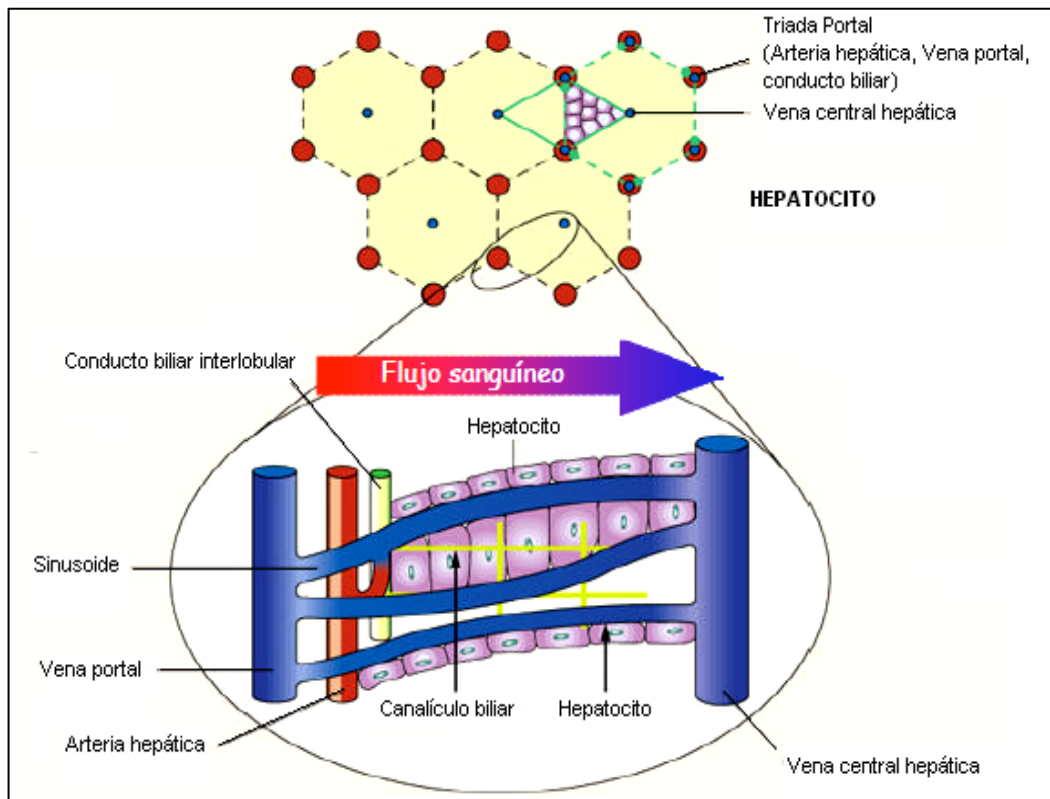
- La zona 1 linda con el centro del acino y es la primera en recibir oxígeno.
- La zona 2 se encuentra en el medio.
- La zona 3 al lado de la vena centrolobulillar, donde hay mayor proporción de CO<sub>2</sub> y sustancias de desecho, estando más expuesta esta región a las toxinas.



**Figura 3.** Anatomía microscópica del hígado. <sup>14</sup>

#### 5.4. VASCULARIZACIÓN.

El hígado recibe sangre de dos fuentes. De la arteria hepática obtiene sangre oxigenada y de la vena porta recibe sangre desoxigenada que contiene nutrientes recién absorbidos. Las ramas de la arteria hepática y de la vena porta transportan sangre hasta los sinusoides hepáticos, donde los hepatocitos extraen oxígeno, la mayoría de los nutrientes y ciertas sustancias tóxicas. Las células reticuloendoteliales (de Kupffer) que revisten los sinusoides fagocitan sustancias extrañas de la sangre. Los nutrientes se almacenan o se utilizan para elaborar nuevas sustancias. Los productos elaborados por los hepatocitos y los nutrientes necesarios para otras células se secretan de nuevo hacia la sangre. Ésta drena en la vena central y finalmente pasa a la vena hepática.<sup>9</sup>



**Figura 4.** Flujo circulatorio a través del acino hepático.<sup>8</sup>

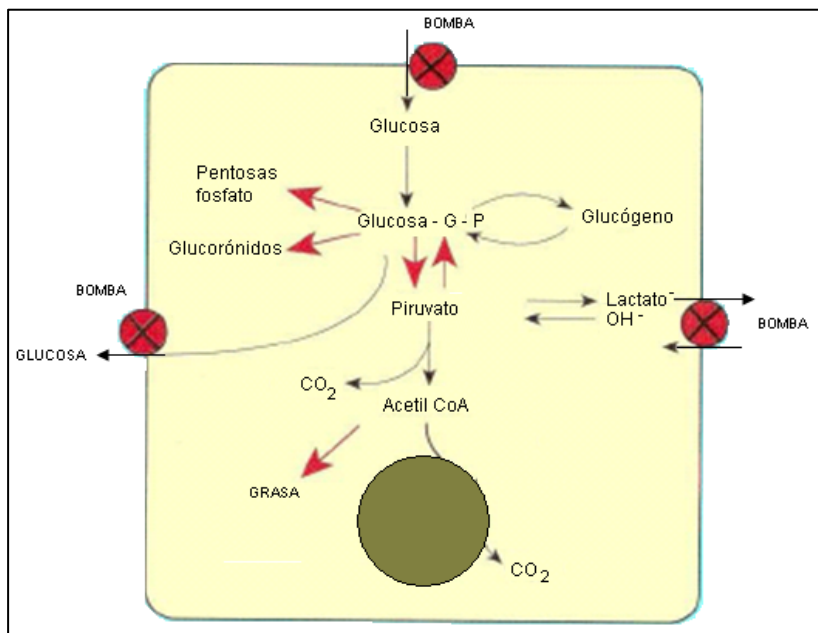
## 5.5. FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO.

En conjunto, las células hepáticas constituyen una gran reserva química reactiva que tiene un metabolismo muy elevado, comparte sustratos y energía de un sistema metabólico a otro, procesa y sintetiza múltiples sustancias que se transportan a otras regiones del cuerpo, y efectúa una miríada de otras funciones metabólicas. Por todos estos motivos, gran parte de la bioquímica se dedica a las reacciones metabólicas del hígado.<sup>1</sup>

### 5.5.1. Metabolismo de los carbohidratos.

El hígado efectúa las siguientes funciones específicas:

- Almacenamiento de glucógeno (Glucogénesis).
- Degrada el glucógeno en glucosa (Gluconeogénesis).
- Conversión de ciertos aminoácidos y el ácido láctico en glucosa.<sup>13</sup>

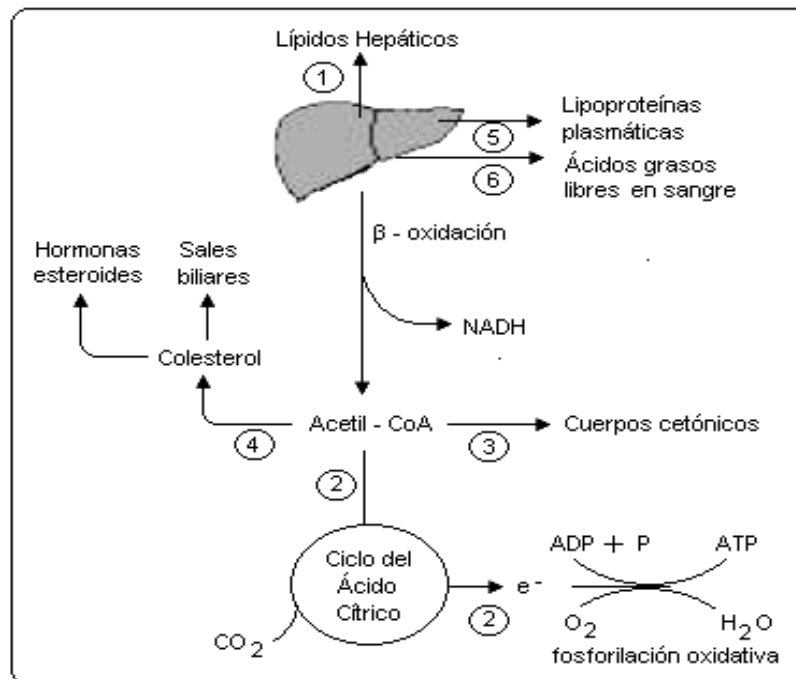


**Figura 4.** Esquema de las vías metabólicas de carbohidratos en el hepatocito.<sup>13</sup>

### 5.5.2. Metabolismo de los lípidos.

En la mayoría de las circunstancias, los ácidos grasos constituyen el principal recurso energético para el hígado, y pueden utilizar distintas rutas metabólicas.

- 1) Los ácidos grasos pueden dar lugar a lípidos en el hígado.
- 2) Los ácidos grasos libres pueden activarse y ser oxidados para dar Acetil-CoA el cuál es oxidado a través del ciclo del ácido cítrico para proporcionar ATP y NADH.
- 3) El exceso de Acetil-CoA no utilizado se convierte en cuerpos cetónicos.
- 4) Parte del Acetil-CoA se utiliza para la biosíntesis de colesterol, el cuál es precursor de hormonas esteroideas y de sales biliares.
- 5) Los ácidos grasos se transforman en fosfolípidos y triacilgliceroles de las lipoproteínas plasmáticas.
- 6) Algunos ácidos grasos se unen a la seroalbúmina y se transportan al corazón y músculos esqueléticos.<sup>13</sup>



**Figura 5.** Metabolismo de ácidos grasos en el hígado.<sup>13</sup>

### **5.5.3. Metabolismo de las proteínas.**

El hígado desamina los aminoácidos de forma que puedan utilizarse en la síntesis de ATP o convertirlos en hidratos de carbono o en grasas. Transforma el amoníaco resultante ( $\text{NH}_3$ ), en urea, para su excreción urinaria.

