

MS Word Export To Multiple PDF Files Software - Please purchase
license.UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA



TRABAJO DE TESINA

PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

***“DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE
PROTROMBINA CORREGIDO EN PACIENTES
CON HEPATOPATÍAS TRATADOS EN EL
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA
BOLIVIANO – JAPONÉS DURANTE LOS MESES
DE ABRIL – AGOSTO DEL 2007 “***

POSTULANTE: MARILÚ D. ESCALANTE GONZALES

LA PAZ – BOLIVIA
2007

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



TRABAJO DE TESINA

PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

***“DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE
PROTROMBINA CORREGIDO EN PACIENTES
CON HEPATOPATÍAS TRATADOS EN EL
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA
BOLIVIANO – JAPONÉS DURANTE LOS MESES
DE ABRIL A AGOSTO DEL 2007”***

**POSTULANTE: MARILÚ D. ESCALANTE GONZALES
ASESOR: Dr. ENRIQUE RODRIGUEZ**

LA PAZ – BOLIVIA

2007

DEDICATORIA

A Dios y a la virgen del Socavón por ser mis guías, que con su infinito amor me cuidan y no me abandonan en ningún momento de mi vida.

Con el mayor agradecimiento y amor a mis queridos Padres:

Mario Escalante E.

Carlota Gonzáles de Escalante

Quienes con su constante amor, apoyo, bendición y confianza contribuyeron a ser realidad la culminación de mis estudios profesionales.

A mis hermanos, Roxana y en especial a Reynaldo por su continua estimulación, y su cariño en los momentos más difíciles de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, por formarme como profesional; Institución de la cual me siento orgullosa de pertenecer y que me enseñó a querer a mi carrera.

Al Instituto de Gastroenterología Boliviano - Japonés, por ser una Institución que me permitió adquirir mayor conocimiento y fortalecer en muchos aspectos a mi persona.

Al Dr. Enrique Rodríguez, quien como un excelente profesional supo dar curso a la realización del presente estudio y de quien fui captando su ímpetu y perseverancia, para brindar al paciente un servicio con calidad humana.

A la Dra. Giovanna Dorigo y Dra. Zorka Castillo un reconocimiento especial y agradecimientos sinceros por la colaboración en la revisión de esta tesina.

Y un especial agradecimiento al Dr. Julio Pérez Gonzáles por impulsarme en toda mi formación profesional y en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	5
II. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	6
III. OBJETIVOS.....	7
IV. DISEÑO TEÓRICO.....	7
A. MARCO REFERENCIAL.....	7
1. ANTECEDENTES.....	8
B. MARCO CONCEPTUAL.....	9
C. MARCO TEÓRICO.....	10
1. ANATOMIA Y FISIOLÓGÍA DEL HÍGADO.....	10
2. HEMOSTASIA	15
a. Fase Vasular.....	17
b. Fase Plaquetaria.....	18
c. Fase de la Coagulación Plasmática.....	20
3. FACTORES DE LA COAGULACIÓN.....	21
a. Factores Dependientes de la Vitamina K.....	23
b. Factores V y VIII	26
c. Factores de Activación por Contacto	26
d. Fibrinógeno y Factor XIII.....	27
4. FUNCIÓN Y MECANISMOS DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN.....	28

a.	Vía Intrínseca.....	29
b.	Vía Extrínseca.....	30
c.	Vía final Común	31
5.	PRUEBAS BIOQUÍMICAS HEPÁTICAS	32
a.	Marcadores de la Necrosis Hepatocelular.....	33
b.	Marcadores de Colestasis.....	34
c.	Marcadores de la Capacidad de Síntesis Hepática.....	35
6.	PRUEBAS DE EVALUACIÓN.....	36
a.	Tiempo de Sangría	37
b.	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada ...	37
c.	Tiempo de Trombina	38
d.	Tiempo de Protrombina	39
7.	PRUEBA DE CORRECCIÓN DEL TIEMPO DE PROTROMBINA CON NORMAL	30
V.	HIPÓTESIS	41
VI.	DISEÑO METODOLÓGICO	41
A.	DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN	41
B.	DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO	42
C.	TIPO DE ESTUDIO.....	43
D.	ANÁLISI ESTADÍSTICO.....	43
E.	MATERIALES Y EQUIPOS	43
F.	MÉTODO Y PROCEDIMIENTOS	44
VII.	RESULTADOS	47

VIII.	DISCUSIÓN	60
IX.	CONCLUSIONES	61
X.	RECOMENDACIONES	64
XI.	BIBLIOGRAFÍA	65
XII.	ANEXOS	

RESUMEN

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

La determinación del Tiempo de Protrombina Corregido permite una mejor valoración de la función hepática en pacientes con Hepatopatías?

OBJETIVO

Determinar el Tiempo de Protrombina Corregido en pacientes con Hepatopatías tratados en el Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés durante los meses de Abril a Agosto de 2007.

DISEÑO

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

LUGAR

Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés. La Paz Bolivia

POBLACION

75 pacientes con diferentes Hepatopatías en los que se determinó el Tiempo de Protrombina Inicial y Tiempo de Protrombina Corregido.

METODOS

Se realizaron 75 determinaciones de pruebas funcionales hepáticas AST, ALT, Bilirrubinas, Fosfatasa Alcalina, Gama glutamil transpeptidasa, Proteínas Totales, Albúmina y Globulinas, Para el TP se utilizó el Coagulómetro automático RAL Clot SP y la determinación en plasma citratado en presencia de Tromboplastina y Ca Cl₂ y el Tiempo de Protrombina Corregido con un pool de plasma normal y reactivo de Tromboplastina cálcica y lectura en el mismo Coagulómetro automático.

RESULTADOS

De las 75 determinaciones de TP y TPC en pacientes con Hepatopatías tratados en el Instituto se tiene, que el 56.0 % fueron mujeres y el 44.0 % fueron varones. Todos presentaron valores prolongados estableciéndose una importante correlación con el grado de lesión hepática, observándose que los aumentos más significativos fueron en 12 % (sepsis hepáticas, CA de Hígado), aumentos moderados en 27 % (Cirrosis hepática, Quiste Hidatídico Hepático, Encefalopatía Hepática) y aumentos leves en 61 % (Enfermedades Hepáticas Colestásicas) notándose que a valores de AST, ALT, Bilirrubinas, Fosfatasa Alcalina, Gama Glutamil Transpeptidasa, Proteínas Totales, Albúminas y Globulinas alterados el TP está prologado. La corrección realizada con un pool de plasma normal logró corregir de forma parcial de acuerdo al grado de lesión hepática.

CONCLUSIONES

Que los Tiempos de Protrombina prolongados se lograron corregir hasta los parámetros de referencia en 31 (41,3%) determinaciones que correspondían a pacientes con leve lesión hepática como Enfermedades Hepáticas Colestásicas, que sugiere que los factores de la coagulación de la Vía Extrínseca fueron aportados en forma completa por el plasma control en cambio en 44 determinaciones (58,7%) la corrección fue parcial no llegando a los valores de referencia, que se correlacionan con alteraciones hepáticas graves como Cirrosis, Quiste Hidatídico, Encefalopatía, Sepsis Hepática y CA de Hígado; lo que permite concluir que la determinación del TPC en estos pacientes existe una deficiente síntesis de los Factores de la Coagulación de la Vía Extrínseca.

PALABRAS CLAVE

Tiempo de Protrombina, Tiempo de Protrombina Corregido, hepatopatía, Vía extrínseca, Plasma normal. Coagulómetro.

SUMMARY

INVESTIGATION QUESTION:

The determination of the Corrected Time of Protrombina allows one better valuation of the hepática function in patients with Hepatopatías?

OBJECTIVE

To determine the Time of Protrombina Corrected in patients with Hepatopatías treated in the Institute of Bolivian Gastroenterology - Japanese during the months about April to August of 2007.

DESIGN

Random, descriptive, cross-sectional, retrospective study.

LUGAR

Institute of Bolivian Gastroenterology - Japanese. La Paz Bolivia

POPULATION

75 patients with different Hepatopatías in which one determined the Corrected Time of Protrombina and Time of conventional Protrombina.

METHODS

75 determinations of functional tests hepáticas AST, ALT, Bilirrubinas, Alkaline Fosfatasa, glutamil Range transpeptidasa, Total Proteins, Albumen and Globulins were made, For the TP it was used the automatic Coagulómetro RAL Clot SP and plasma determination citratado in the presence of Tromboplastina and Ca Cl₂ and the Time of Protrombina Corrected with pool of normal and reactive plasma of calcic Tromboplastina and reading in he himself automatic Coagulómetro.

RESULTS

Of the 75 determinations of TP and TPC in patients with Hepatopatías treated in the Institute it is had, that 56,0% were women and 44,0% were men. All presented/displayed values altered with an average of TP of: and of TPC of: with extreme values of: settling down an important correlation of values prolonged proportional to the degree of hepática injury, being observed that to values of AST,

ALT, Bilirrubinas, Alkaline Fosfatasa, Total Range Glutamil Transpeptidasa, Proteins, altered Albumens and Globulins the TP is prolonged. The correction made with pool of normal plasma managed to correct to values near normality.

CONCLUSIONS

That the prolonged Times of Protrombina were managed to correct until the parameters of reference in 10 (7.5%) determinations that corresponded to patients with slight hepática injury that suggests them factors of the coagulation of the Extrinsic Route they were contributed in complete form by the plasma control however in 65 determinations (86.7%) the correction was partial not arriving at the values of reference, that are correlated with serious hepáticas alterations, which allows to conclude that the determination of the TPC in these patients exists a deficient synthesis of the Factors of the Coagulation of the Extrinsic Route.

KEY WORDS

Time of Protrombina, Corrected Time of Protrombina, hepatopatía, extrinsic Route, normal Plasma. Coagulómetro.

I. INTRODUCCIÓN.-

La sangre es líquida mientras se encuentra dentro del organismo, pero se transforma en un gel resistente unos pocos minutos después de salir del organismo. La hemostasia es la combinación de acontecimientos vasculares, celulares y bioquímicos que funcionan en armonía para mantener la sangre líquida dentro de las venas y arterias, evitar la pérdida de sangre en las lesiones mediante la formación de trombos y restablecer el flujo sanguíneo durante el proceso de curación. Cuando se altera el equilibrio de los sistemas de hemostasia, la trombosis (coagulación) o la hemorragia pueden tener consecuencias fatales.

Las pruebas globales de hemostasia son aquellas cuyos resultados indican que existe una alteración, pero sin identificar los factores implicados en ella.

Una de ellas es el Tiempo de Protrombina, que detecta alteraciones en los factores pertenecientes a la Vía Clásica o Extrínseca, y esta prueba es elegida por su fácil realización.

Cuando el Tiempo de Protrombina está prolongado, se realiza la prueba de corrección (Tiempo de Protrombina Corregido) con plasma normal que contiene todos los factores de coagulación. Si la prolongación es debida al déficit de uno o más factores que intervienen en la Vía Extrínseca, el tiempo de protrombina estará dentro del rango de referencia. Es decir la prueba corrige porque el plasma normal aporta los factores, parcial o totalmente ausentes en el plasma del paciente.

II. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.-

De entre todas las pruebas de laboratorio que ayudan a cuantificar la efectividad de la **COAGULACION** en sus distintas etapas. Los factores de coagulación se miden habitualmente en forma indirecta mediante la determinación del Tiempo de Protrombina que evalúa la función de la Vía Extrínseca y común de la cascada de la coagulación, dada por los factores VII, V, X, II, I y XIII, mediante la adición de tromboplastina (factor tisular) al plasma.

Se evalúa el tiempo de formación del coágulo expresado en segundos sobre el tiempo que toma el plasma normal. Este tiempo se puede expresar también en porcentaje de actividad respecto del control. Si el Tiempo de Protrombina del paciente está prolongado con respecto al TP control, y luego se corrige al adicionar plasma normal, esto hace sospechar que hay una deficiencia de alguno de los factores de coagulación que intervienen en esta Vía. Si el TP prolongado no corrige hacia el valor de referencia al agregar plasma normal, nos demuestra que hay un inhibidor contra alguno de los factores de la coagulación de la Vía Extrínseca.