Los hepatocitos sintetizan la mayor parte de las proteínas plasmáticas, como alfa y betaglobulinas, albúmina, protrombina y fibrinógeno. Finalmente, las enzimas hepáticas pueden realizar la transaminación, la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a otra sustancia para transformar un aminoácido a otro.<sup>13</sup>

## **5.6. OTRAS FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO.**

### **5.6.1. Almacenamiento de vitaminas.**

El hígado tiende a almacenar vitaminas. La vitamina que se almacena en máxima proporción es la vitamina A, pero también conserva grandes cantidades de vitamina D y vitamina B12.<sup>1</sup>

### **5.6.2. Relación entre hígado y coagulación de la sangre.**

El hígado forma gran parte de las sustancias que intervienen en el proceso de la coagulación. Incluyen fibrinógeno, protrombina, globulina aceleradora, factor VII y otros factores importantes de coagulación. La vitamina K es necesaria para los procesos metabólicos del hígado que intervienen en la formación de protrombina y factores VII, IX y X.<sup>1</sup>

### **5.6.3. Almacenamiento de Hierro.**

Excepto por el contenido en la hemoglobina de la sangre, la mayor parte de hierro de la economía suele estar almacenada en el hígado en forma de ferritina. Las células hepáticas contienen una proteína denominada apoferritina que es capaz de combinarse con cantidades pequeñas o grandes de hierro.<sup>1</sup>

### **5.6.4. Eliminación o excreción de fármacos, hormonas y otras sustancias por el hígado.**

Se conoce bien el medio químico muy activo del hígado por su capacidad para detoxificar o excretar hacia la bilis muchos fármacos, entre ellos sulfamidas, penicilina, ampicilina, eritromicina y otros. De manera semejante, varias de las diferentes formas que secretan las glándulas endócrinas se alteran químicamente o se excretan en el hígado, entre ellas, tiroxina y, en esencia, todas las hormonas esteroides como estrógenos, cortisol, aldosterona, etc.<sup>1</sup>

## **5.7. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS.**

El hígado es vulnerable a una amplia variedad de agresiones metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas. Las principales enfermedades primarias del hígado son las hepatitis virales, enfermedad hepática alcohólica y carcinoma hepatocelular.<sup>14</sup>

Los aspectos generales de la enfermedad hepática y son:

- Patrones de daño hepático.
- Fallo hepático
- Cirrosis.

### **5.7.1. Patrones de daño hepático.**

Sin considerar la causa, se pueden observar cinco respuestas generales, que son:

#### **5.7.1.1. Degeneración y acumulación intracelular.**

Las agresiones tóxicas o inmunológicas pueden causar edema de los hepatocitos. El edema moderado de los hepatocitos es reversible, pero cuando el daño es grave (degeneración balonizante) los hepatocitos edematosos muestran organelas citoplasmáticas agrupadas de forma irregular y grandes espacios claros. En algunos hepatocitos pueden acumularse sustancias, como hierro y el cobre. También puede existir acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos, conocido como esteatosis.<sup>14</sup>

#### **5.7.1.2. Necrosis y Apoptosis.**

Cualquier agresión importante del hígado puede causar necrosis hepatocitaria. En la muerte celular por apoptosis, hepatocitos aislados se aglomeran y forman células retraídas picnóticas con núcleos fragmentados. Los hepatocitos también pueden hincharse osmóticamente y romperse, lo que se denomina necrosis lítica.<sup>14</sup>

#### **5.7.1.3. Inflamación.**

La lesión del hígado asociada a la movilización de células inflamatorias agudas o crónicas se denomina hepatitis. La lesión tóxica directa desencadena una reacción inflamatoria.<sup>14</sup>

#### **5.7.1.4. Regeneración.**

Los hepatocitos tienen una vida prolongada y proliferan en respuesta a resecciones de tejido o muerte celular. La regeneración ocurre en todos los casos salvo en la enfermedad hepática fulminante. La proliferación hepatocelular se distingue por la presencia de mitosis, engrosamiento de los cordones de hepatocitos, y cierto grado de desorganización en la estructura del parénquima.<sup>14</sup>

#### **5.7.1.5. Fibrosis.**

El tejido fibroso se forma en respuesta a la inflamación o a una agresión tóxica directa del hígado. A diferencia de otras respuestas que son reversibles, la fibrosis en general señala un daño hepático irreversible. El depósito de colágeno tiene consecuencias permanentes sobre los patrones de flujo sanguíneo hepático y la perfusión de los hepatocitos.<sup>14</sup>

#### **5.7.2. Fallo hepático.**

Es la consecuencia más grave de la enfermedad hepática, éste puede ser resultado de una destrucción hepática, masiva y súbita. Éste es el punto final de un daño progresivo del hígado como parte de una enfermedad hepática crónica, ya sea por una destrucción insidiosa de los hepatocitos o por episodios descritos y repetitivos de daño parenquimatoso.<sup>14</sup>



### **5.7.3. Cirrosis.**

Sus principales causas son el abuso del alcohol y las hepatitis virales. Se trata de una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final de diversos procesos agudos o crónicos que afectan al hígado, si bien el concepto es fundamentalmente morfológico donde se define como una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración, clínicamente se puede sospechar por los antecedentes y los diversos datos clínicos que se pueden documentar. <sup>14</sup>

Se sabe que los cambios histológicos condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática y como consecuencia se desarrolla hipertensión portal e insuficiencia hepática, dando como resultado final sus complicaciones mayores: ascitis, hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía hepática. <sup>14</sup>

#### **5.7.3.1. Etiología.**

- Consumo excesivo de alcohol.
- Infección crónica por los virus de la hepatitis B y C.
- Hemocromatosis hereditaria
- Enfermedad de Wilson
- Hepatitis autoinmune
- Esteatosis hepática no alcohólica.
- Colestasis obstructivas crónicas
- Obstrucción crónica del drenaje venoso
- Toxicidad por fármacos. Ej. Metotrexato, Metildopa, Vitamina A. <sup>2</sup>

En los niños la causa más frecuente es la anomalía congénita de la vía biliar (atresia de vía biliar, enfermedad de Alagille, enfermedad de Byler).

Cuando no es posible determinar el factor etiológico se denomina cirrosis criptogénica.<sup>2</sup>

### 5.8. ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS O TOXINAS.

Debido a que el hígado es el principal órgano del cuerpo involucrado en el metabolismo y la desintoxicación, está sujeto a daño potencial por productos químicos, tanto farmacéuticos como ambientales.

<b><i>Daño hepatocelular</i></b>	<b><i>Ejemplos</i></b>
Cambios grasos microvesiculares	Tetraciclina, salicilatos, fósforo, etanol
Cambios grasos macrovesiculares	Etanol, metotrexato, amiodarona
Necrosis centrolobulillar	Bromobenceno, CCl <sub>4</sub> , paracetamol, halotano, rifampicina.
Necrosis difusa o masiva	Halonato, isoniazina, paracetamol, metildopa, trinitrotolueno.
Hepatitis aguda o crónica	Metildopa, isoniazina, nitrofurantoina, fenitoina, oxifenisatina.
Fibrosis – cirrosis	Etanol, metotrexato, amiodarona
Formación de granulomas	Sulfonamidas, metildopa, quinidina, fenilbutazona, hidralazina, alopurinol.
Colestasis	Clorpromazina, esteroides anabólicos, anticonceptivos orales.

**Tabla 1.** Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas.<sup>14</sup>

El daño puede resultar de:

- La toxicidad directa.
- La conversión hepática de una sustancia xenobiótica en una toxina activa.
- Mecanismos inmunitarios.<sup>14</sup>

## **5.9. ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA.**

El excesivo consumo de alcohol (etanol) es la principal causa de enfermedad hepática. El consumo crónico de alcohol tiene una amplia variedad de efectos adversos. Los de mayor impacto, sin embargo, son las tres formas de enfermedad hepática<sup>14</sup>, que aunque distintas se superponen con frecuencia:

### **5.9.1. Esteatosis hepática (Hígado graso).**

Después de una ingestión incluso moderada de alcohol aparecen pequeñas gotas de lípidos en los hepatocitos (microvesiculares). Con la ingestión crónica, los lípidos se acumulan hasta formar grandes glóbulos macrovesiculares claros que comprimen y desplazan al núcleo hacia la periferia de los hepatocitos. Si se suspende la ingesta de alcohol los cambios grasos son completamente reversibles.<sup>14</sup>

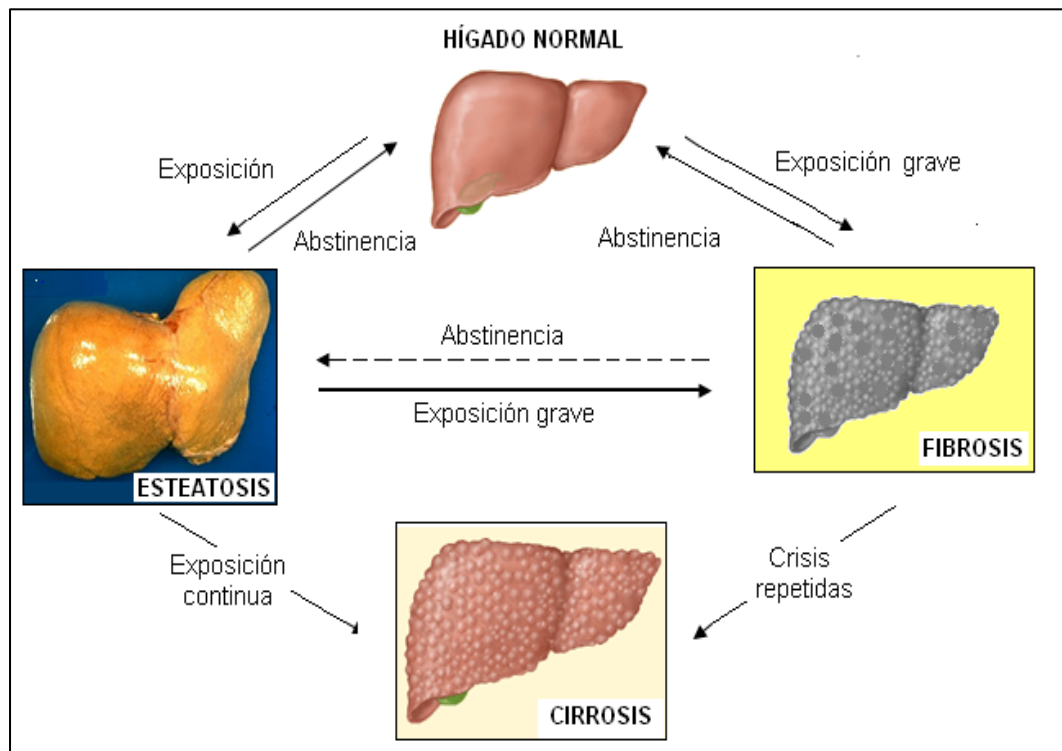
### **5.9.2. Hepatitis alcohólica.**

Se caracteriza por la presencia de: edema y necrosis hepatocitarios, cuerpos de Mallory, los cuales son inclusiones perinucleares eosinofílicas compuestas por

una mezcla compuesta de polipéptidos, hidratos de carbono y glucoproteínas, y poseen una estrecha relación antigénica de los componentes del citoesqueleto de los hepatocitos normales. Algunos de los pacientes presentan anticuerpos frente a la hialina de Mallory; se ha sugerido que éstos anticuerpos podrían estar implicados en la patogenia de la hepatitis alcohólica.<sup>14</sup>

### 5.9.3. Cirrosis alcohólica.

La forma final e irreversible de la enfermedad hepática alcohólica generalmente tiene una evolución lenta e insidiosa. Inicialmente el hígado cirrótico es pardo-amarillento y graso y está aumentado de tamaño, y de su peso que se aproxima a los 2 Kg. Con los años, el hígado toma un color marrón, retraído, sin grasa y llega a pesar menos de 1 Kg.



**Figura 6.** *Enfermedad hepática alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre esteatosis hepática, hepatitis y cirrosis.*<sup>14</sup>

La actividad regenerativa de los hepatocitos que quedan atrapados en el parénquima genera micronódulos de tamaño bastante uniforme. Con el tiempo la nodularidad se hace más prominente. Cuando los tabiques fibrosos disecan o rodean los nódulos, el hígado se vuelve más fibroso, pierde la grasa y progresivamente disminuye de tamaño.<sup>14</sup>

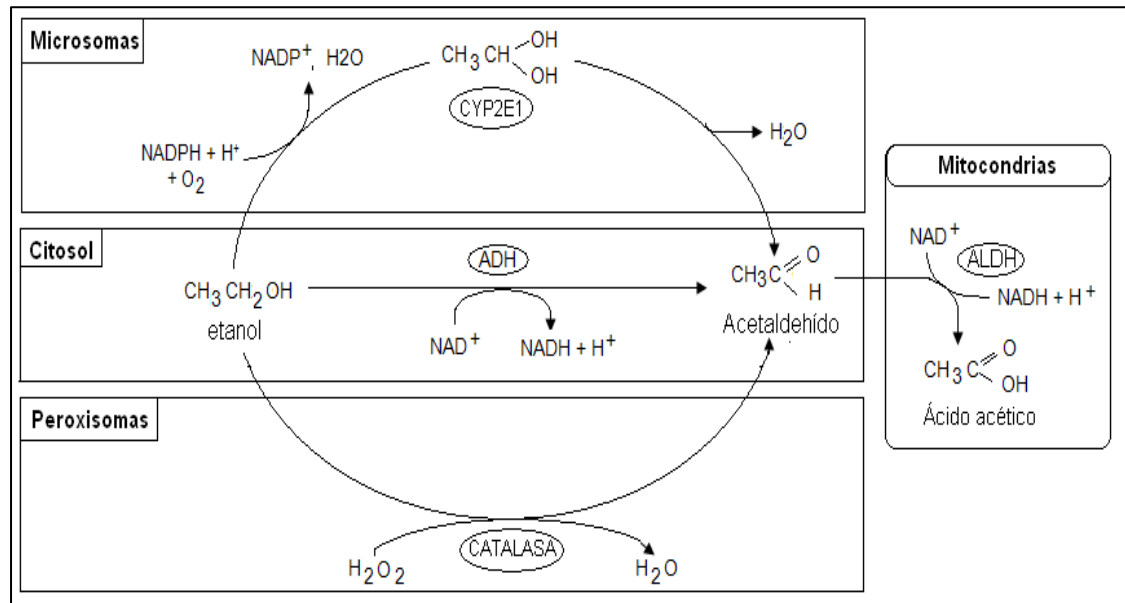
#### **5.9.4. Mecanismo de lesión hepatocelular a causa del alcohol.**

La mayoría de los efectos tóxicos y metabólicos que el alcohol produce en el hígado se deben a su metabolismo hepático. El alcohol presenta una absorción muy rápida a través del tracto gastrointestinal. Su eliminación principal se realiza mediante oxidación hepática, y solo entre el 2 y 10 % se elimina por riñón y pulmones. El metabolismo extrahepático del etanol es escaso, excepto en el estómago.<sup>14</sup>

El hepatocito contiene tres sistemas enzimáticos principales para metabolizar el etanol, que se localizan en diferentes compartimentos celulares:

1. El sistema de la alcohol deshidrogenasa (ADH), localizado en el citosol y una fracción soluble celular.
2. El sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), localizado en el retículo endoplasmático.
3. El sistema de la catalasa, que se localiza en los peroxisomas.

Cada uno de estos sistemas produce una alteración metabólica y tóxica específica, y los tres originan acetaldehído, que posteriormente se transforma en acetato. El acetato alcanza el torrente sanguíneo y, en parte, se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A y, el resto, se metaboliza a CO<sub>2</sub> y agua.<sup>14</sup>

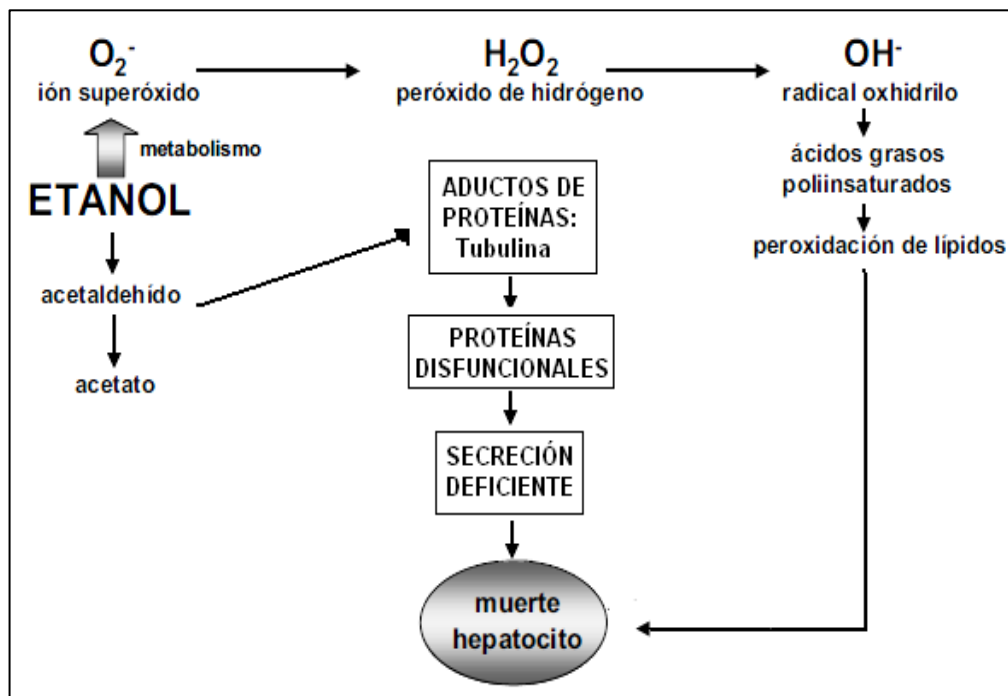


**Figura 7.** *Metabolismo del etanol. ADH; alcohol deshidrogenasa; ALDH; aldehído deshidrogenasa.*<sup>3</sup>

El acetaldehído altera la membrana plasmática hepatocelular e incrementa la formación de superóxido, un radical libre citotóxico. La toxicidad del etanol mediada por radicales libres puede acentuarse por la depleción o a la interferencia con la síntesis de glutatión, un antioxidante esencial.<sup>3</sup>

El estado hipermetabólico resultante de la oxidación del etanol puede conducir a hipoxia en la zona 3 y provocar un incremento de susceptibilidad a la peroxidación lipídica microsomal.

Por último, la inducción del sistema citocromo P – 450 por el etanol puede aumentar la toxicidad de los metabolitos y de las especies que reaccionan con oxígeno.<sup>15</sup>



**Figura 8.** Mecanismo de inducción de daño hepático por estrés oxidativo.<sup>15</sup>

### 5.10. HEMOSTASIA.

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico; de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las características de la coagulación sanguínea requieren que las reacciones sean localizadas, amplificadas, reguladas, autolimitadas y transitorias en el tiempo.<sup>16</sup>

Los mecanismos de la hemostasia dependen de cuatro factores:

1. Reacción vascular.
2. Función plaquetaria.
3. Coagulación sanguínea.
4. Fibrinólisis.

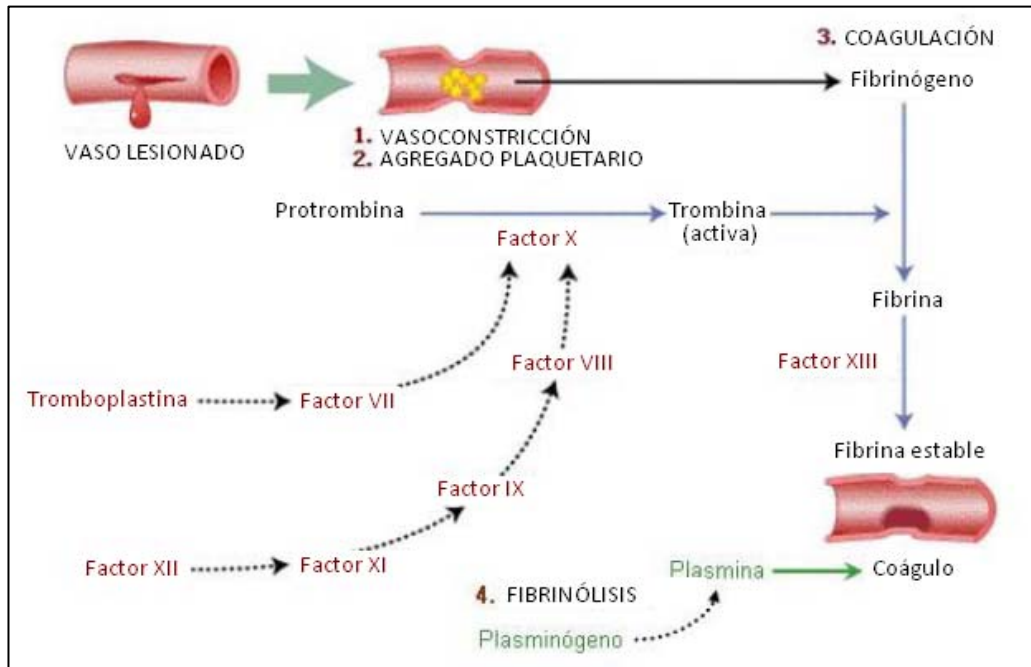


Figura 9. Exploración de la Hemostasia.<sup>16</sup>

### 5.11. FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

Los factores de la coagulación se han designado con números romanos del I al XIII, de acuerdo al orden de su descubrimiento y no de la secuencia de la cascada.<sup>16</sup>