Por lo que su determinación permite VALORAR una de las funciones del hígado en la HEMOSTASIA especialmente en situaciones de: Hepatopatías de diversos orígenes, ya que el hígado produce once de los factores de la coagulación, por lo que frecuentemente su disfunción se asocia a trastornos de la coagulación, Síndromes Ictéricos que tienen especial frecuencia en nuestro medio, especialmente en casos que serán sometidos a distintos actos quirúrgicos.

III. OBJETIVOS.-

A. OBJETIVO GENERAL.-

Determinar el Tiempo de Protrombina Corregido en pacientes con Hepatopatías tratados en el Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés durante los meses de Abril a Agosto de 2007.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.-

- A. Determinar el género más afectado de los pacientes con Tiempo de Protrombina prolongados.
- B. Determinar el grado de alteración del Tiempo de Protrombina Corregido con los niveles de Aminotransferasas.
- C. Determinar el grado de alteración del Tiempo de Protrombina Corregido con los niveles de Bilirrubinas.
- D. Determinar el grado de alteración del Tiempo de Protrombina Corregido con los niveles de Fosfatasa Alcalina.
- E. Determinar el grado de alteración del Tiempo de Protrombina con los niveles de Gama Glutamil Transpeptidasa.
- F. Determinar el grado de alteración del Tiempo de Protrombina Corregido con los niveles de Proteínas Totales, Albúmina y Globulinas.

IV. DISEÑO TEÓRICO.-

A. MARCO REFERENCIAL.-

1. ANTECEDENTES.-

En 1.911 los investigadores haciendo intentos por descubrir el defecto básico en la sangre con alteraciones de coagulación, se encontraron con dificultades. Días, trabajando en Edimburgo, extrajo sangre de voluntarios normales y pacientes con tiempos de coagulación prolongados (pacientes hemofílicos). Observó que el plasma de los hemofílicos presentaba un marcado retraso en el tiempo de coagulación, al realizar la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada; tardando por lo menos tres veces más que el plasma normal. Logró corregir la coagulación del plasma hemofílico agregando un extracto de plasma normal, confirmando así la sospecha que existe una deficiencia de alguno de los factores de la coagulación que intervienen en esta vía; en este caso estos pacientes con este tipo de enfermedad o alteración carecen del factor VIII. ⁽⁸⁾

Solo hasta el año 1.962, luego de muchos esfuerzos y de múltiples ensayos, se logró definir y caracterizar el verdadero origen del problema en los Hemofílicos: la ausencia o alteración de una proteína de la coagulación denominada Factor VIII, y es ahí cuando comienza una carrera acelerada para conseguir aislar y purificar la proteína coagulante.

Como ya sabemos, el Factor VIII toma parte en la activación del Factor X en la secuencia que lleva a la formación de un coágulo de fibrina. Su función se mide por el ensayo de actividad de Factor VIII cuyo punto final es la formación de bandas de fibrina. La molécula puede ser detectada como antígeno de Factor VIII (FVIII:Ag) y como Factor VIII funcional (FVIII:C o Factor VIII coagulante). Los pacientes

con Hemofilia A carecen de Factor VIII y generalmente carecen de FVIII:Ag. Unos pocos pacientes, en particular, aquellos con Hemofilia moderada o leve pueden tener más VIII:Ag que VIII:C, es decir, producen una molécula no funcional o parcialmente funcional que es detectable por un anticuerpo. ⁽⁹⁾

El Factor VIII circula asociado al Factor von Willebrand (FvW) el cual lo estabiliza. Es producido bajo el control de genes autosómicos y se encuentra en el plasma, megacariocitos, plaquetas y células endoteliales. ⁽¹⁹⁾

B. MARCO CONCEPTUAL.-

- **Sistema de Coagulación.** Sistema homeostático que mantiene la sangre en estado líquido, que reacciona ante cualquier daño vascular para sellar el defecto inmediatamente y que además, promueve la posterior recanalización del vaso reparado.
- **Hemostasia.** Parte del sistema de coagulación que se encarga de sellar cualquier defecto en la vasculatura que permita la pérdida hemática.
- **Fibrinólisis.** Parte del sistema de coagulación encargado del remodelamiento del vaso dañado una vez que los mecanismos reparadores han cesado permitiendo la recanalización vascular.
- **Hemorragia.** Pérdida hemática debida a una lesión vascular.
- **Coágulo.** Tapón vascular fisiológico formado en el sitio del daño vascular y que tiene como función impedir la pérdida hemática.
- **Trombosis.** Acumulación patológica de los constituyentes sanguíneos, celulares y proteicos, en la superficie vascular o del corazón.

- **Trombo.** Obstrucción vascular patológica formada en un momento y sitios inadecuados que produce isquemia tisular distal a su formación.
- **Embolo.** Trombo que se desprende del lugar de origen y va a depositar en otro vaso sanguíneo.
- **Zimógeno.** Precursor bioquímico inactivado de una enzima que requiere ser activada para transformarse en su forma catalítica.
- **Proteasa de Serina.** Enzima que en un sitio activo catalítico tiene un residuo aminoácido de serina necesario para su actividad proteolítica.
- **Factor Hemostático.** Proteína sérica inactiva capaz de transformarse en una enzima catalíticamente activa por la acción de otro factor activado.
- **Factor Hemostático Activado (F-a).** Enzima biológicamente activa capaz de activar a otros factores hemostáticos.
- **Fibrina.** Proteína insoluble que es esencial para la coagulación de la sangre, formada a partir del fibrinógeno por acción de la trombina.
- **Coagulopatía.** Cualquier trastorno de la coagulación sanguínea.

C. MARCO TEÓRICO.-

1. ANATOMIA Y FISIOLOGÍA DEL HÍGADO.-

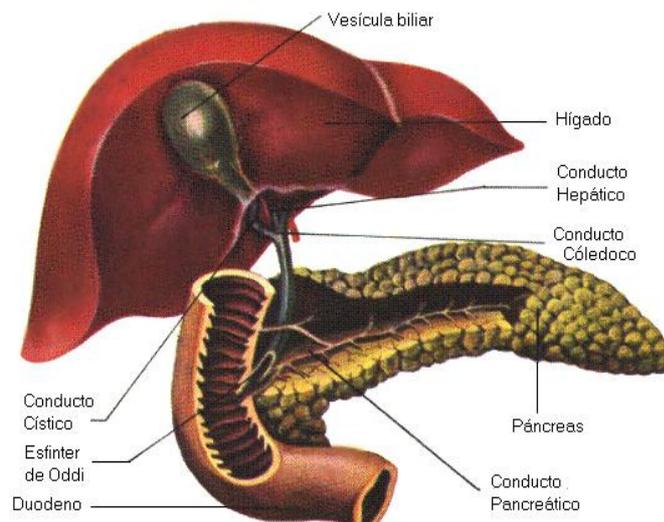
El hígado está situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, debajo del diafragma y por encima del estómago, el riñón derecho y los intestinos. El hígado tiene forma cónica, es de color marrón rojizo oscuro y pesa alrededor de 3 libras

La sangre que llega al hígado proviene de las dos fuentes que se indican a continuación:

- La sangre oxigenada llega al hígado a través de la arteria hepática.
- La sangre rica en nutrientes llega a través de la vena porta hepática.

El hígado recibe permanentemente alrededor de una quinta parte de sangre (el 13 por ciento de la sangre total del cuerpo). El hígado consta de dos lóbulos principales que a su vez están formados por miles de lobulillos. Estos lobulillos se conectan con pequeños conductos que a su vez están conectados con conductos más grandes que finalmente forman el conducto hepático. El conducto hepático transporta la bilis producida por las células del hígado hacia la vesícula biliar y el duodeno (la primera parte del intestino delgado).

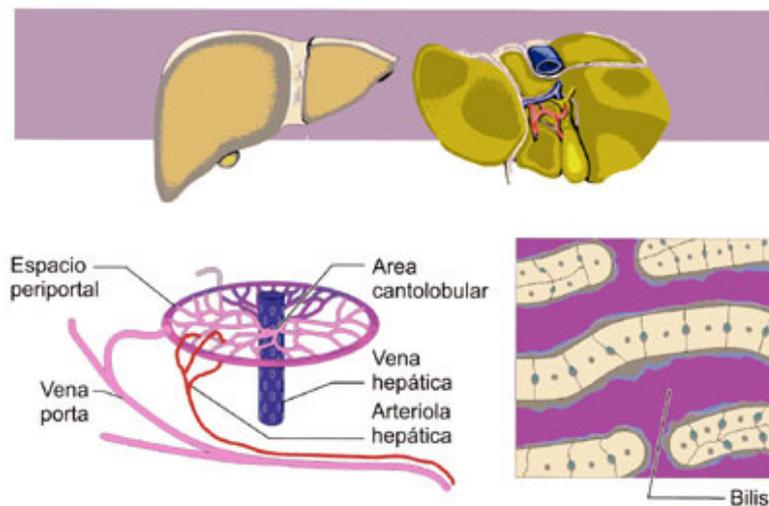
(1)



ANATOMIA MICROSCÓPICA:

Al hígado llega la vena portal, la cual transporta los compuestos absorbidos en el intestino y en el estómago, incluyendo las sustancias que podrían causar toxicidad. Al hígado también llega la arteria hepática, la cual transporta hasta un 25% del gasto cardiaco y se encarga de oxigenar todos los tejidos del hígado. Del hígado salen vasos linfáticos y dos conductos biliares (uno de cada lóbulo). Los dos conductos biliares se unen entre sí para luego unirse al conducto cístico que sale de la vesícula biliar, entonces forman un solo conducto que viaja hasta el duodeno del intestino delgado, donde descarga la bilis producida.

Lóbulos Hepáticos



Representación Esquemática del Hígado.

La unidad funcional del hígado está formada por tres vasos (la vena portal, la arteria hepática y el conducto biliar) y los hepatocitos que los rodean. Los vasos van del Espacio Periportal (EP) al Área Centrolobular (AC). En el EP existe una mayor concentración de oxígeno, por lo que las sustancias que se bioactivan por medio de oxigenación son más peligrosas en esta área. En el AC la concentración de oxígeno es menor y como la concentración de citocromo P-450 es alta, existen las condiciones para que se presenten reacciones de reducción catalizadas por esta enzima. Las sustancias que se bioactiven en estas condiciones pueden producir daño en esta región. Un ejemplo es el CCl₄ que es tóxico en esta área. ⁽¹¹⁾

FUNCIONES DEL HÍGADO:

El hígado regula los niveles sanguíneos de la mayoría de los compuestos químicos y excreta un producto llamado bilis, que ayuda a eliminar los productos de desecho del hígado. Toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa a través del hígado. El hígado procesa esta sangre y descompone los nutrientes y drogas en formas más fáciles de usar por el resto del cuerpo. Se han identificado más de 500 funciones vitales relacionadas con el hígado.

Entre las funciones más conocidas se incluyen las siguientes:

- La producción de bilis, que ayuda a eliminar los desechos y a descomponer las grasas en el intestino delgado durante la digestión.
- La producción de determinadas proteínas del plasma sanguíneo.
- La producción de colesterol y proteínas específicas para el transporte de grasas a través del cuerpo.

- La conversión del exceso de glucosa en glucógeno de almacenamiento (glucógeno que luego puede ser convertido nuevamente en glucosa para la obtención de energía).
- La regulación de los niveles sanguíneos de aminoácidos, que son las unidades formadoras de las proteínas.
- El procesamiento de la hemoglobina para utilizar su contenido de hierro (el hígado almacena hierro).
- La conversión del amoníaco tóxico en urea (la urea es un producto final del metabolismo proteico y se excreta en la orina).
- La depuración de la sangre de drogas y otras sustancias tóxicas.
- La regulación de la coagulación sanguínea. El hígado produce y regula la concentración de sustancias como albúmina, el fibrinógeno y la mayoría de las globulinas y proteínas de la coagulación. Cuando hay descontrol de estas sustancias, el individuo se encuentra bajo en defensas y susceptible a problemas de coagulación.
- La resistencia a las infecciones mediante la producción de factores de inmunidad y la eliminación de bacterias del torrente sanguíneo.