FACTOR	SINÓNIMO
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor hístico, factor tisular.
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina, factor lábil
Factor VI	No asignado
Factor VII	Proconvertina, autoprotrombina I
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica
Factor IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma, autoprotrombina II, factor antihemofílico B.
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocinasa, autoprotrombina III.
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa.
Precalicerina	Factor de Fletcher
Cininógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc

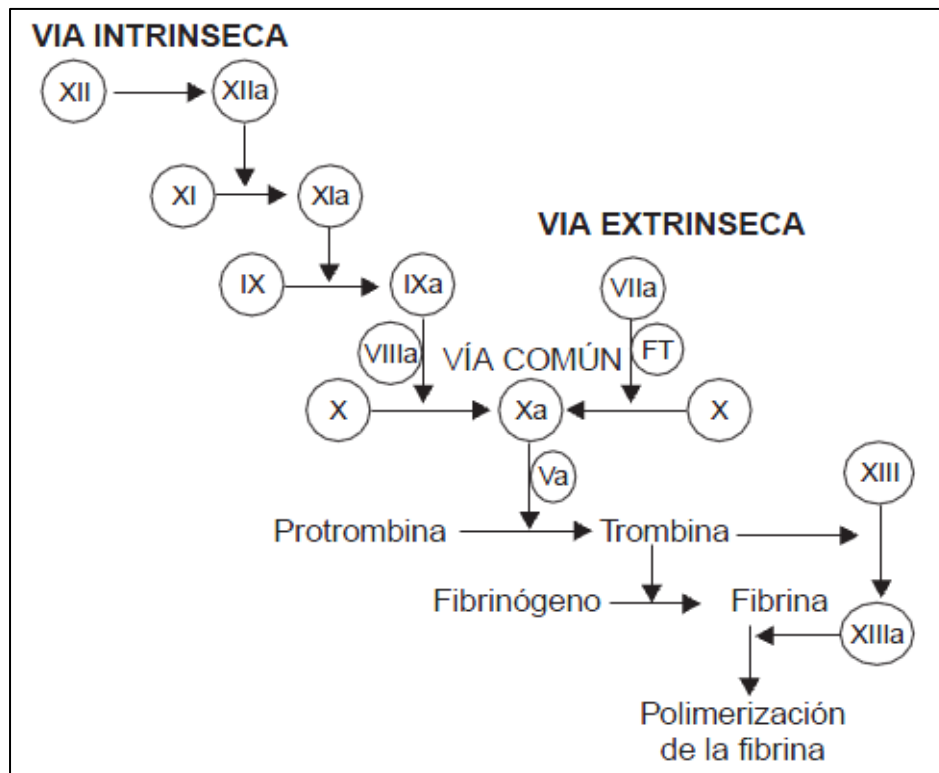
Tabla 2. Factores que participan en la coagulación.<sup>16</sup>



## 5.12. CASCADA DE COAGULACIÓN.

Es una secuencia compleja de reacciones proteolíticas que terminan con la formación del coágulo de fibrina, el coágulo se empieza a desarrollar en 15-20 segundos. El proceso de coagulación se inicia por sustancias activadoras secretadas por el vaso, las plaquetas y proteínas sanguíneas adheridas a la pared del vaso.<sup>17</sup>

La cascada de coagulación está formada por dos vías: Extrínseca e Intrínseca, que al unirse, ambas vías forman la Vía Común, con la formación de fibrina entrecruzada que es la formadora del coágulo.<sup>17</sup>



**Figura 10.** Cascada de la Coagulación (1960's). Vía intrínseca iniciada por el Factor XII, Vía extrínseca iniciada por el Factor Tisular (FT) y el factor VIIa, las dos vías convergen en la vía común en donde ambas vías activan al factor X y forman el complejo Factor Xa y Va.<sup>17</sup>

### **5.12.1. Vía Intrínseca.**

Incluyen los factores XII, XI, IX, VIII, CAPM y precalicreína, éstos componentes están contenidos dentro de la corriente circulatoria.

Ésta vía se inicia con la exposición de los factores de contacto a las estructuras vasculares por debajo del endotelio (colágeno, membrana basal). Al exponerse las superficies tisulares subendoteliales con una carga negativa neta, los factores de contacto se enlazan a ellas. No requieren iones de Calcio para este enlace.<sup>17</sup>

### **5.12.2. Vía Extrínseca.**

La vía extrínseca toma su nombre por el hecho de que su activación requiere un factor que no circula en la sangre, el Factor Tisular, también conocido como tromboplastina tisular, éste es una proteína integral de la membrana celular que se encuentra en el tejido subendotelial.<sup>17</sup>

### **5.12.3. Vía Común.**

Tanto la vía extrínseca como la Intrínseca convergen en una sola vía denominada la vía común.

## **5.13. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.**

Como el hígado lleva a cabo una variedad de funciones bioquímicas, ninguna prueba bioquímica aislada es capaz de proporcionar una evaluación global exacta de función hepática. Se puede nombrar las siguientes:

ESTUDIOS DE LABORATORIO EN LA EVALUACIÓN DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS	
CATEGORÍA DE LA PRUEBA	DETERMINACION SERICA
Integridad del hepatocito	Enzimas citosólicas hepatocelulares: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspartato aminotransferasa AST</i></li> <li>• <i>Alanina aminotransferasa ALT</i></li> <li>• <i>Lactato deshidrogenasa LDH</i></li> </ul>
Función de excreción biliar	Sustancias secretadas normalmente por la bilis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bilirrubina</i></li> <li>• <i>Ácidos biliares</i></li> </ul>
	Enzimas de membranas citoplasmáticas <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fosfatasa alcalina sérica</i></li> <li>• <i>γ – glutamil transpeptidasa sérica</i></li> <li>• <i>5´- nucleotidasa sérica.</i></li> </ul>
Función hepatocitaria	Proteínas segregadas en la sangre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Albúmina sérica</i></li> <li>• <i>Tiempo de Protrombina</i></li> </ul>

**Tabla 3.** Estudios de laboratorio en la evaluación de enfermedades hepáticas.<sup>14</sup>

### 5.13.1. Transaminasas.

Las transaminasas constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular. Participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina del ácido cetoglutarico para producir ácido oxalacético y pirúvico, respectivamente.<sup>18</sup>

La AST o GOT está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculo esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. Es menos específica y sensible para el hígado.<sup>18</sup>

La ALT o GPT es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, por lo cual es más específica de este órgano. La lesión hepatocelular y no necesariamente la muerte celular desencadenan la liberación de estas enzimas en la circulación.<sup>18</sup>

### **5.13.2. Lactato deshidrogenasa. LDH**

Se encuentra en la mayoría de las células del organismo y es difícil interpretar un incremento de su concentración total.<sup>18</sup>

### **5.13.3. Bilirrubina.**

La bilirrubina se produce como resultado de la lisis de los glóbulos rojos (componente hem) dentro del sistema reticuloendotelial.

La bilirrubina no conjugada o indirecta es transportada al hígado ligada escasamente a la albúmina, es insoluble en agua y por ello no se excreta en orina. En el hígado se conjuga con glucurónido en donde se convierte en bilirrubina directa o conjugada y posteriormente se segrega a la bilis y el intestino. La flora intestinal la transforma en urobilinógeno, parte del cual se reabsorbe y excreta por vía renal en la orina o por vía hepática dentro del tracto intestinal, mientras que el resto se elimina en la materia fecal en su forma de estercobilinógeno.<sup>18</sup>

### **5.13.4. Fosfatasa Alcalina.**

Proviene principalmente de dos fuentes: el hígado y huesos. También puede estar presente en otros tejidos como intestino, riñón, placenta y leucocitos. Su incremento puede ser fisiológico o patológico.

El mecanismo fisiológico no está aclarado, pero parece ser que la producción de fosfatasa alcalina aumenta en los tejidos bajo estimulación metabólica. Se observan elevaciones fisiológicas en el primer trimestre del embarazo debido al

flujo de fosfatasa alcalina placentaria y en los adolescentes (2 veces más que en los adultos) debido a la fosfatasa alcalina ósea que ingresa en la circulación por el crecimiento.

Entre las causas patológicas se encuentran: obstrucción de conductos biliares, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad hepática metastática, patología ósea y neoplasias.<sup>18</sup>

#### **5.13.5.        γ - glutamil transpeptidasa.**

Se encuentra en los hepatocitos y células epiteliales biliares. Su utilidad es limitada debido a su falta de especificidad. En presencia de otras alteraciones enzimáticas, su incremento apoya el origen hepatobiliar.

Entre las causas de su aumento se mencionan patología hepatobiliar, enfermedad pancreática, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, diabetes, infarto de miocardio y algunas drogas.<sup>18</sup>

#### **5.13.6.        Albúmina.**

La síntesis de albúmina es una función importante del hígado. A medida que avanza la enfermedad hepática, los niveles de albúmina caen como reflejo de la menor síntesis y sus concentraciones se correlacionan con el pronóstico. Los valores de albúmina dependen de otros numerosos factores como estado nutricional, catabolismo, factores hormonales y pérdidas urinarias o gastrointestinales.<sup>18</sup>

### **5.13.7. Tiempo de Protrombina.**

El tiempo de Protrombina es un procedimiento de detección global con tres aplicaciones principales basadas en:

- a) Un ensayo para factores de coagulación específicos de la vía extrínseca, de este modo si existe alguna deficiencia en algunos de los factores que produce el hígado (factores I, II, V, VII, IX y X), el tiempo de Protrombina se prolonga.
- b) Una prueba rápida para detectar deficiencias simples o combinadas del sistema de coagulación intrínseca indicativas de trastornos de coagulación congénitos o adquiridos, enfermedades hepáticas o déficit de vitamina K.
- c) Una prueba sensible para el control del tratamiento anticoagulante oral.<sup>18,19</sup>

### **5.14. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS HEPATOPATÍAS.**

Los mecanismos patogénicos responsables de las alteraciones de la hemostasia en las hepatopatías pueden incluir:

#### **5.14.1. Alteraciones de la síntesis hepática de proteínas.**

Con la excepción del factor VIII, que también se sintetiza en muchas otras células y tejidos del organismo, el hígado es el principal autor de la síntesis de los factores de coagulación y de los inhibidores de la coagulación (antitrombina-III, proteína C, proteína S) y de la fibrinólisis (d-2-antiplasmina).

En las alteraciones graves del parénquima hepático la alteración de la síntesis proteica conduce a un déficit de las proteínas plasmáticas implicadas en la hemostasia. Los factores vitamina K dependientes, como el II, IX, X y sobre todo el VII parecen ser los índices más sensibles, aunque no está claro si esto depende de su corta vida media (6 horas para el factor VII) o de una especial sensibilidad al daño hepatocelular.

El Tiempo de Protrombina que explora la actividad de los factores vitamina K dependientes, y la determinación de la actividad del factor VII, son dos de los índices más sensibles para evaluar el daño hepatocelular.<sup>20</sup>

#### **5.14.2. Déficit de vitamina K.**

La vitamina K es liposoluble, por lo que precisa de los ácidos biliares para su absorción intestinal. Por lo tanto, puede haber déficit de vitamina K por malabsorción en las colestasis intra o extrahepáticas. Por otra parte, la vitamina K es sintetizada en gran medida por las bacterias intestinales, por lo que el uso de antibióticos orales que alteran la flora intestinal normal, puede llevar a déficits importantes de vitamina K.<sup>20</sup>

#### **5.14.3. Desfibrinogenemia.**

En algunos pacientes con hepatopatía se ha descrito una forma cualitativamente anormal de fibrinógeno. La acción de la trombina sobre éste da lugar a la formación de monómeros de fibrina defectuosos que no pueden polimerizar correctamente. En estos casos el tiempo de trombina está alargado, aunque la cuantificación del fibrinógeno suele ser normal.<sup>20</sup>

#### **5.14.4. Hiperfibrinólisis.**

Es debida a la disminución de la síntesis hepática de d-2-antiplasmina, que es el principal inhibidor de la plasmina. Se manifiesta por la disminución de los niveles de fibrinógeno y el aumento de los productos de degradación de la fibrina (DD). Desde el punto de vista terapéutico, los intentos de inhibir la fibrinolisis con agentes antifibrinolíticos no han tenido resultados uniformemente satisfactorios, y están contraindicados si existe coagulación intravascular diseminada.<sup>20</sup>

#### **5.14.5. Trombopenia.**

El origen de la trombopenia en la cirrosis se debe fundamentalmente a la esplenomegalia congestiva, y consecuente secuestro plaquetario en el bazo, que acompaña a la hipertensión portal (trombopenia periférica). En la cirrosis alcohólica pueden estar presentes otras dos causas, en este caso central: deficiencia de ácido fólico y acción tóxica directa del alcohol sobre los megacariocitos medulares. En las hepatopatías graves existen alteraciones cualitativas de las plaquetas (trombopatías).<sup>20</sup>



## **6. DISEÑO METODOLÓGICO.**

### **6.1. DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN.**

#### **6.1.1. Criterios de inclusión.**

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica (esteatosis hepática alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis hepática alcohólica) que presenten o no prolongación del tiempo de Protrombina.

#### **6.1.2. Criterios de exclusión.**

Todos los pacientes que no presenten diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica (esteatosis hepática alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis hepática alcohólica).

### **6.2. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.**

Se estudió la alteración del Tiempo de Protrombina de 122 pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica internados en el Pabellón Británico del Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz - Bolivia durante los meses de Enero a Junio del 2009.

### **6.3. TIPO DE ESTUDIO.**

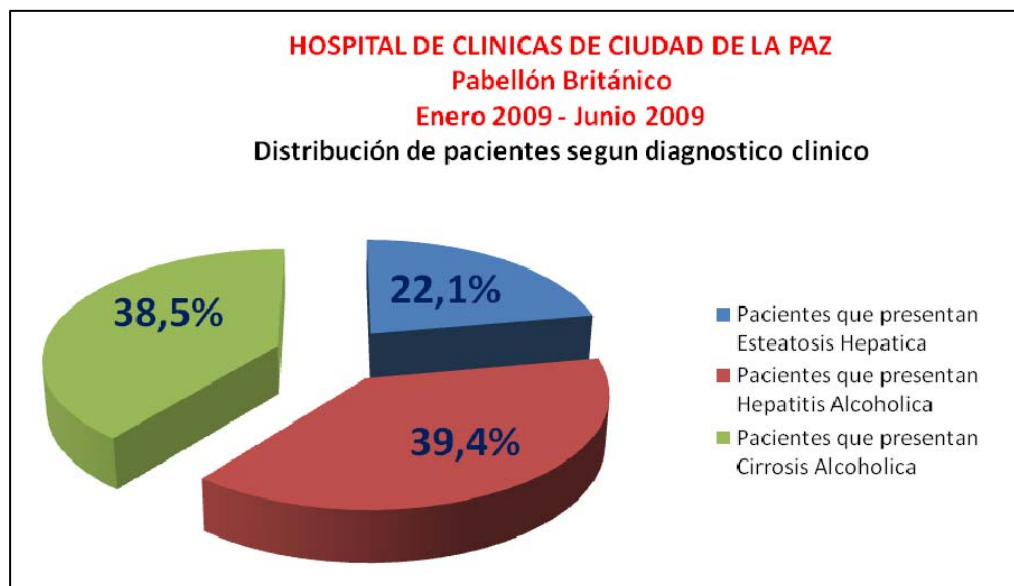
Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo.

## 7. RESULTADOS.

**Tabla 1.** *Distribución de pacientes que presentan enfermedad hepática alcohólica según diagnóstico clínico.*

Pacientes con enfermedad hepática alcohólica	Cantidad	Porcentaje [%]
Pacientes que presentan Esteatosis Hepática	27	22,1
Pacientes que presentan Hepatitis Alcohólica	48	39,4
Pacientes que presentan Cirrosis Alcohólica	47	38,5
Número total de pacientes evaluados	<b>122</b>	<b>100,0</b>

**Gráfico 1.** *Distribución de pacientes según diagnóstico clínico. Contribución de cada valor al total.*

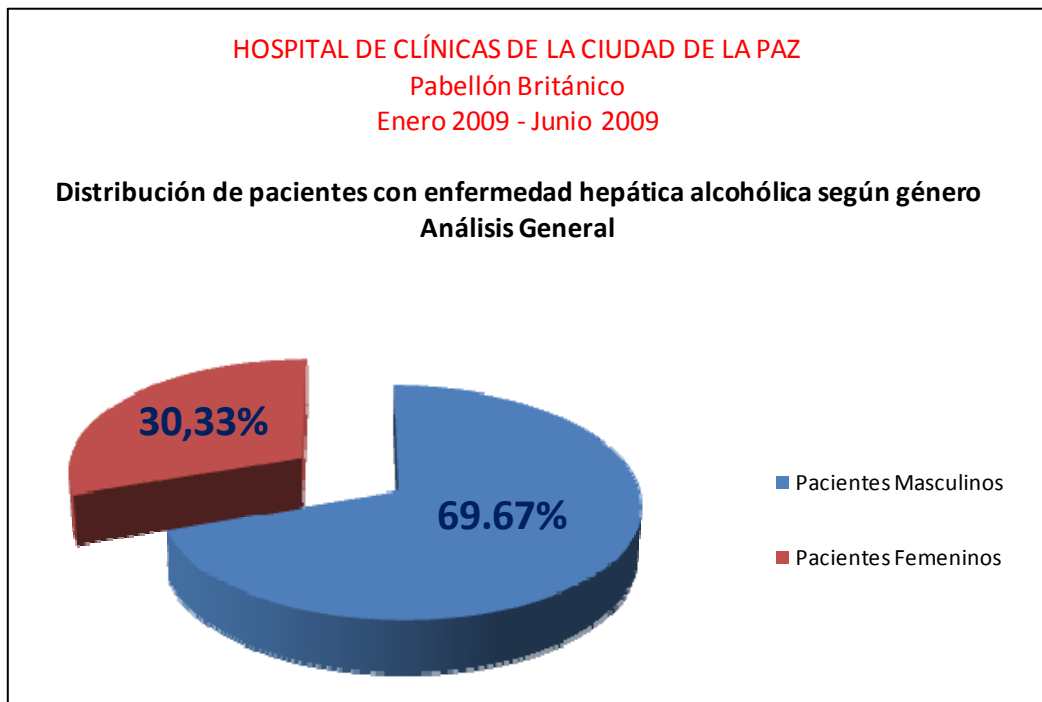


En el gráfico N° 1 se observa que del 100 % de la población estudiada, el menor porcentaje corresponde a pacientes que presentan Esteatosis Hepática, seguido de los pacientes con Cirrosis Hepática Alcohólica y alcanzando un mayor porcentaje, se encuentran los pacientes con Hepatitis Alcohólica.

**Tabla 2.** *Distribución de pacientes que presentan enfermedad hepática alcohólica según género.*

	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje [%]</b>
Pacientes Masculinos	85	69,67
Pacientes Femeninos	37	30,33
Número total de pacientes evaluados	<b>122</b>	<b>100,00</b>

**Gráfico 2.** *Distribución de pacientes que presentan enfermedad hepática alcohólica según género. Contribución de cada valor al total.*