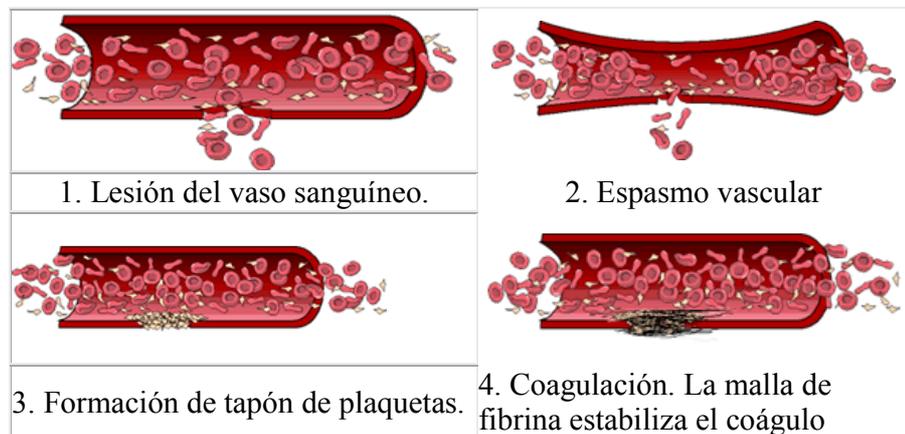
Para realizar sus funciones, el hígado cuenta con una gran cantidad de enzimas con funciones oxidativas y reductivas, entre las cuales se encuentran el sistema del citocromo de la proteína 450 (P-450), flavin-monooxigenasas, peroxidasas, hidroxilasas, esterasas y amidasas. Otras enzimas también presentes son las glucuroniltransferasas, las sulfotransferasas, metilasas, acetiltransferasas, tioltransferasas. Todas estas enzimas tienen gran importancia en las biotransformaciones de los tóxicos.

Cuando el hígado degrada sustancias nocivas, los subproductos se excretan hacia la bilis o la sangre. Los subproductos biliares entran en el intestino y finalmente se eliminan del cuerpo en forma de heces. Los subproductos sanguíneos son filtrados por los riñones y se eliminan del cuerpo en forma de orina. ⁽¹²⁾

2. HEMOSTASIA.-

La hemostasia, interrupción de la hemorragia de un vaso sanguíneo lesionado, requiere la actividad combinada de factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos, contrarrestada por mecanismos reguladores que limitan la acumulación de plaquetas y fibrina en el área de lesión.

“Proceso en que se forma una barrera para impedir la pérdida de sangre, y que se limita al sitio de la lesión se conoce como hemostasia” ⁽⁵⁾



Hemostasia Espontánea o Natural: Se define como el conjunto de procesos biológicos, precisamente integrados; cuya finalidad es conseguir que la sangre se mantenga dentro del sistema vascular (hemostasia natural estática), obturando las soluciones de continuidad que se produzcan en los vasos (hemostasia natural correctora).

Hemostasia Quirúrgica: Agrupa todos los procedimientos técnicos que el cirujano emplea para controlar la hemorragia que se produce accidentalmente o durante el acto operatorio.

En toda intervención quirúrgica para dominar la hemorragia son precisas las dos formas de hemostasia, ya que mientras las técnicas de la hemostasia quirúrgica (ligaduras, coagulación térmica, presión mantenida, etc.) cierran los vasos macroscópicos, la hemostasia natural o espontánea detiene, de modo preferente, la hemorragia que se produce en la extensísima microcirculación lesionada en el campo operatorio. ⁽¹⁸⁾

La hemostasia natural tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente que cierre la solución de continuidad y detenga la salida de la sangre. La hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones entre: pared vascular, plaquetas y proteínas plasmáticas implicadas en la coagulación (factores plasmáticos).

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases:

- a) **Fase vascular**
- b) **Fase plaquetaria**
- c) **Fase de la coagulación plasmática**

Si bien esta distinción sirve a los propósitos de la comprensión y exposición didáctica, todo el proceso debe ser considerado como una serie de secuencias íntimamente relacionadas e integradas, constituyendo la tríada de la hemostasia.

A esto se añade un complejo sistema de inhibidores fisiológicos y mecanismos de control que permiten delimitar cualquier activación excesiva o inadecuada del proceso hemostático. ⁽⁵⁾

a. Fase Vascular.

Producida la solución de continuidad en la pared de un vaso, se inicia rápidamente (en décimas de segundo) una respuesta vasoconstrictora, debida en parte a reflejos nerviosos locales (axónicos) y espinales, y también a la acción de ciertas aminas vasoactivas liberadas por la acción traumática, entre ellas la serotonina.

Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia: por una parte disminuye la pérdida de sangre, gracias al cierre del vaso lesionado y por otra inicia la segunda fase, plaquetaria, facilitando la adhesión de las plaquetas.

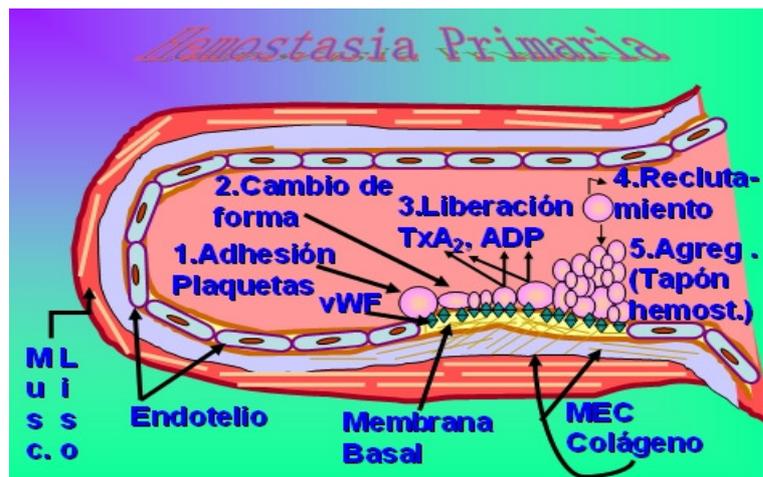
En esta acción facilitadora influye, probablemente, una alteración en la carga eléctrica de la íntima (haciéndola positiva) y también la exposición de las fibras colágenas de la pared vascular lesionada, denudada de su endotelio.

Las conexiones entre la fase vascular y la plaquetaria se acentúan si recordamos que las plaquetas poseen también una función protectora del endotelio, caso por medio de su incorporación al citoplasma de las células endoteliales; precisamente en los estados trombopénicos se suelen presentar lesiones endoteliales. Existe una unidad funcional endotelioplaquetaria que relaciona íntimamente las dos primeras fases de la hemostasia.

Por otro lado, la síntesis de la sustancia intercelular del endotelio, precisa de la vitamina C, lo que explica las manifestaciones purpúricas del escorbuto. ⁽⁵⁾

b. Fase Plaquetaria.

En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario ("cabeza blanca" del trombo definitivo), al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática.



Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre circulante (un tercio del tamaño de los hematíes) de forma discoide y sin núcleo. Son producidas por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea y acaso también de los situados en el pulmón. Los megacariocitos son las células más grandes de la médula ósea. Derivan de la célula madre pluripotencial que, bajo el influjo de hormonas trombopoyéticas o "trombopoyetinas", son inducidas en la línea megacariocítica.

El megacariocito es la única célula de la médula ósea que tiene capacidad de reproducir su DNA sin sufrir división celular (endocitosis). Se ha estimado que un megacariocito da lugar a 1.000 plaquetas. La secuencia madurativa dura cuatro a cinco días.

Siendo las plaquetas de forma aproximadamente esférica, su diámetro varía entre 2 y 4 micras, con 7 - 8 micras cúbicas de volumen.

Su membrana protoplásmica, de estructura lipoproteica, con un espesor aproximado de 20 a 30 milimicras, es rica en la enzima ATP-asa (adenosintrifosfatasa). Alrededor de esta membrana se dispone una "atmósfera plasmática periplaquetaria" rica en factores de la coagulación.

La cantidad normal de plaquetas oscila entre 150.000 y 450.000 por mm^3 . Se encuentran acumuladas en el bazo y en el pulmón y son destruidas en el sistema reticuloendotelial (hígado y bazo). No se encuentran plaquetas en la linfa del conducto torácico. La vida media de las plaquetas oscila entre 9 y 11 días. ⁽⁵⁾

Las funciones de las plaquetas en la fase plaquetaria trascienden de este estadio para aportar mecanismos importantes tanto a la primera fase, vascular, como a la siguiente, plasmática. Por estas razones, las actividades funcionales de las plaquetas han sido divididas en:

1. Funciones dinámicas	Adhesividad Agregación Metamorfosis viscosa Función trombotinámica Función retráctil
2. Funciones plasmáticas	Liberación de factor plaquetario 3 Liberación de factor 2 (acelerador de la trombina) Liberación de factor 4 (factor antiheparina)
Funciones plaquetarias	

c. Fase de la Coagulación Plasmática.

En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos periodos: primero, la formación del coágulo y después su lisis. El resultado es que una proteína soluble en el plasma, el fibrinógeno, se convierte en una proteína insoluble, la fibrina. Esta reacción es catalizada por una enzima, la trombina. Esta no está presente en el plasma o la sangre circulante, pero sí su precursor inerte, la protrombina.

La hipótesis de "cascada" introdujo el concepto de que los factores de coagulación existirían de una forma "inactiva" o procoagulante, y de una forma "activa". La forma activa de un factor activaría específicamente el siguiente de una forma secuencial, dando lugar a

la llamada "cascada". El proceso de activación para la mayoría de los factores se lleva a cabo por la "división" de una pequeña parte de la forma inactiva.

La mayoría de los factores activados son serina-proteasas, las cuales son una familia de enzimas proteolíticas con una serina en su centro activo. Los factores serina-proteasa tienen un alto grado de especificidad en el sustrato. Son excepciones el factor V, el factor VIII y el fibrinógeno. ⁽⁵⁾

En el siguiente esquema, muy simplificado, se encuentra una primera introducción a las secuencias de la coagulación plasmática; en él se distinguen tres estadios:

- En el primero se alcanza la formación de la tromboquinasa o tromboplastina.
- En el segundo la formación de la trombina.
- En el tercero la transformación del fibrinógeno en fibrina.

3. FACTORES DE LA COAGULACIÓN.-

En la actualidad se han reconocido 12 proteínas plasmáticas como factores de la coagulación. El calcio en ocasiones se describe como el factor IV y el factor tisular o tromboplastina tisular como factor III.

NÚMERO ROMANO	NOMBRE	SINÓNIMO	DURACIÓN DE LA VIDA MEDIA
I	Fibrinógeno		4 a 5 días
II	Protrombina		3 días
III	Tromboplastina	Tromboquinasa	
IV	Calcio		
V	Proacelerina	Factor lábil, globulina acelerada (Ac-G)	1 días
VI	Igual que el factor V (este término se utiliza generalmente)		
VII	Proconvertina	Factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero (SPCA)	4 a 6 Hrs.
VIII	Globulina antihemofílica (AHG)	Factor antihemofílico A	12 a 18 Hrs.
vW	Factor von Willebrand		12 a 18 Hrs.
IX	Componente de la tromboplastina del plasma (PTC)	Factor Christmas, factor antihemofílico B	18 a 42 Hrs.
X	Factor Stuart-Prover	Autoprotrombina C	1 a 2 Hrs.
XI	Antecedente de la tromboplastina del plasma (PTA)	Factor antihemofílico C	2 a 3 Hrs.
XII	Factor Hageman	Factor contacto, factor cristal ("glass factor")	12 Hrs.
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Fibrinasa, factor Laki-Lorand	5 días

(17)

Los factores de la coagulación se pueden subdividir en las siguientes categorías:

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN	LUGAR DE SÍNTESIS
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X	Hígado (hepatocito) Hígado (hepatocito. Hemostasia. Coagulación sanguínea. Trasfusiones.) Hígado (hepatocito) Hígado (hepatocito)
Cofactores	V VIII: C	Hígado, plaqueta, células endoteliales Células endoteliales
Activadores del sistema de contacto	XI XII Prekalicreína Kininógeno	Hígado Hígado Hígado Hígado
Fibrinoformación	Fibrinógeno XIII	Hígado (hepatocito) Hígado

(19)

a. Los Factores Dependientes de la Vitamina K.