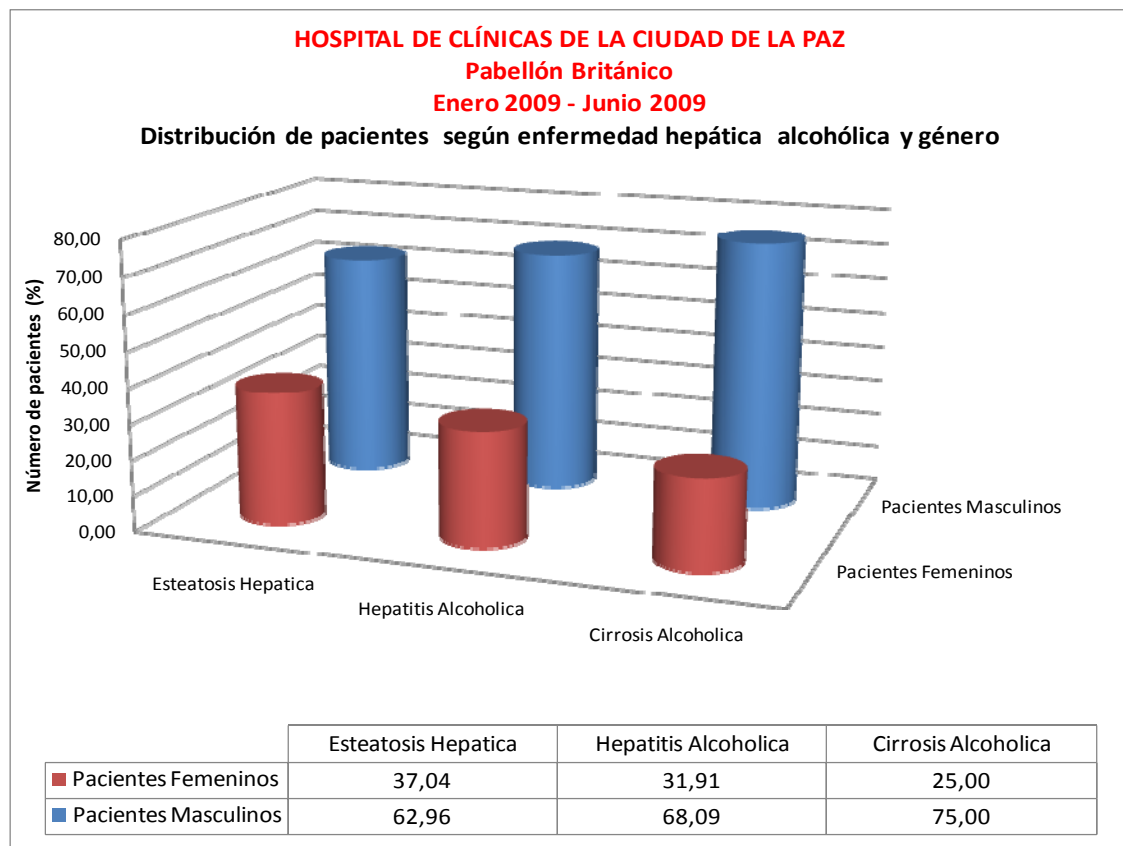


En la gráfica N° 2 se observa que del 100 % de la población estudiada, el menor porcentaje corresponde a pacientes del género femenino y un mayor porcentaje corresponde a los pacientes del género masculino.

**Tabla 3.** *Distribución de pacientes según enfermedad hepática alcohólica y género.*

Enfermedad Hepática Alcohólica	Pacientes Femeninos		Pacientes Masculinos		Total pacientes	
	Cantidad	Porcentaje [%]	Cantidad	Porcentaje [%]	Cantidad	Porcentaje [%]
<b>Cirrosis Alcohólica</b>	12	25,00	36	75,00	48	100,00
<b>Esteatosis Hepática</b>	10	37,04	17	62,96	27	100,00
<b>Hepatitis Alcohólica</b>	15	31,91	32	68,09	47	100,00

**Gráfico 3.** *Distribución de pacientes según enfermedad hepática alcohólica y género. Contribución de cada valor al total.*



En el gráfico N° 3 se observa un menor porcentaje de pacientes del género masculino que presentan Esteatosis Hepática y un mayor porcentaje presentan Cirrosis Alcohólica. De lo contrario, en cuanto al género femenino, existe un mayor porcentaje que presentan Esteatosis Hepática y un menor porcentaje que presentan Cirrosis Alcohólica.

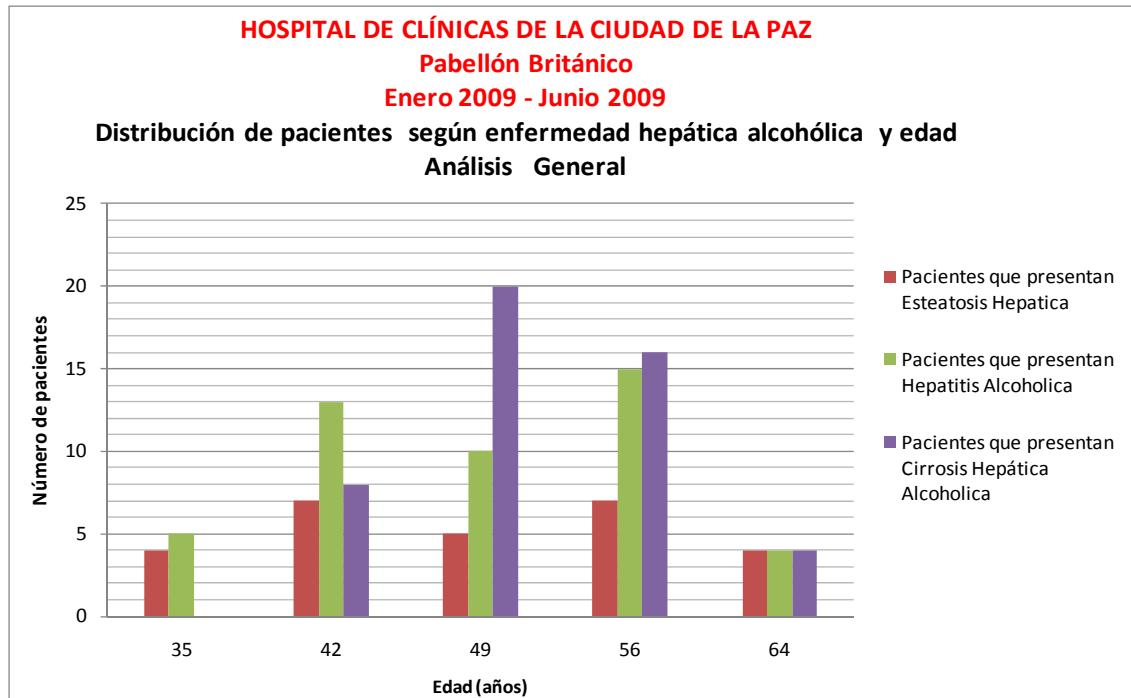
**Tabla 4.** *Distribución de pacientes según edad y enfermedad hepática alcohólica.*

Edad (años)		Pacientes con Esteatosis Hepática	Pacientes con Hepatitis Alcohólica	Pacientes con Cirrosis Hepática Alcohólica	Total
L <sub>i</sub>	L <sub>s</sub>				
29	35	4	5	0	9
36	42	7	13	8	28
43	49	5	10	20	35
50	56	7	15	16	38
57	64	4	4	4	12

L<sub>i</sub>: Límite Inferior

L<sub>s</sub>: Límite Superior

**Gráfico 4.** *Distribución de pacientes según enfermedad hepática alcohólica y edad. Análisis general.*



En el gráfico N° 4 se observa que las tres poblaciones de pacientes difieren en cuanto la edad, es decir que según diagnóstico clínico las diferencias son más claras a excepción del grupo que pertenece entre las edades de 57 – 64 años en donde existe un número igual de pacientes.

**Tabla 5.** *Distribución de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica en función de la alteración del Tiempo de Protrombina.*

Tiempo de Protrombina [segundos]		Pacientes con Esteatosis Hepática	Pacientes con Hepatitis Alcohólica	Pacientes con Cirrosis Alcohólica	Total
L <sub>I</sub>	L <sub>S</sub>				
8.1	10	0	0	0	0
10.1	12	0	5	0	5
12.1	14	15	10	0	25
14.1	16	5	35	4	44
16.1	18	2	1	25	28
18.1	20	0	1	19	20

L<sub>I</sub>: Límite Inferior

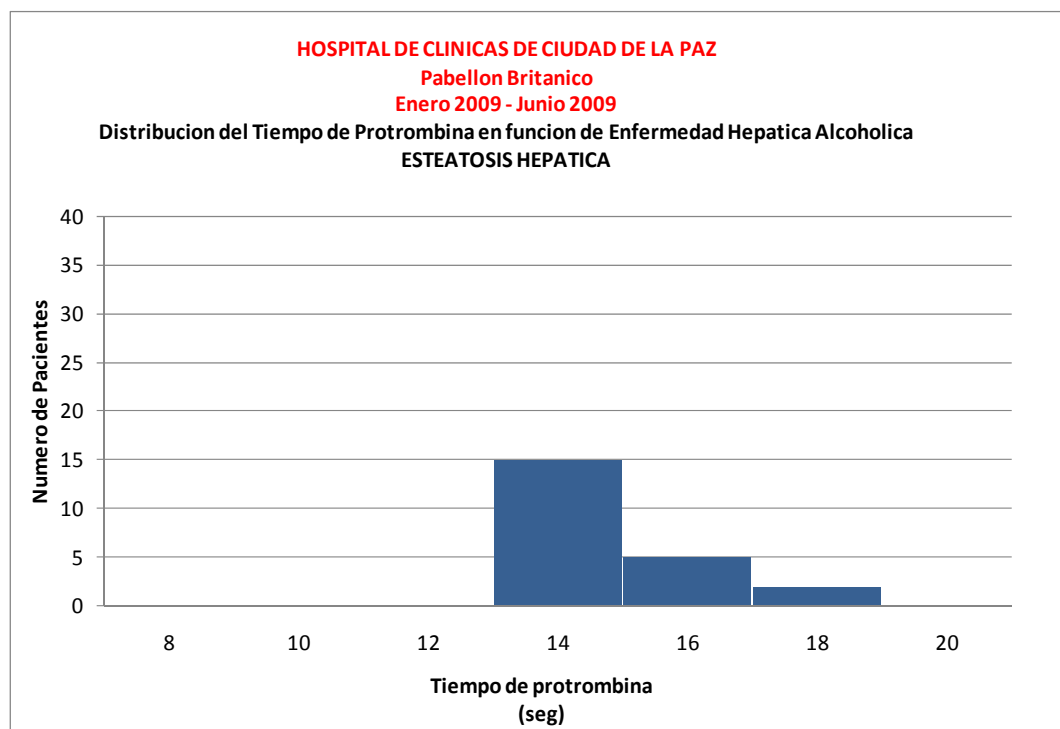
L<sub>S</sub>: Límite Superior

**Valor normal = 11.5 – 12.5 \***

\*. El valor difiere dependiendo de los valores internos de cada laboratorio.

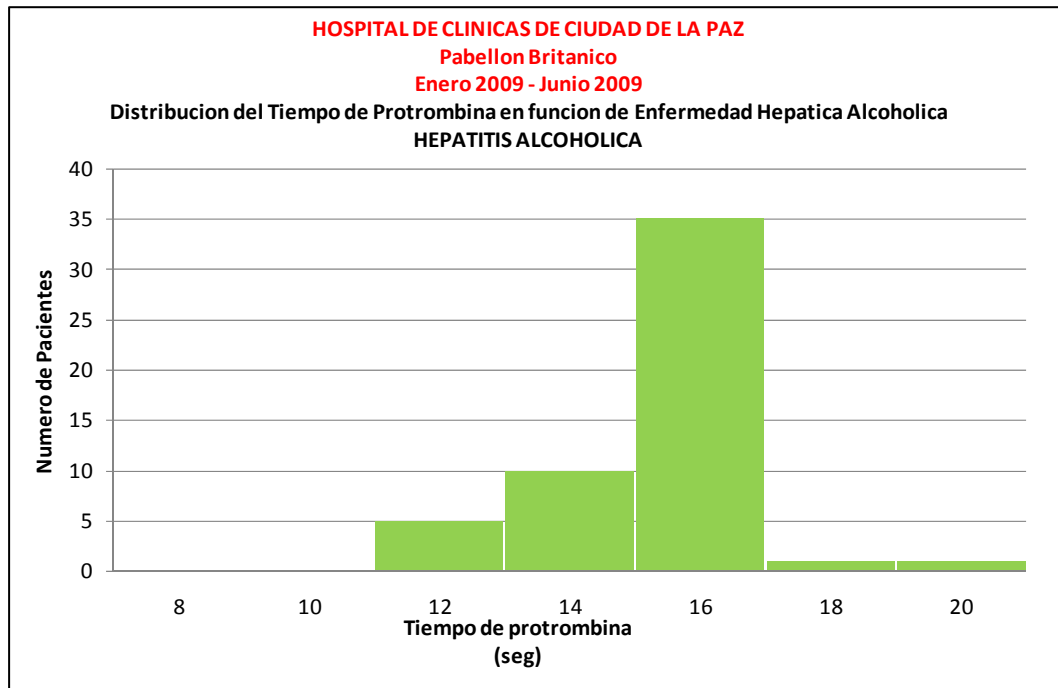
Los datos del Tiempo de Protrombina nos indican que según el diagnóstico clínico los valores son más prolongados, es decir que, pacientes con diagnóstico de Esteatosis Hepática Alcohólica presentan un valor entre 12.1 – 14 segundos. Pacientes con Hepatitis Alcohólica muestran valores entre 14.1 – 16 e incluso se observa valores dentro de la normalidad. Y pacientes con Cirrosis Hepática Alcohólica muestran valores entre 16.1 – 20 segundos.

**Gráfico 5.** *Distribución de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática alcohólica en función de la alteración del Tiempo de Protrombina.*



En gráfico N° 5 se observa que la población correspondiente a pacientes con Esteatosis Hepática Alcohólica presentan valores del tiempo de Protrombina entre 12.1 – 18 segundos, de los cuales, un mayor número de pacientes presentan un tiempo de Protrombina entre 12.1–14 segundos.

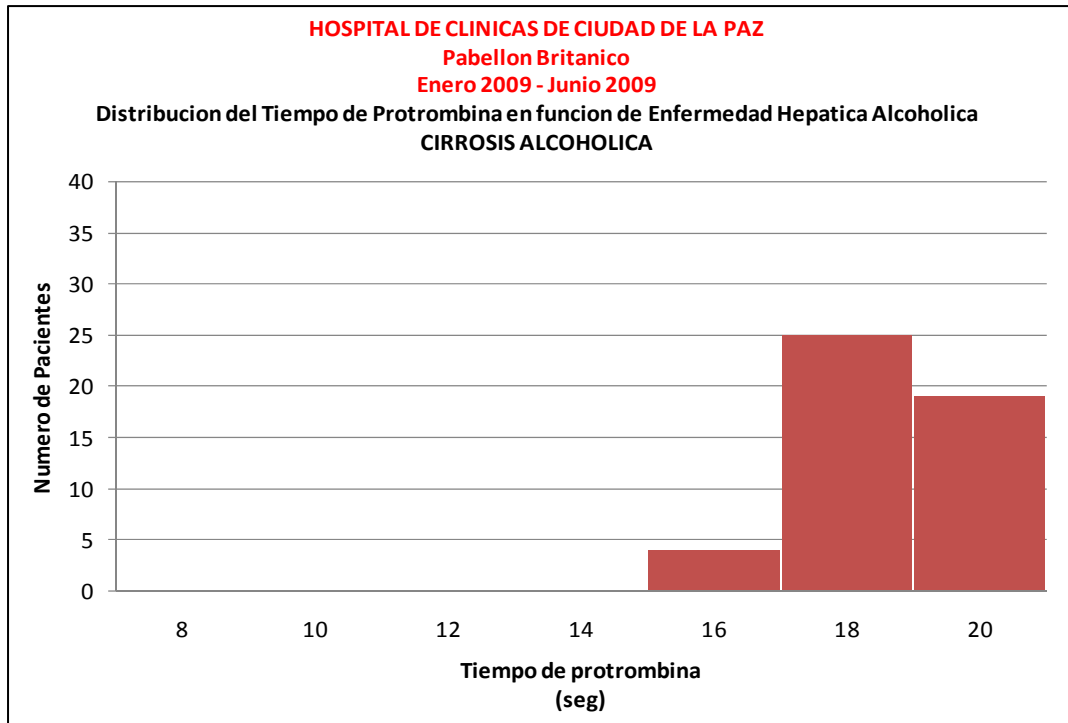
**Gráfico 6.** *Distribución de pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica en función de la alteración del Tiempo de Protrombina.*



En el gráfico N° 6 se logra observar que la población correspondiente a pacientes con Hepatitis Alcohólica presentan valores del tiempo de Protrombina entre 10.1 – 20 segundos, de los cuales, un mayor número de pacientes presentan un tiempo de Protrombina entre 14.1 - 16 segundos.



**Gráfico 7.** *Distribución de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática alcohólica en función de la alteración del Tiempo de Protrombina*



En el gráfico N° 7 se logra observar que la población correspondiente a pacientes con Cirrosis Hepática Alcohólica presentan valores del tiempo de Protrombina entre 14.1 – 20 segundos, de los cuales, un mayor número de pacientes presentan un tiempo de Protrombina entre 16.1 - 18 segundos seguido de aquellos que presentan valores entre 18.1 – 20 segundos.

## **8. DISCUSION.**

Con esta revisión, además de interpretarlo desde el punto de vista clínico y laboratorial, que sin duda alguna son las herramientas más importantes en la medicina, también nos enfocamos en el problema social que nuestra población atraviesa silenciosamente.

El avance de la enfermedad hepática alcohólica depende de múltiples factores, pero uno de los más delimitantes es el cese de la ingesta de bebidas alcohólicas que no depende de tratamientos o exámenes de laboratorio sino tan solo de la decisión del paciente.

El presente estudio nos demuestra que de toda la población estudiada el mayor porcentaje está constituido por el género masculino, por lo que se puede asumir que el género es uno de los factores genéticos involucrados en el desarrollo de hepatopatías de etiología alcohólica, ya sea por mecanismos de asimilación diferente entre hombres, los cuales toleran en mayor grado la ingesta de alcohol, y mujeres quienes desarrollan un daño más severo y temprano en el hígado. Considerando también que esto puede ser desencadenado simplemente por costumbres o tradiciones a las que nuestra población está sujeta sin dejar de lado las diferencias de clases sociales.

De nuestra población estudiada, encontramos que las edades entre los 41 a 65 años es la más susceptible a presentar enfermedad hepática alcohólica en que se puede decir que el avance de la enfermedad es progresiva y lenta dependiendo de la cantidad y frecuencia de la ingesta de alcohol y además que la esperanza de vida no es mayor a los 65 años.

Con relación a la alteración del Tiempo de Protrombina, encontramos que a medida que progresa la enfermedad, el Tiempo de Protrombina es más prolongado. Viendo de esta manera que los valores prolongados de esta determinación se presentan en el caso terminal e irreversible de la enfermedad, es decir en la cirrosis hepática. Pero que en casos tempranos de la enfermedad, se observa valores incluso normales, debido a que el hígado no se halla tan comprometido con la enfermedad, gracias principalmente, al cese de la ingesta de alcohol.

La determinación del tiempo de Protrombina, es una de las pruebas más útiles para evaluar la función hepática, por lo que con la interpretación de los datos obtenidos se logrará establecer un diagnóstico más certero de la enfermedad. Muchos médicos prefieren confirmar el diagnóstico con la ayuda de las pruebas de función hepática solicitando en última instancia la determinación del tiempo de Protrombina.

La función que cumple el Bioquímico en la medicina es de vital importancia y a la vez riesgosa al momento de emitir los resultados, por lo que se recomienda que antes de procesar las muestras se conozca el posible diagnóstico del paciente, de esta manera se entenderá los resultados a obtener, sin necesidad de repetir las mismas determinaciones muchas veces al obtener valores fuera de lo normal. Error que se comete día a día al no lograr interpretar el mecanismo bioquímico de la enfermedad según los datos de laboratorio obtenidos.

## 9. CONCLUSIONES.

En el estudio de los 122 casos de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica se pudo determinar qué:

- ✓ 22.13 % de los pacientes cursan con esteatosis hepática alcohólica.
- ✓ 38.52 % de los pacientes cursan con hepatitis alcohólica.
- ✓ 39.34 % de los pacientes cursan con cirrosis hepática alcohólica.

En la distribución de pacientes según género se pudo determinar qué:

- ✓ 69.67 % de los pacientes son del género masculino.
- ✓ 30.33 % de los pacientes son del género femenino.

En la distribución de los pacientes según enfermedad hepática alcohólica (esteatosis hepática) y género se pudo determinar qué:

- ✓ 37.04 % de los pacientes son género femenino.
- ✓ 62.96 % de los pacientes son género masculino.

En la distribución de los pacientes según enfermedad hepática alcohólica (hepatitis alcohólica) y género se pudo determinar qué:

- ✓ 31.91 % de los pacientes son género femenino.
- ✓ 68.09 % de los pacientes son género masculino.

En la distribución de los pacientes según enfermedad hepática alcohólica (cirrosis alcohólica) y género se pudo determinar qué:

- ✓ 25.00 % de los pacientes son del género femenino.
- ✓ 75.00 % de los pacientes son del género masculino.

Según el análisis de edades de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica se pudo determina qué:

- ✓ El promedio de edad de los pacientes que presentan enfermedad hepática alcohólica es de 47 años.
- ✓ El mayor número de casos que presentan enfermedad hepática alcohólica oscilan entre los 41 – 65 años.