La activación de estos factores depende de un adecuado suplemento de vitamina K, la cual viene de la dieta y, una pequeña proporción, de la síntesis bacteriana en el tracto gastro-intestinal. Los factores X, IX, II y VII sintetizados en ausencia de esta vitamina, son los llamados PIVKAS (proteínas inducidas por ausencia o antagonistas de la vitamina K); estas proteínas son inactivas y, para ser biológicamente activas, necesitan la "carboxilación" de los ácidos glutámicos residuales, La carboxilación ocurre en la posición gama, conduciendo al ácido: γ -carboxil glutámico. Los antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos) inhiben esta carboxilación y el resultado es un impedimento en la unión a los fosfolípidos en presencia de Ca.

Las proteínas K dependientes se sintetizan en el hígado a nivel postribosomal, una carboxilasa dependiente de vitamina K introduce un grupo carboxilo en la posición gamma de los residuos del ácido glutámico. Esta gammacarboxilación le confiere a la molécula una densidad de cargas fuertemente negativa, por eso el Ca^{++} actúa de puente y el factor se une a la superficie fosfolípídica, también cargada negativamente. Así se concentran sustratos y enzimas sobre una misma matriz sólida y las reacciones ocurren con mucha mayor eficiencia que en la fase fluida.

La introducción del carboxilo en posición gamma del ácido graso es mediante oxidación de la vitamina K a su derivado epóxido; este por una reductasa regenera a vitamina K reducida que es la forma activa para su empleo ulterior. ⁽³⁾



- ✓ **Protrombina (FII):** La protrombina es una glicoproteína de cadena sencilla a partir de la cual y por separación de parte de la molécula se genera la trombina activada.
- ✓ **Factor VII:** Es una glicoproteína en la cual en la región terminal amino es homóloga a la de los otros factores vitamina K dependientes. Por otra parte el factor VII es inactivo en su sustrato proteico fisiológico en ausencia del factor tisular (FIII).
(23)
- ✓ **Factor IX:** Glucoproteína que al igual que los otros factores vitamina K dependientes es sintetizado en el hígado y es secretado hacia el plasma. La proteína tiene una cadena polipeptídica simple que contiene un número de residuos de ácido glutámico en la región amino terminal de la molécula.
- ✓ **Factor X:** Circula en el plasma como una glicoproteína de dos cadenas polipeptídicas. La cadena liviana del factor X es unida covalentemente a la cadena pesada por puentes de disulfuro.

Otras proteínas K dependientes que no inciden en la coagulación son la Osteocalcina, Aterocalcina y Proteínas M y Z.

Esta reacción puede ser interferida por la acción de drogas antivitaminas K como son los anticoagulantes orales como el acenocumarol, la warfarina que inhiben a la reductasa y disminuyen la cantidad de vitamina K disponible. Se liberan a la circulación factores normales pero carecen de grupos gamma carboxiglutámicos y tienen por ello menor capacidad para activar el mecanismo de la coagulación. Se les denomina genéricamente siguiendo a Hemker PIVKA (proteína inducida por vitamina K ausente).⁽³⁾

b. Los Factores V y VIII.

El factor V y el factor VIII circulan en el plasma como precursores de cofactores, biológicamente inactivos. Siguiendo la activación, el factor V activado sirve como cofactor no enzimático para el factor X activado en el complejo "protrombinasa" y el factor VIII, como cofactor en la activación del factor X mediatizada por el factor IX activado. ⁽³⁾

- ✓ **Factor V:** Es principalmente sintetizado en el hígado pero también se encuentra en plaquetas, monocitos y células endoteliales. El factor V consiste en una cadena pesada aminoterminal y una cadena liviana carboxiterminal que no son covalentemente unidas en la presencia de Ca^{++} .
- ✓ **Factor VIII:** Se encuentra en el plasma en la forma de complejo VIII (VIII:C / VIII:vW). La fracción VIII:C comprende la menor parte del peso de la molécula del complejo. La fracción VIII:vW consiste en una serie de multímeros presentes en los gránulos de las plaquetas, citosol y membrana; esta fracción también ha sido detectada en las paredes vasculares de arterias, venas y capilares. ⁽²²⁾

c. Los Factores de Activación por Contacto.

Los factores XII, XI, prekalikreína y kininógeno de alto peso molecular, están implicados en la activación del sistema intrínseco de coagulación cuando el plasma sanguíneo se pone en contacto con superficies o sustancias cargadas negativamente, como el vidrio, kaolín, celite, ácido elálgico, etc. El factor XII, XI y prekalikreína son zimógenos de serina-proteasas. El kininógeno de alto peso molecular es un cofactor no enzimático para estas reacciones. Las reacciones

de contacto, además de estar implicadas en la coagulación, se unen a otros sistemas proteolíticos plasmáticos:

- La kalikreína es capaz de liberar "kininas" vasoactivas desde el kininógeno.
 - Activa el plasminógeno.
 - Activa el C1.
- ✓ **Factor XII:** Es una glucoproteína de 80000 Da. de peso molecular, cuyo lugar de síntesis es desconocido. Puede ser activado (XIIa) por contacto con superficie de carga negativa, y por vía proteolítica con enzimas como: calicreína, tripsina y plasmita.
- ✓ **Factor XI:** Consiste en dos cadenas polipeptídicas idénticas unidas por puentes de disulfuro. Este factor circula en el plasma no covalentemente asociado con kininógeno – APM. Es activado por el F. XIIa sin necesidad de la presencia de calcio como cofactor. ⁽²⁾

d. Fibrinógeno y Factor XIII.

Ambos están relacionados con la formación de fibrina, por la actuación de la trombina. El fibrinógeno es uno de los mayores constituyentes del plasma. Circula entre dos fuerzas, la trombina en la formación del coágulo y la plasmina implicada en su disolución.

Cuando la trombina actúa enzimáticamente sobre él, "divide" una pequeña "pieza", el llamado fibrinopéptido A y, posteriormente, el fibrinopéptido B. Esto conduce a monómeros de fibrina que inmediatamente se unen formando "polímero". Esa unión se hace más activa bajo la acción del factor XIII, estabilizando el coágulo. ⁽⁸⁾

- ✓ **Fibrinógeno:** Es el único factor plasmático que se encuentra en cantidad suficiente para poder medirlo y expresarlo en términos de miligramos de proteína. El plasma normal contiene de 200 a 400 mg/dL. Los otros factores se encuentran en cantidades tales que solamente se pueden expresar en sentido de actividad biológica.

El fibrinógeno es una glucoproteína compleja sintetizada en el hígado, esta compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas diferentes denominadas cadenas alfa, beta y gama.

- ✓ **Factor XIII:** Es un tetrámero compuesto por 2 cadenas alfa y 2 cadenas beta unidas por fuerzas no covalentes. Las cadenas alfa y beta posiblemente son sintetizadas en el hígado, pero la cadena alfa también se ha encontrado localizada en megacariocitos, citosol de las plaquetas y algunos otros tejidos.

El factor XIII debe ser activado (XIIIa) por la trombina en presencia de Ca^{++} . El F XIIIa obrará sobre el coágulo o polímero de fibrina no estable otorgándole una estabilización de tipo bioquímico. ⁽³⁾

4. FUNCIÓN Y MECANISMOS DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN.-

El proceso de la coagulación consiste en una serie de reacciones enzimáticas, en las que cada factor de la coagulación es la enzima del inmediatamente inferior y sustrato del inmediatamente superior. Este proceso continua hasta que el fibrinógeno se transforma en fibrina y por ello recibe el nombre de reacción en cascada.

El proceso biológico de la coagulación se desarrolla fundamentalmente sobre membranas celulares activadas (plaquetas, célula endotelial o monocito), excepto en la fase de fibrinoformación, no existiendo una clara separación entre vías extrínseca e intrínseca.

Dos vías conducen a la formación del coágulo de fibrina: la intrínseca y la extrínseca. Estas rutas no son independientes; el inicio de la formación del coágulo de fibrina se lleva a cabo por la vía extrínseca en respuesta a un daño tisular. Se sabe que para la activación in vivo de la vía intrínseca hay participación de una superficie cargada negativamente. Las vías intrínseca y extrínseca convergen en una **vía final común**, la cual implica la activación de protrombina a trombina y el corte de fibrinógeno catalizado por trombina, para originar el cuadro de fibrina. ⁽⁶⁾

Vía Intrínseca.-

Comprende la participación de los factores XII, IX, VIII y X, así como de la precalicreína, un cininógeno de alto peso molecular, Ca⁺⁺ y fosfolípidos plaquetarios. Culmina en la producción del Factor Xa.

Esta vía comienza con la “fase de contacto”, donde la precalicreína, el cininógeno de HMW y los factores XII y XI se exponen a una superficie activadora cargada negativamente. Cuando los componentes de la fase de contacto se reúnen en la superficie activadora, el F XII se activa a XIIa mediante proteólisis llevada a cabo por la calicreína.

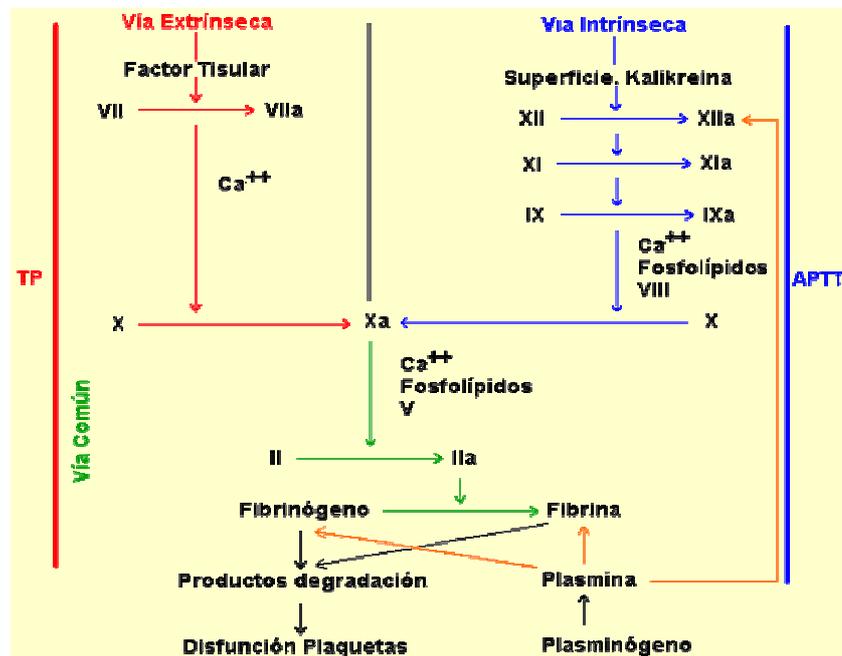
Tal F. XIIa, ataca la precalicreína para producir más calicreína estableciéndose una activación recíproca. Una vez formado el F. XIIa, este activa al F. XIa.

El F. XIa en presencia de Ca^{++} activa al F. IX en F. IXa que es una serina proteasa. Tal factor rompe un enlace Arg – Ile del F. X para producir el F. Xa, esta última reacción requiere la reunión de los componentes, llamados el complejo de la tenasa, en la superficie de las plaquetas activadas; tales componentes son: Ca^{++} y el F. VIIa, así como los factores IXa y X. Para que se reúnan los componentes del complejo tenasa, las plaquetas deben primero activarse para dejar expuestos los fosfolípidos ácidos, la fosfatidilserina y el fosfatidilinositol, que normalmente se encuentran en el lado interno de la membrana plasmática de las plaquetas en reposo no activadas. El F. VIII se activa por la acción de cantidades mínimas de trombina, generando el F. VIIIa que a su vez, es posteriormente inactivado mediante la degradación por la trombina. ⁽⁶⁾

Vía Extrínseca.-

El F. Xa se encuentra en el sitio donde las vías intrínseca y extrínseca convergen y llegan a la vía final común para la coagulación sanguínea.

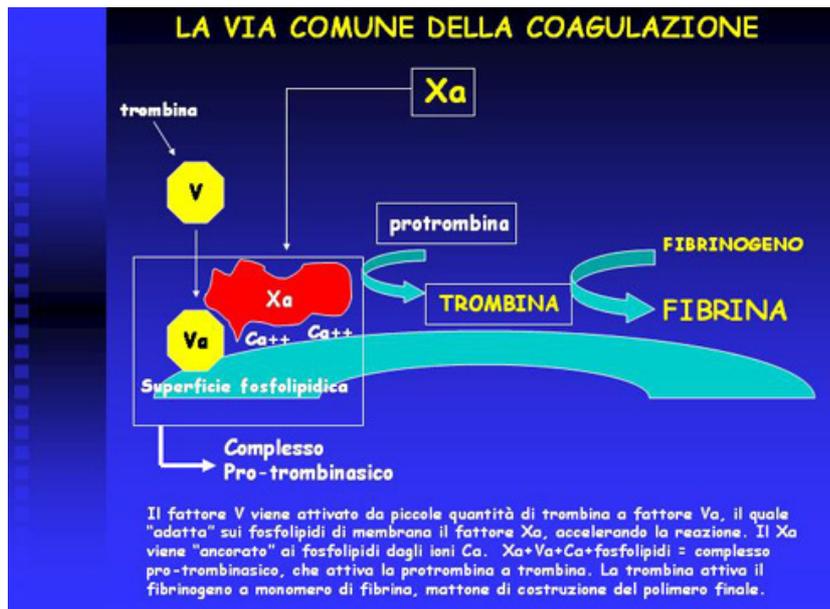
La Vía Extrínseca implica la participación del F. tisular, factores VII, X y Ca^{++} , finalizando en la producción del F. Xa. Esta Vía se inicia en el sitio del daño tisular con la expresión del **factor tisular** en las células endoteliales. Tal factor interactúa con el factor VII al cual activa. El F. tisular actúa como cofactor del F. VIIa, facilitando su actividad enzimática para activar al F. Xa. ⁽⁶⁾



Vía Final Común.-

En la Vía Final Común, el F. Xa producido tanto por la Vía Intrínseca como por la Extrínseca, activa la **protrombina** (F. II) a **trombina** (F. IIa); esta última convierte después el fibrinógeno a fibrina.

La activación de protrombina, se lleva a cabo en la superficie de las plaquetas activadas, y requiere del ensamble de un complejo de protrombinasa que consiste en fosfolípidos aniónicos plaquetarios, Ca^{++} , F. Va y Xa y protrombina.



La trombina hidroliza los cuatro enlaces Arg – Gli del fibrinógeno. La liberación de los fibrinopéptidos por la trombina genera un monómero de fibrina que se agregan de forma espontánea y regular, formándose así un coágulo insoluble de fibrina. Es precisamente la formación de este polímero de fibrina, lo que atrapa plaquetas, eritrocitos y otros componentes que llegan a constituir los trombos blancos y rojos. Este coágulo inicial de fibrina es muy débil puesto que se mantiene unido solo por la unión no covalente de los monómeros de fibrina. ⁽⁶⁾

5. PRUEBAS BIOQUÍMICAS HEPÁTICAS.-

El hígado lleva a cabo una variedad de funciones bioquímicas, de síntesis y excretoras críticas. Por lo tanto ninguna prueba bioquímica aislada es capaz de proporcionar una evaluación global exacta de la función hepática. Las pruebas bioquímicas solas proporcionan

información limitada en cuanto a la presencia o la severidad de complicaciones de las enfermedades hepáticas que, como la hipertensión portal, pueden producir problemas potencialmente letales. Por lo tanto, la interpretación y el pedido de pruebas bioquímicas hepáticas deben hacerse en conjunto con una anamnesis y un examen físico detallados para evaluar la probabilidad de que el paciente tenga una enfermedad hepática significativa, así como su severidad y su posible causa. ⁽¹⁾

Dentro de estas pruebas tenemos las que evalúa la necrosis hepatocelular, la colestasis y la capacidad de síntesis:

a. Marcadores de la Necrosis Hepatocelular.-

▪ **Aminotransferasas (ALT y AST).-**

La ALT es una enzima citoplasmática, mientras que la AST está presente como isoenzima citoplasmática y mitocondrial. Se cree que el aumento de la actividad de estas enzimas en el suero es resultado de la filtración a partir de células lesionadas y por lo tanto refleja la lesión de los hepatocitos. Estas enzimas están elevadas en muchas formas de enfermedad hepática, pero en especial en aquellas que se asocian con una necrosis significativa de los hepatocitos. Es importante mencionar que la ALT es relativamente específica del hígado, mientras que la AST se halla en el músculo cardíaco, los riñones, cerebro, el páncreas y las células sanguíneas además de en los hepatocitos. ⁽¹⁾

- **Deshidrogenasa Láctica (LDH).-**

Tiene una amplia distribución tisular y se ven niveles séricos elevados en el caso de una lesión del músculo esquelético o cardiaco, una hemólisis, un accidente cerebrovascular y un infarto renal, además de en enfermedades hepáticas agudas y crónicas; en casos de hepatitis isquémica se aprecia un aumento sostenido de la LDH acompañado por el aumento de la Fosfatasa Alcalina (FAL) que sugiere la infiltración maligna del hígado. ⁽¹⁶⁾

- b. Marcadores de Colestasis.-**

- **Fosfatasa Alcalina (FAL).-**

La FAL abarca un grupo de enzimas presentes en una variedad de tejidos que incluyen el hígado, el hueso, el intestino, los riñones, la placenta, los leucocitos. La FAL hepática está presente en el dominio apical (es decir canalicular) de la membrana plasmática de los hepatocitos y en el dominio luminal del epitelio de los conductos biliares. El aumento de la FAL en el contexto de las enfermedades hepáticas es resultado del aumento de la síntesis y liberación de la enzima hacia el suero mas que de una secreción biliar alterada. Los ácidos grasos biliares que son retenidos en las enfermedades hepáticas colestásicas, pueden solubilizar la membrana plasmática de los hepatocitos y facilitar la liberación de la FAL. Además, dado que la vida media sérica de esta enzima es de aproximadamente una semana, el nivel en suero puede permanecer elevado durante varios días a semanas después de la resolución de la obstrucción biliar. ⁽¹⁾

- **Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT).-**

Esta enzima también se halla en muchos tejidos extra hepáticos, entre ellos los riñones, el bazo, el páncreas, el corazón, los pulmones y el cerebro. En cambio no se halla en cantidades apreciables en el hueso y por lo tanto es útil para confirmar el origen hepático de un nivel elevado de FAL. Además la GGT es una enzima microsómica y como tal es incrementada por la ingesta de alcohol, proporcionando elevaciones significativas en enfermedades como la cirrosis alcohólica. ⁽¹³⁾

- **Bilirrubinas.-**

La alteración de la excreción biliar, como ocurre en las enfermedades hepáticas o en obstrucción de vías biliares, característicamente determina una hiperbilirrubinemia conjugada; que se produce como resultado de defectos en la excreción hepática.

c. Marcadores de la Capacidad de Síntesis Hepática.-

- **Tiempo de Protrombina.-**

El hígado desempeña un papel crucial en la hemostasia. Todos los factores importantes de la coagulación son sintetizados en los hepatocitos con excepción del factor VIII, que es elaborado en el endotelio vascular y en las células reticuloendoteliales. El TP mide la actividad de varios de los factores involucrados en la vía de la Coagulación Extrínseca, incluidos los factores I, II, V, VII y X.

La prolongación del TP puede ocurrir tanto en una enfermedad con disfunción hepatocelular como en una enfermedad colestásica crónica con mala absorción de las grasas y deficiencia de la vitamina K. ⁽²¹⁾

▪ **Albúmina.-**

Los hepatocitos sintetizan y secretan aproximadamente 10 g de albúmina por día. En el fallo hepático, debido a la insuficiente síntesis de la molécula de albúmina, se produce una disminución de esta y se agota su capacidad de ligar. En este caso, las materias tóxicas llegan a otras estructuras (por ejemplo, las membranas celulares de las células sanguíneas que contienen lípidos, el endotelio de los vasos sanguíneos, las células cerebrales, etc.), lo que puede conducir al fallo secundario de otros órganos produciendo encefalopatía hepática, coma hepático, síndrome hepatorenal, etc. ^(1, 17)

6. PRUEBAS DE EVALUACIÓN.-

Los análisis específicos miden el nivel o función de un factor hemostático (ej. Determinación del Factor VIII). También existen pruebas que miden un producto o el efecto de la activación patológica in vivo de las plaquetas, la coagulación o la fibrinólisis.

Los resultados de las pruebas y el conocimiento del trastorno clínico orientan la selección de pruebas diagnósticas más específicas. En resumen las principales pruebas de evaluación son:

a. Tiempo de Sangría.-

La prueba de Tiempo de Sangría (**T.S.**) valora la capacidad hemostática global in vivo y consiste en medir el tiempo transcurrido desde la realización de una pequeña incisión cutánea hasta que cesa la hemorragia a su través. La prueba mide el tiempo necesario para obtener un tapón hemostático eficaz y, por tanto, representa una valoración global y simultánea de los procesos de adhesión, agregación y liberación plaquetarias.

El valor normal del tiempo de sangría es de 6 a 8 minutos, siendo claramente patológicos los tiempos superiores a 12 minutos.

La prueba se prolonga por reducción del número de plaquetas o por alteraciones funcionales plaquetarias o plasmáticas relacionadas con los procesos de adhesión, agregación o liberación plaquetarias. ⁽¹¹⁾

b. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada.-

El tiempo de tromboplastina parcial activada (**APTT**) es una prueba de detección importante para la evaluación de laboratorio del paciente con deficiencias hereditarias o adquiridas en la Vía Intrínseca de la cascada de la coagulación, para la vigilancia de la eficacia de la terapéutica anticoagulante con heparina y para detectar inhibidores de la coagulación de la sangre; las deficiencia de la vía común también afectan al APTT.

Para la determinación se adiciona plasma escaso de plaquetas a un volumen igual de reactivo de tromboplastina parcial activada y se incuba a 37°C durante 3 a 5 minutos, luego se adiciona el mismo volumen de cloruro de calcio preincubado a la solución para activar la cascada de la coagulación en el Factor XII. Se registra el tiempo requerido para la formación del coágulo. Cada laboratorio debe determinar su propio valor de referencia, el rango utilizado en el IGBJ es de 35 a 48 segundos.

El APTT es sensible a deficiencias del 30 – 40% de todos los factores de coagulación, salvo de los Factores VII y XIII. Un tiempo prolongado también puede deberse al déficit de uno o más factores de la coagulación o a la presencia de un inhibidor de un factor coagulante plasmático o de un inhibidor del fosfolípido procoagulante. ⁽¹¹⁾

c. Tiempo de Trombina.-

El tiempo de trombina (**TT**) mide la conversión del fibrinógeno en un coágulo de fibrina insoluble. Esta conversión se inicia con la adición de trombina al plasma escaso en plaquetas. La formación de coágulo se puede detectar por métodos ópticos o electromecánicos con el uso de dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos.

Par determinar el tiempo de trombina se coagula el plasma a analizar y un plasma control normal añadiendo un reactivo de trombina bovina diluido para obtener un tiempo de aproximadamente de 15 segundos para el plasma control. Dado que la prueba es independiente de las reacciones que generan

trombina, se utiliza para detectar de forma específica anomalías que afectan la reacción trombina – fibrinógeno.

Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia. El valor de referencia del tiempo de trombina esta entre 10 y 16 segundos.

Los tiempos de trombina prolongados se vinculan con hipofibrinogenemia, desfibrinogenemia, presencia de paraproteínas y de anticoagulantes circulantes, incluso heparina, productos de la degradación de la fibrina y plasmita. ⁽¹¹⁾

d. Tiempo de Protrombina.-

El tiempo de protrombina (**TP**) es una prueba de detección importante para la evaluación de laboratorio de los pacientes con deficiencias hereditarias o adquiridas en las Vías Extrínseca y Común de la cascada de la coagulación, en las que intervienen los Factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, y X; y para la vigilancia de la eficacia de la terapéutica anticoagulante oral.

El tiempo de protrombina mide el tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma desprovisto de plaquetas y anticoagulado con Citrato Sódico, al ponerlo en contacto con una suspensión de tromboplastina cálcica (sustituto de la tromboplastina tisular fisiológica).