En el análisis de la alteración del Tiempo de Protrombina en pacientes con enfermedad hepática alcohólica se pudo determinar qué:

- ✓ La mayor cantidad de pacientes con esteatosis hepática alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 12.1 – 14 segundos.
- ✓ La mayor cantidad de pacientes con hepatitis alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 14.1 – 16 segundos.
- ✓ La mayor cantidad de pacientes con cirrosis hepática alcohólica presentan una prolongación del tiempo de Protrombina entre 16.1 – 20 segundos.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Guyton ARTHUR C., Fisiología del hígado. Tratado de Fisiología Médica. 8va Ed. España. 1999; p 529.
2. ERLINGER S. BENHAMOU JP. Revista Médica. Cirrosis: aspectos clínicos. 2005; p 14-17.
3. LIEBER CS. Alcoholic liver disease; metabolism of alcohol. Revista Médica. 1998; p 3:6-8.
4. Parés A. Análisis de los factores que influyen en el pronóstico de la hepatopatía alcohólica. Revista Médica. 2001; p 244-250.
5. DUNN W, JAMIL LH, BROWN LS, WIESNER RH, KIM WR, MENON KW, et al. MELD accurately mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology. 2005; p 353-358.
6. KULKARNI K, TRAN T, MEDRANO M, YOFFRE B, GOODGAME. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. Revista Médica. 2004; p 1:5-9.
7. CELIN: Estudio Comparativo del consumo de alcohol, tabaco cocaína y otras drogas en Bolivia, 1992, 1996, 1998, 2000, 2005. Boletín informativo. p 1-13.
8. Anuario 2002 SNIS (Sistema Nacional de Información en Salud) del SEDES La Paz. Datos de la Dirección de Previsión Social y Aseguramiento en salud - Ministerio de Salud y Deportes. p 1-8

9. GERARD J. Tortora; REYNOLDS Sandra. El sistema digestivo. Principios de Anatomía y Fisiología. 7ma Ed. España.1999. p 789 – 794.
10. NETTER, Frank H. Anatomía del hígado. Atlas de Anatomía Humana. 8va Ed. España.1990. p 821 – 825.
11. ROUVIERE, H.; DELMÁS, A. El hígado y las vías biliares. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. 9na Ed. España. 1988. p 229 – 232.
12. PARKS A, GELMAN S, MAZE M. Fisiología Hepática. Anatomía Humana .4ta Ed. España. 1998. p. 629 – 642.
13. LENINGER, Albert L. Metabolismo de lípidos y carbohidratos. Principios de Bioquímica, 2da Ed. Barcelona, 1999. p 736-740.
14. ROBBINS y COTRAN. El hígado. Patología estructural y funcional, 7ma Ed, 2003. p 526-527;882-911.
15. The Basic Science of Poisons, 5ta Ed. New York, McGraw – Hill, 1996, p. 128.
16. MCKENZIE Shirlyn B, Hemostasia. Hematología Clínica, 2da Ed. 2000.p. 558 – 562: 565.
17. DAVIE EW, RATNOFF OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Revista Médica Science 1964. p.145:1310-1312.

18. LAWRENCE A. Kaplan. Pruebas de función hepática. Química Clínica (Técnicas de Laboratorio – Fisiopatología – Métodos de Análisis), 3ra Ed, Panamericana, 1988.p. 45 – 56.
  
19. TELLEZ – AVILA, et al, Trastornos de coagulación en el cirrótico. Revista de Investigación Clínica. 2007. p 1-6:8.
  
20. A CASTIELLA A., GARCÍA M., FRAILE A. Complicaciones hematológicas en hepatopatías por alcoholismo. Revista Médica. 1999. p.483 – 485.



**Recopilación general de datos.**

Número	Tiempo de Protrombina [seg]	Edad [años]	Sexo	Diagnostico Clínico
1	14	41	Masculino	Esteatosis Hepática
2	13,5	38	Masculino	Esteatosis Hepática
3	14,7	31	Masculino	Hepatitis Alcohólica
4	13	29	Masculino	Esteatosis Hepática
5	14,1	39	Masculino	Esteatosis Hepática
6	15,2	51	Masculino	Esteatosis Hepática
7	14	38	Masculino	Hepatitis Alcohólica
8	14,1	56	Masculino	Hepatitis Alcohólica
9	15,3	43	Masculino	Hepatitis Alcohólica
10	13	39	Masculino	Esteatosis Hepática
11	14,3	41	Masculino	Hepatitis Alcohólica
12	14	29	Masculino	Hepatitis Alcohólica
13	13,8	36	Femenino	Hepatitis Alcohólica
14	12	30	Masculino	Esteatosis Hepática
15	14,3	37	Femenino	Hepatitis Alcohólica
16	13,6	35	Masculino	Hepatitis Alcohólica
17	16,4	37	Masculino	Cirrosis Alcohólica
18	13,6	43	Femenino	Esteatosis Hepática
19	15,3	50	Masculino	Hepatitis Alcohólica
20	14,1	51	Femenino	Hepatitis Alcohólica
21	15,2	44	Masculino	Hepatitis Alcohólica
22	15,9	46	Masculino	Cirrosis Alcohólica
23	14,1	40	Femenino	Hepatitis Alcohólica
24	17	41	Femenino	Cirrosis Alcohólica
25	14,3	38	Masculino	Hepatitis Alcohólica
26	14	50	Femenino	Esteatosis Hepática
27	15,1	56	Masculino	Hepatitis Alcohólica
28	12	51	Masculino	Esteatosis Hepática
29	13,6	39	Femenino	Hepatitis Alcohólica
30	17	40	Masculino	Cirrosis Alcohólica
31	15,5	44	Masculino	Cirrosis Alcohólica
32	17,2	38	Masculino	Cirrosis Alcohólica
33	14,6	39	Masculino	Hepatitis Alcohólica
34	17	43	Femenino	Cirrosis Alcohólica
35	15,1	52	Masculino	Hepatitis Alcohólica

36	17,2	41	Femenino	Cirrosis Alcohólica
37	14	55	Femenino	Esteatosis Hepática
38	13,7	50	Masculino	Esteatosis Hepática
39	14	41	Femenino	Hepatitis Alcohólica
40	13,8	44	Masculino	Hepatitis Alcohólica
41	12	52	Masculino	Esteatosis Hepática
42	13,5	47	Femenino	Hepatitis Alcohólica
43	19,5	45	Masculino	Cirrosis Alcohólica
44	14	57	Masculino	Esteatosis Hepática
45	16	60	Masculino	Cirrosis Alcohólica
46	14,2	48	Masculino	Hepatitis Alcohólica
47	13,7	37	Masculino	Esteatosis Hepática
48	14	49	Masculino	Esteatosis Hepática
49	19,2	51	Femenino	Cirrosis Alcohólica
50	14,8	41	Femenino	Hepatitis Alcohólica
51	19	49	Femenino	Cirrosis Alcohólica
52	13,7	33	Masculino	Esteatosis Hepática
53	12	40	Femenino	Esteatosis Hepática
54	15,8	41	Masculino	Hepatitis Alcohólica
55	14	62	Masculino	Esteatosis Hepática
56	15,1	55	Masculino	Hepatitis Alcohólica
57	18,8	55	Masculino	Cirrosis Alcohólica
58	15,9	60	Masculino	Hepatitis Alcohólica
59	18,3	48	Masculino	Cirrosis Alcohólica
60	16	33	Masculino	Hepatitis Alcohólica
61	16	35	Masculino	Hepatitis Alcohólica
62	15,8	39	Femenino	Hepatitis Alcohólica
63	17,2	51	Masculino	Cirrosis Alcohólica
64	13,7	45	Masculino	Hepatitis Alcohólica
65	12	29	Femenino	Esteatosis Hepática
66	14,6	44	Masculino	Hepatitis Alcohólica
67	16	50	Femenino	Hepatitis Alcohólica
68	14	41	Femenino	Esteatosis Hepática
69	17,5	48	Masculino	Cirrosis Alcohólica
70	15,1	44	Masculino	Hepatitis Alcohólica
71	16	47	Masculino	Hepatitis Alcohólica
72	14,1	51	Femenino	Esteatosis Hepática

73	17,5	52	Masculino	Cirrosis Alcohólica
74	15,3	55	Masculino	Hepatitis Alcohólica
75	15,8	55	Femenino	Hepatitis Alcohólica
76	17	49	Femenino	Cirrosis Alcohólica
77	16,5	52	Masculino	Cirrosis Alcohólica
78	19,5	58	Masculino	Hepatitis Alcohólica
79	15,4	51	Masculino	Hepatitis Alcohólica
80	15,1	48	Femenino	Esteatosis Hepática
81	14	47	Masculino	Esteatosis Hepática
82	18,3	38	Masculino	Cirrosis Alcohólica
83	13,5	36	Femenino	Hepatitis Alcohólica
84	17,5	43	Masculino	Cirrosis Alcohólica
85	15,5	41	Femenino	Cirrosis Alcohólica
86	18,3	51	Masculino	Cirrosis Alcohólica
87	14,1	47	Masculino	Hepatitis Alcohólica
88	19	50	Femenino	Cirrosis Alcohólica
89	17	51	Masculino	Cirrosis Alcohólica
90	18,8	49	Masculino	Cirrosis Alcohólica
91	14,9	59	Masculino	Hepatitis Alcohólica
92	18,8	57	Masculino	Cirrosis Alcohólica
93	14,6	44	Femenino	Esteatosis Hepática
94	17,5	45	Masculino	Cirrosis Alcohólica
95	16,6	46	Femenino	Cirrosis Alcohólica
96	17,5	63	Masculino	Cirrosis Alcohólica
97	17,2	51	Masculino	Cirrosis Alcohólica
98	18,3	63	Masculino	Cirrosis Alcohólica
99	16,6	50	Masculino	Hepatitis Alcohólica
100	19	52	Masculino	Cirrosis Alcohólica
101	20	51	Masculino	Cirrosis Alcohólica
102	15,9	58	Femenino	Hepatitis Alcohólica
103	20	49	Masculino	Cirrosis Alcohólica
104	17,2	48	Masculino	Cirrosis Alcohólica
105	16,6	53	Masculino	Cirrosis Alcohólica
106	14,8	50	Femenino	Hepatitis Alcohólica
107	15,7	55	Femenino	Hepatitis Alcohólica
108	17	64	Femenino	Esteatosis Hepática
109	17,1	59	Masculino	Esteatosis Hepática
110	17,2	49	Femenino	Cirrosis Alcohólica
111	15,7	52	Masculino	Hepatitis Alcohólica

---

112	16	54	Masculino	Hepatitis Alcohólica
113	17,5	44	Masculino	Cirrosis Alcohólica
114	17,2	53	Femenino	Cirrosis Alcohólica
115	17,5	42	Masculino	Cirrosis Alcohólica
116	18,3	50	Masculino	Cirrosis Alcohólica
117	17,5	49	Masculino	Cirrosis Alcohólica
118	18,3	51	Femenino	Cirrosis Alcohólica
119	17,1	50	Masculino	Cirrosis Alcohólica
120	19	49	Masculino	Cirrosis Alcohólica
121	18,8	47	Masculino	Cirrosis Alcohólica
122	18,3	43	Masculino	Cirrosis Alcohólica