El tiempo de protrombina refleja cambios en los niveles de tres factores vitamina K-dependientes (FII, FVII, FX) y en el FV.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso del Índice Normalizado Internacional (INR) para informar los resultados del TP cuando se realiza la vigilancia de la terapéutica anticoagulante oral prolongada, que tiene en cuenta la sensibilidad del reactivo (medida durante el Internacional Sensibility Index) ISI, y la relación entre el tiempo que tarda en coagular la muestra a estudiar con respecto al de una muestra testigo, según la siguiente relación:

$$\text{INR} = R^{\text{ISI}}$$

$$\text{En la que } R = \frac{\text{TP Muestra}}{\text{TP Testigo}}$$

Como los resultados del INR son independientes de los reactivos y métodos usados para determinar el TP, estos resultados permiten realizar una mejor evaluación de la terapéutica anticoagulante oral.

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia, en el IGBJ se utiliza el rango de 11 – 13 segundos con un promedio de 12” con 100% de actividad. ^(11, 4)

7. PRUEBA DE CORRECCIÓN DEL TIEMPO DE PROTROMBINA CON NORMAL.-

Cuando el Tiempo de Protrombina esta prolongado se realiza la prueba de corrección con plasma normal. Si la prolongación es

debida a un déficit de uno o más factores que intervienen en el tiempo de protrombina, la nueva determinación del tiempo de protrombina de la mezcla de un volumen de plasma del paciente con un volumen igual de plasma normal estará dentro del rango de referencia. Es decir la prueba corrige porque el plasma normal aporta los factores, parcial o totalmente ausentes en el plasma del paciente.

Si la prueba de corrección da tiempos prolongados, la prueba no corrige y sugiere la presencia de un inhibidor. Los inhibidores específicos de los factores o de interferencia que afectan el TP no son muy frecuentes. Por otra parte no corrige dentro de los valores de referencia cuando se trata de un daño mayor a nivel hepático o hepatopatías avanzadas, siendo la corrección de forma parcial, pero dicho valor es mayor al rango de referencia; ya que la mayoría de los factores de la cascada de la coagulación realizan su síntesis en el hígado y si este órgano sufre alteraciones también habrá consecuencias en la producción de dichos factores y el aporte del plasma normal no será suficiente como para corregir en forma completa. ⁽⁴⁾

V. HIPÓTESIS.-

La determinación del Tiempo de Protrombina Corregido permite una mejor valoración de la función del hígado en pacientes con Hepatopatías de diferente etiología.

VI. DISEÑO METODOLÓGICO.-

A. DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN.-

La población en estudio del presente trabajo, fueron todos los pacientes internados en el Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés que presentaron Hepatopatías y a los cuales se les determinó el Tiempo de Protrombina Corregida, entre los meses de Abril a Agosto del año 2007. Tomando en cuenta:

Criterios de Inclusión:

Se incluyen a todos los pacientes con diagnósticos de diferentes hepatopatías y con valores de Tiempo de Protrombina Prolongada, sin tomar en cuenta edad, género ni origen.

Criterios de Exclusión:

Se excluyen a los pacientes con valores de Tiempo de Protrombina dentro los parámetros de referencia.

B. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.-

El presente estudio se realizó en los ambientes del Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés, situado en la avenida Saavedra – Complejo del Hospital de Clínicas en la zona de Miraflores ciudad de La Paz – Bolivia; cuenta con servicios de Cirugía y Medicina dirigidos por médicos especialistas de planta, médicos residentes y personal de enfermería. También cuenta con un Laboratorio Clínico, Laboratorio de Patología y con servicios de consulta externa.

El estudio de la determinación del Tiempo de Protrombina Corregida se realizó en los ambientes del Laboratorio Clínico, el cual cuenta con cinco áreas: Hematología, Química Sanguínea, Parasitología, Orinas y Bacteriología; debidamente equipadas cada una de las diferentes secciones.

C. TIPO DE ESTUDIO.-

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal al revisar historias clínicas de pacientes con Hepatopatías en los cuales se realizó la determinación del Tiempo de Protrombina Inicial, Tiempo de Protrombina Corregido y la determinación de indicadores de Función Hepática.

D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete Epi Info 2005 compatible para Windows.

E. MATERIALES Y EQUIPOS.-

Materiales:

- Tubos vacutainer (I.V.A.)
- Jeringas descartables 5 mL. (**NIPRO CORPORATION, OSAKA, JAPAN**)
- Gradilla
- Torundas de Algodón (**ALBUS**)
- Micropipetas 100 y 200 μ L (**HUMAN – CE**)
- Tips

Equipos:

- Centrifuga (**KOKUSAN H – 103N SERIES**)

- Coagulómetro (**RAL Clot SP**)

Reactivos:

- Anticoagulante - Citrato de sodio
- Tromboplastina Cálctica – C Plus

F. MÉTODO Y PROCEDIMIENTOS.-

1. MÉTODO.-

El método utilizado es el automático.

El Coagulómetro RAL Clot SP cuenta con un sistema de medida óptico mediante el que se detecta la variación repentina de la densidad óptica producida al formarse un coágulo.

El cronómetro y el sistema de homogenización se activan al producirse una variación brusca de la densidad óptica, lo que permite iniciar la medida del tiempo en cuanto contacta la muestra con el reactivo, así como detenerse en el momento en que se forma el coágulo.

El sistema dispone de un tiempo de seguridad programable durante el cual las variaciones de densidad óptica que se producen al estar el reactivo y el plasma en fase de homogenización, no activan el elemento revelador.

Fundamento del Método:

El plasma citratado en presencia de Tromboplastina y Ca Cl_2 se coagula a una velocidad dependiente de las actividades de la

Protrombina (F. II), Factores V, VII y X y el Fibrinógeno siempre que no exista inhibidores en la reacción

2. PROCEDIMIENTOS.-

OBTENCIÓN DEL POOL DE PLASMA NORMAL

- Obtención de un pool de plasma Citratado (25mL) de donadores normales con características que no sean ictericos ni lipémicos, con un TP con 100 % de actividad. Conservar a 4º C.
- Realizar 4 diluciones seriadas con solución fisiológica.
- Medir el TP de cada dilución por duplicado.
- Graficar la curva de calibración en papel milimetrado, el tiempo en segundos vs. la actividad expresada en porcentaje (%)

DETERMINACIÓN DEL TP DE PACIENTES

- Obtención de la muestra (Citrato de Na 3,8% 1:9)
- Incubar el Rvo. de Tromboplastina Cálcica (200 uL) y el plasma citratado a 37ºC por 3 a 5 ‘
- Adicionar al Rvo 100 uL de plasma
- Lectura en el coagulómetro
- Anotación del resultado – TIEMPO DE PROTROMBINA PROLONGADO (mayor a 13, 5 “)

CORRECCIÓN DEL TP CON NORMAL

- Mezclar 1 vol. Plasma Pte (100 uL) + 1 vol. Plasma normal (100 uL) e incubar a 37ºC por 3 a 5 ‘

- Incubar el Rvo. de Tromboplastina Cálcica (200 uL) a 37°C por 3 a 5 ‘
- Agregar al Rvo 100 uL de la mezcla de plasmas
- Lectura en el coagulómetro
- Reporte del resultado

VII. RESULTADOS.-

A. Se realizó el estudio en 75 pacientes tratados en el Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés durante el periodo de Abril – Agosto del 2007 que se les determinó el Tiempo de Protrombina Corregido; de los cuales el 56.0 % fueron mujeres y el 44.0 % fueron varones. (Tabla N° 1 y Gráfico N° 1)

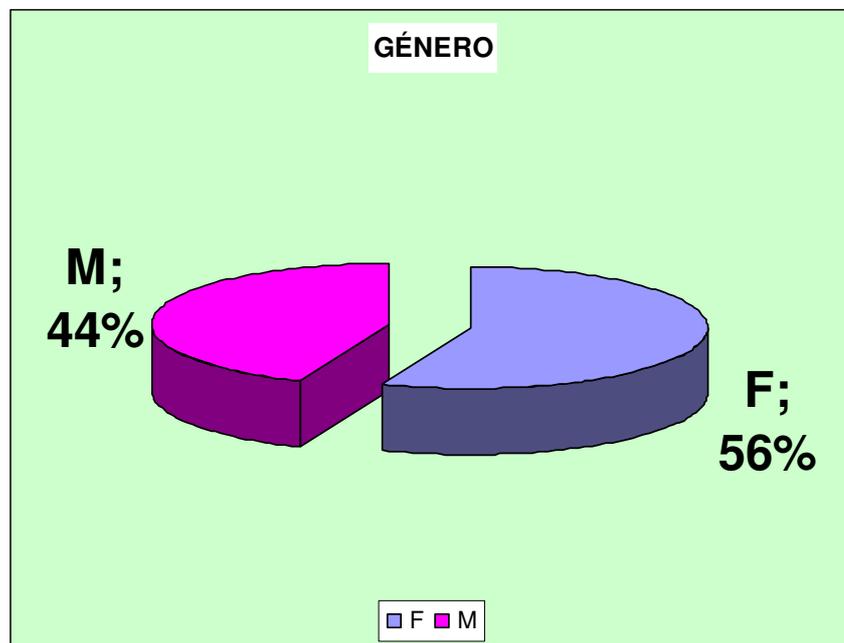
TABLA N° 1

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
DISTRIBUCION DEL NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN EL GÉNERO**

GENERO	Nº PACIENTES	%
FEMENINO	42	56,0 %
MASCULINO	33	44,0 %
TOTAL	75	100,0 %

GRÁFICO N° 1

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
DISTRIBUCION DEL NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN EL GÈNERO**



B. Respecto a los datos obtenidos del TP inicial se lograron corregir hasta valores cercanos a los parámetros de referencia en 46 determinaciones (61%) que corresponde a pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas (Grupo A), por otra parte se obtuvo resultados del TPC con una prolongación moderada en 20 determinaciones (27%) que corresponde a las alteraciones como Cirrosis, Encefalopatía y Quiste Hidatídico Hepático (Grupo B) y los valores mas prolongados del TPC se dieron en 9 pacientes (12 %) en casos como Sépsis y CA de Hígado (Grupo C). (Tabla 2 y Cuadro 2)

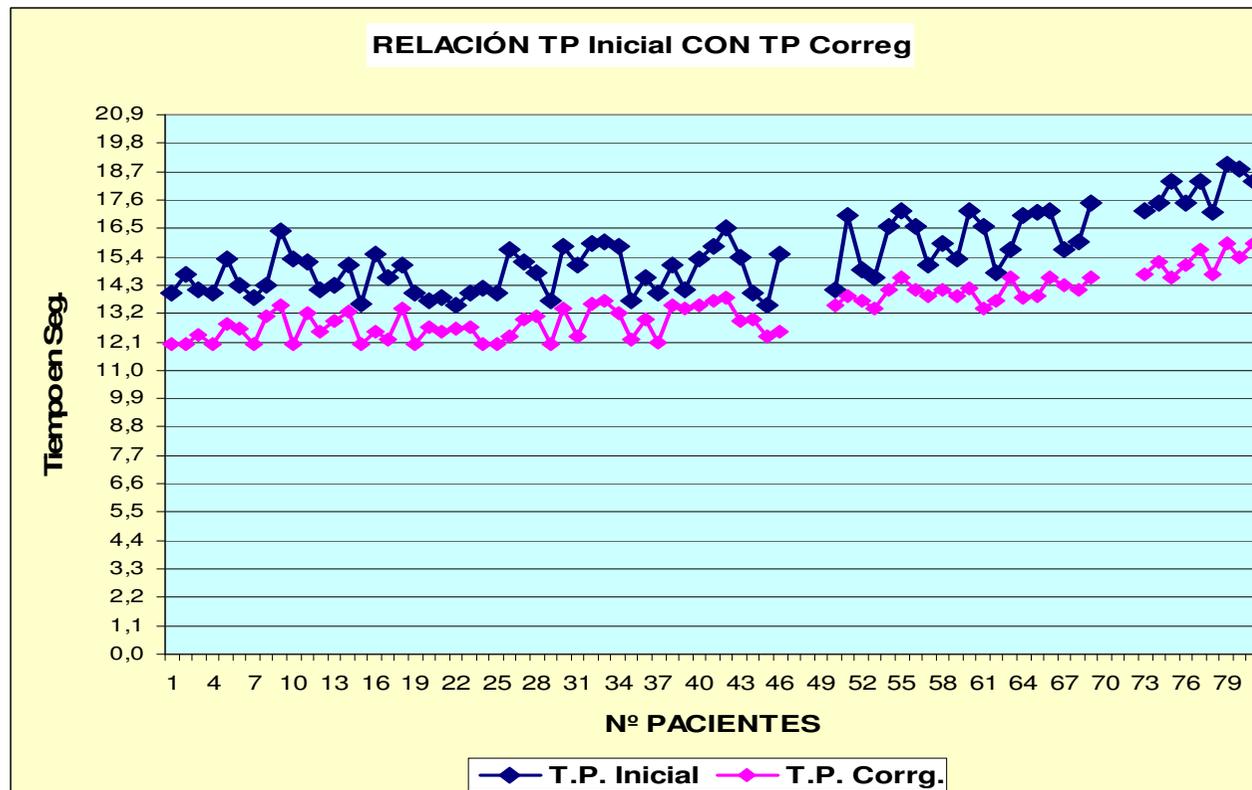
TABLA Nº 2

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE TP Inicial Y TP Corregido (En Segundos)**

GRUPO "A"								
Nº	TPI.	TPC.						
1	14,0	12,0	26	15,7	12,3	5	16,6	14,1
2	14,7	12,0	27	15,2	13,0	6	17,2	14,6
3	14,1	12,4	28	14,8	13,1	7	16,6	14,1
4	14,0	12,0	29	13,7	12,0	8	15,1	13,9
5	15,3	12,8	30	15,8	13,4	9	15,9	14,1
6	14,3	12,6	31	15,1	12,3	10	15,3	13,9
7	13,8	12,0	32	15,9	13,6	11	17,2	14,2
8	14,3	13,1	33	16,0	13,7	12	16,6	13,8
9	16,4	13,5	34	15,8	13,2	13	14,8	13,7
10	15,3	12,0	35	13,7	12,2	14	15,7	14,6
11	15,2	13,2	36	14,6	13,0	15	17,0	13,8
12	14,1	12,5	37	14,0	12,1	16	17,1	13,9
13	14,3	12,9	38	15,1	13,5	17	17,2	14,6
14	15,1	13,3	39	14,1	13,4	18	15,7	14,3
15	13,6	12,0	40	15,3	13,5	19	16,0	14,1
16	15,5	12,5	41	15,8	13,7	20	17,5	14,6
17	14,6	12,2	42	16,5	13,4	GRUPO "C"		
18	15,1	13,4	43	15,4	12,9	Nº	TPI.	TPC.
19	14,0	12,0	44	14,0	13,0	1	17,2	14,7
20	13,7	12,7	45	13,5	12,3	2	17,5	15,2
21	13,8	12,5	46	15,5	12,5	3	18,3	14,6
22	13,5	12,6	GRUPO "B"			4	17,5	15,1
23	14,0	12,7	Nº	TPI.	TPC.	5	18,3	15,7
24	14,2	12,0	1	14,1	13,5	6	17,1	14,7
25	14,0	12,0	2	17,0	13,9	7	19,0	15,9
			3	14,9	13,7	8	18,8	15,4
			4	14,6	13,4	9	18,3	15,9

GRÁFICO Nº 2

TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS RELACIÓN ENTRE EL TP Inicial Y EL TP Corregido (En Segundos)



C. La relación del % de actividad corregido se muestran alterados con casos extremos inclusive de 49,6 % con franca hepatopatías como Sepsis y CA de Hígado (Grupo C), se lograron corregir de forma parcial, pero no llegando a los valores de referencia en casos como Cirrosis, Quiste Hidatídico, Encefalopatía Hepática (Grupo B) y el mayor número de determinaciones se dieron en enfermedades Colestásicas Hepáticas (Grupo A) con valores muy cercanos a los parámetros de referencia. (Tabla 3 y cuadro 3)

TABLA Nº 3

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPI. y el TPC. EN % DE ACTIVIDAD**

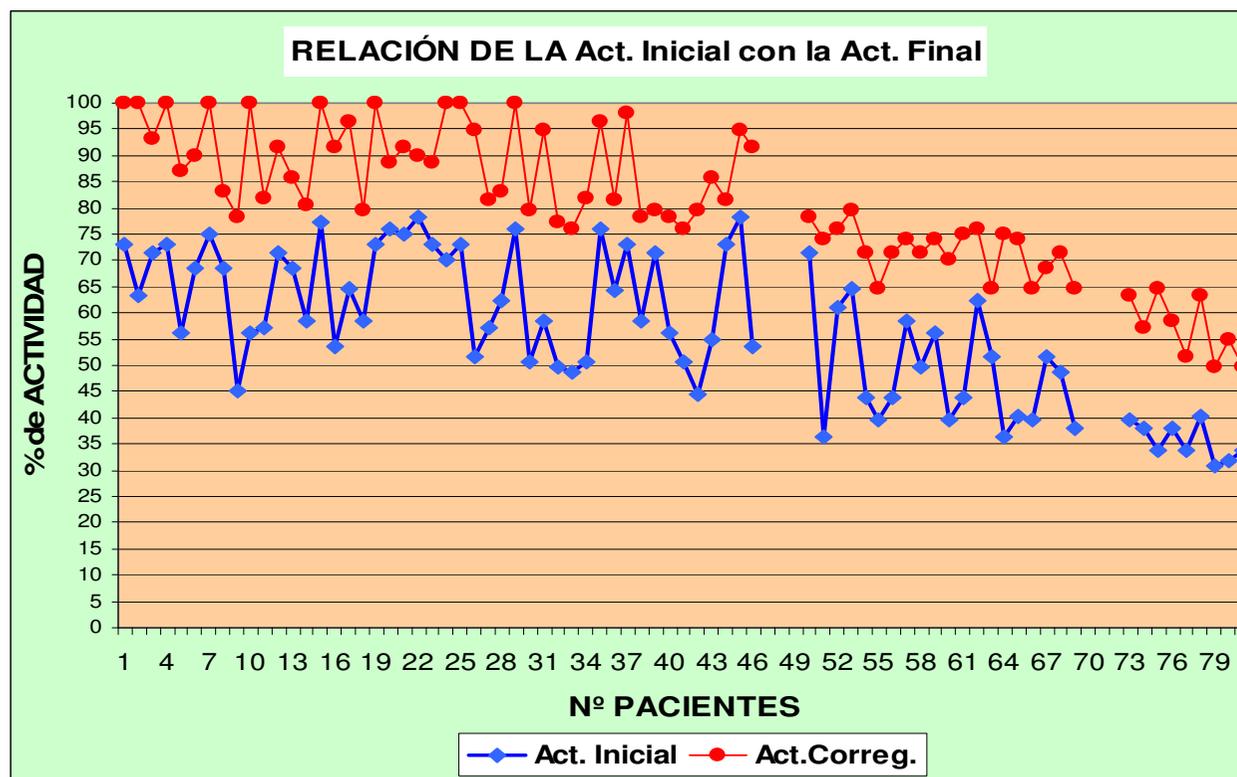
GRUPO "A"		
Nº	Act I	Act. C
1	73,0	100,0
2	63,4	100,0
3	71,5	93,1
4	73,0	100,0
5	56,1	87,1
6	68,5	90,0
7	75,0	100,0
8	68,5	83,1
9	45,2	78,3
10	56,1	100,0
11	57,3	81,8
12	71,5	91,5
13	68,5	85,6
14	58,6	80,6
15	77,2	100,0
16	53,7	91,5
17	64,6	96,4
18	58,6	79,4
19	73,0	100,0
20	76,1	88,5
21	75,0	91,5
22	78,3	90,0
23	73,0	88,5
24	70,0	100,0
25	73,0	100,0

26	51,6	94,7
27	57,3	81,5
28	62,2	83,1
29	76,1	100,0
30	50,6	79,4
31	58,6	94,7
32	49,6	77,2
33	48,6	76,1
34	50,6	81,8
35	76,1	96,4
36	64,4	81,5
37	73,0	98,2
38	58,6	78,3
39	71,5	79,4
40	56,1	78,3
41	50,6	76,1
42	44,4	79,4
43	54,9	85,7
44	73,0	81,5
45	78,3	94,7
46	53,7	91,5
GRUPO "B"		
Nº	Act I	Act. C
1	71,5	78,3
2	36,3	74,0
3	61,1	76,1
4	64,6	79,4

5	43,7	71,5
6	39,6	64,6
7	43,7	71,5
8	58,6	74,0
9	49,6	71,5
10	56,1	74,0
11	39,6	70,0
12	43,7	75,0
13	62,2	76,1
14	51,6	64,6
15	36,3	75,0
16	40,3	74,0
17	39,6	64,6
18	51,6	68,5
19	48,6	71,5
20	37,9	64,6
GRUPO "C"		
Nº	Act I	Act. C
1	39,6	63,4
2	37,9	57,3
3	33,9	64,6
4	37,9	58,6
5	33,9	51,6
6	40,3	63,4
7	31,0	49,6
8	31,8	54,9
9	33,9	49,6

GRÁFICO N° 3

TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPI. Y EL TPC. EN % DE ACTIVIDAD



D. En cuanto a la relación entre el TPC y el nivel de aminotransferasas, se aprecia una elevación de las aminotransferasas de acuerdo al grado de afección hepático, donde el 61 % corresponden a aumentos leves en enfermedades Hepáticas Colestásicas (Grupo A); el 27 % corresponde a aumentos moderados en enfermedades como Cirrosis Hepática, Encefalopatía y Quiste Hidatídico Hepático (Grupo B) y el 12 % corresponde a los mayores aumentos en alteraciones como CA de hígado y Sépsis Hepática (Grupo C); habiendo una relación con la disminución del porcentaje de la Actividad del TPC. (Tabla 4,anexo4)

TABLA Nº 4

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN DEL % DE ACT. CORREGIDO Y AMINOTRANSFERASAS**

GRUPO "A"			
V.R.	100	40 UI	35UI
Nº	%Act	AST	ALT
1	100,0	56	36
2	100,0	24	36
3	93,1	54	38
4	100,0	50	38
5	87,1	60	38
6	90,0	45	39
7	100,0	55	40
8	83,1	58	40
9	78,3	55	41
10	100,0	35	41
11	81,8	46	41
12	91,5	34	42
13	85,6	75	43
14	80,6	48	44
15	100,0	69	45
16	91,5	50	45
17	96,4	61	46
18	79,4	12	46
19	100,0	42	47
20	88,5	57	48
21	91,5	55	49
22	90,0	73	50
23	88,5	74	50
24	100,0	48	50
25	100,0	82	51

26	94,7	83	52
27	84,4	87	52
28	83,1	22	58
29	100,0	49	59
30	79,4	82	59
31	94,7	75	60
32	77,2	77	60
33	76,1	78	60
34	81,8	50	62
35	96,4	76	64
36	81,5	81	65
37	98,2	85	65
38	78,3	85	68
39	79,4	91	73
40	75,5	91	75
41	76,1	44	75
42	75,0	63	77
43	85,7	91	77
44	81,5	115	78
45	94,7	91	78
46	91,5	64	81
GRUPO "B"			
V.R.	100	40 UI	35UI
Nº	%Act	AST	ALT
1	78,3	135	88
2	74,0	77	88
3	76,1	124	88
4	79,4	154	92

5	71,5	160	96
6	64,6	75	98
7	71,5	85	98
8	74,0	155	99
9	71,5	144	110
10	74,0	88	125
11	70,0	183	130
12	79,4	126	132
13	76,1	178	135
14	64,6	180	142
15	75,0	198	155
16	74,0	219	172
17	64,6	290	175
18	68,5	376	188
19	78,3	215	190
20	64,6	205	190
GRUPO "C"			
V.R.	100	40 UI	35UI
Nº	%Act	AST	ALT
1	63,4	331	208
2	57,3	425	215
3	64,6	143	260
4	58,6	350	298
5	51,6	194	304
6	63,4	590	382
7	49,6	316	398
8	54,9	385	471
9	49,6	778	614

E. El incremento de los valores de bilirrubinas se modifican de acuerdo al grado de compromiso hepático, donde los aumentos moderados corresponden a alteraciones con obstrucción biliar intrahepática o extrahepática (Grupo A) y los mayores aumentos se observaron en enfermedades como quiste hidatídico, CA de hígado (Grupo B y C); donde el TP Corregido se mantiene prolongado en relación al valor de referencia, también podemos determinar que existe un predominio de la bilirrubina conjugada. (Tabla 5 y Anexo 5)

TABLA Nº 5

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y la /C/ BILIRRUBINAS**

GRUPO "A"				
VR	12	1,2	0,3	0,9
Nº	TPC	BT	BD	BI
1	12,0	0,9	0,2	0,7
2	12,0	0,9	0,2	0,7
3	12,4	1,0	0,6	0,4
4	12,0	1,0	0,7	0,3
5	12,8	1,0	0,7	0,3
6	12,6	1,0	0,6	0,4
7	12,0	1,0	0,4	0,6
8	13,1	1,0	0,5	0,5
9	13,5	1,1	0,7	0,4
10	12,0	1,1	0,7	0,4
11	13,2	1,1	0,7	0,4
12	12,5	1,2	0,8	0,4
13	12,9	1,4	0,6	0,7
14	13,3	1,4	0,9	0,5
15	12,0	1,5	0,9	0,6
16	12,5	1,5	0,9	0,6
17	12,2	1,5	0,7	0,8
18	13,4	1,5	0,8	0,7
19	12,0	1,5	0,8	0,7
20	12,7	1,5	0,9	0,6
21	12,5	1,5	0,5	1,0
22	12,6	1,6	1,0	0,6
23	12,7	1,7	0,7	1,0
24	12,0	1,7	0,8	0,9
25	12,0	1,9	1,7	0,2
26	12,3	1,9	1,2	1,7

Nº	TPC	BT	BD	BI
27	13,0	2,0	0,6	1,4
28	13,1	2,1	1,5	0,6
29	12,0	2,2	1,6	0,6
30	13,4	2,2	0,5	1,7
31	12,3	2,3	1,5	0,8
32	13,6	2,4	1,3	1,1
33	13,7	2,5	1,7	0,8
34	13,2	2,5	1,5	1,0
35	12,2	2,7	1,8	0,9
36	13,0	2,8	0,4	2,4
37	12,1	2,8	1,9	0,9
38	13,5	2,8	1,9	0,9
39	13,4	2,9	2,0	0,9
40	14,1	3,0	2,7	0,3
41	13,7	3,1	2,1	1,0
42	13,8	3,2	2,7	0,5
43	12,9	3,5	2,2	1,3
44	13,0	3,8	2,7	1,1
45	12,3	4,2	2,9	1,3
46	12,5	4,3	3,0	1,6
GRUPO "B"				
VR	12	1,2	0,3	0,9
Nº	TPC	BT	BD	BI
1	13,5	4,4	3,1	1,3
2	13,9	4,6	3,2	1,4
3	13,7	4,7	3,2	1,5
4	13,4	4,8	1,4	3,4

5	14,1	5,2	1,1	4,1
6	14,6	5,4	4,8	0,6
7	14,1	5,8	4,8	1,0
8	13,9	6,7	6,1	0,6
9	14,1	7,0	5,7	1,3
10	13,9	7,5	5,5	2,0
11	14,2	7,5	2,2	5,3
12	13,4	7,5	4,3	3,2
13	13,7	8,7	6,0	2,7
14	14,6	9,1	6,8	2,3
15	13,8	9,2	8,0	1,2
16	13,9	9,5	7,3	2,2
17	14,6	10,0	8,3	1,7
18	14,3	10,5	3,2	7,3
19	13,5	10,9	9,1	1,8
20	14,6	11,0	4,0	7,0
GRUPO "C"				
VR	12	1,2	0,3	0,9
Nº	TPC	BT	BD	BI
1	14,7	12,0	4,8	7,2
2	15,2	12,1	10,6	1,5
3	14,6	12,3	6,5	5,8
4	15,1	13,1	7,3	5,8
5	15,7	15,0	5,0	10,0
6	14,7	24,2	17,8	6,4
7	15,9	26,0	19,0	7,0
8	15,4	26,5	17,4	9,1
9	15,9	36,0	26,0	10

F. Por otro lado se obtuvieron aumentos moderados de Fosfatasa Alcalina en enfermedades colestásicas hepáticas (Grupo A) y los aumentos notables, inclusive hasta 10 veces el valor de referencia se dieron en casos de Cirrosis, Quiste Hidatídico, CA de hígado (Grupo B y C); observándose modificaciones del TP Corregido con un porcentaje de Actividad disminuidos. (Tabla 6 y Anexo 6)

TABLA Nº 6

TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS

RELACIÓN ENTRE EL % DE ACTIVIDAD DEL TPC. Y FOSFATASA ALCALINA

GRUPO "A"		
VR	100	290 UI
Nº	% Act	FAL
1	100,0	106
2	100,0	120
3	93,1	125
4	100,0	143
5	87,1	145
6	90,0	153
7	100,0	160
8	83,1	177
9	78,3	190
10	100,0	190
11	81,8	190
12	91,5	190
13	85,6	195
14	80,6	195
15	100,0	205
16	91,5	205
17	96,4	210
18	79,4	220
19	100,0	220
20	88,5	240
21	91,5	242
22	90,0	250
23	88,5	255
24	100,0	265
25	100,0	270
26	94,7	273

27	84,4	280
28	83,1	283
29	100,0	288
30	79,4	290
31	94,7	290
32	77,2	290
33	76,1	307
34	81,8	310
35	96,4	310
36	81,5	319
37	98,2	320
38	78,3	320
39	79,4	340
40	75,5	350
41	76,1	358
42	75,0	360
43	85,7	360
44	81,5	390
45	94,7	390
46	91,5	390
GRUPO "B"		
VR	100	290UI
Nº	% Act	FAL
1	78,3	410
2	74,0	450
3	76,1	450
4	79,4	475
5	71,5	485

6	64,6	490
7	71,5	516
8	74,0	530
9	71,5	530
10	74,0	590
11	70,0	594
12	79,4	640
13	76,1	650
14	64,6	650
15	75,0	670
16	74,0	714
17	64,6	734
18	68,5	779
19	78,3	780
20	64,6	796
GRUPO "C"		
VR	100	290UI
Nº	% Act	FAL
1	63,4	847
2	57,3	976
3	64,6	980
4	58,6	1150
5	51,6	1224
6	63,4	1348
7	49,6	2018
8	54,9	2088
9	49,6	2865

G. El aumento de la GGT está en relación al daño hepático es así que se obtuvieron incrementos moderados en enfermedades colestásicas hepáticas (Grupo A) y aumentos de inclusive hasta 10 veces el valor de referencia en casos como Cirrosis, Sépsis y CA de hígado (Grupo B y C) los cuales se correlacionan con poca modificación en el TPC, cuyos valores se modifican ostensiblemente de acuerdo al grado de compromiso hepático. (Tabla 7 y Anexo 7)

TABLA Nº 7

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL % DE ACTIVIDAD DEL TPC. Y LA /C/ GAMA
GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA**

GRUPO "A"								
V.R	100	45						
Nº	% Act	GGT						
1	100,0	33	27	84,4	172	7	71,5	305
2	100,0	34	28	83,1	185	8	74,0	310
3	93,1	36	29	100,0	185	9	71,5	310
4	100,0	39	30	79,4	189	10	74,0	323
5	87,1	51	31	94,7	190	11	70,0	340
6	90,0	52	32	77,2	190	12	79,4	351
7	100,0	59	33	76,1	199	13	76,1	360
8	83,1	60	34	81,8	200	14	64,6	360
9	78,3	67	35	96,4	206	15	75,0	360
10	100,0	68	36	81,5	208	16	74,0	367
11	81,8	70	37	98,2	210	17	64,6	370
12	91,5	76	38	78,3	217	18	68,5	389
13	85,6	78	39	79,4	238	19	78,3	389
14	80,6	85	40	75,5	240	20	64,6	390
15	100,0	87	41	76,1	241	GRUPO "C"		
16	91,5	88	42	75,0	244	Nº	% Act	GGT
17	96,4	89	43	85,7	266	1	63,4	398
18	79,4	95	44	81,5	274	2	57,3	406
19	100,0	97	45	94,7	277	3	64,6	406
20	88,5	98	46	91,5	280	4	58,6	410
21	91,5	102	GRUPO "B"			5	51,6	453
22	90,0	104	Nº	% Act	GGT	6	63,4	560
23	88,5	108	1	78,3	286	7	49,6	570
24	100,0	108	2	74,0	290	8	54,9	713
25	100,0	110	3	76,1	290	9	49,6	760
26	94,7	120	4	79,4	295			
			5	71,5	298			
			6	64,6	302			

H. Se logra apreciar que existe marcados niveles de hipoproteinemia con un predominio de pacientes con niveles menores a 6.0 g/dL en los que también existen modificaciones en la determinación del TP Corregido, de acuerdo al grado de afección hepática. (Tabla 8 y Anexo 8)

TABLA Nº 8

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. Y LA /C/ DE PROTEÍNAS TOTALES**

GRUPO "A"		
VR	12	8,0
Nº	TPC	Prot. T
1	12,0	7,5
2	12,0	7,0
3	12,4	6,9
4	12,0	6,8
5	12,8	6,7
6	12,6	6,7
7	12,0	6,5
8	13,1	6,5
9	13,5	6,5
10	12,0	6,3
11	13,2	6,3
12	12,5	6,3
13	12,9	6,3
14	13,3	6,2
15	12,0	6,2
16	12,5	6,2
17	12,2	6,2
18	13,4	6,1
19	12,0	6,1
20	12,7	6,1
21	12,5	6,0
22	12,6	6,0
23	12,7	6,0
24	12,0	6,0
25	12,0	6,0
26	12,3	6,0

27	13,0	6,0
28	13,1	5,9
29	12,0	5,9
30	13,4	5,9
31	12,3	5,9
32	13,6	5,8
33	13,7	5,8
34	13,2	5,8
35	12,2	5,8
36	13,0	5,8
37	12,1	5,7
38	13,5	5,7
39	13,4	5,6
40	14,1	5,6
41	13,7	5,5
42	13,8	5,5
43	12,9	5,5
44	13,0	5,4
45	12,3	5,4
46	12,5	5,3
GRUPO "B"		
VR	12	8,0
Nº	TPC	Prot. T
1	13,5	5,1
2	13,9	5,1
3	13,7	5,0
4	13,4	5,0
5	14,1	4,9

6	14,6	4,8
7	14,1	4,7
8	13,9	4,7
9	14,1	4,5
10	13,9	4,5
11	14,2	4,4
12	13,4	4,4
13	13,7	4,2
14	14,6	4,2
15	13,8	4,2
16	13,9	4,1
17	14,6	4,0
18	14,3	4,0
19	13,5	4,0
20	14,6	4,0
GRUPO "C"		
VR	12	8,0
Nº	TPC	Prot. T
1	14,7	4,0
2	15,2	4,0
3	14,6	3,9
4	15,1	3,8
5	15,7	3,8
6	14,7	3,8
7	15,9	3,7
8	15,4	3,3
9	15,9	3,2

- I. En esta distribución donde se refleja los niveles de Albúmina sérica, existe un marcado predominio de pacientes con hipoalbuminemia con cifras extremas de hasta 1.2 g/dL de acuerdo al grado de afección del hígado. Se puede observar también que existen modificaciones en el TP Corregido. (Tabla 9 y Anexo 9)

TABLA Nº 9

TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS

RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y la /C/ de ALBÚMINA

GRUPO "A"			Nº	TPC	Alb	5	14,1	2,2
VR	12,0	4,8	27	13,0	3,0	6	14,6	2,2
Nº	TPC	Alb	28	13,1	3,0	7	14,1	2,2
1	12,0	4,0	29	12,0	2,8	8	13,9	2,2
2	12,0	4,0	30	13,4	2,8	9	14,1	2,1
3	12,4	4,0	31	12,3	2,8	10	13,9	2,1
4	12,0	3,9	32	13,6	2,8	11	14,2	2,0
5	12,8	3,9	33	13,7	2,8	12	13,4	2,0
6	12,6	3,9	34	13,2	2,7	13	13,7	2,0
7	12,0	3,8	35	12,2	2,7	14	14,6	2,0
8	13,1	3,6	36	13,0	2,7	15	13,8	2,0
9	13,5	3,5	37	12,1	2,6	16	13,9	2,0
10	12,0	3,5	38	13,5	2,6	17	14,6	2,0
11	13,2	3,5	39	13,4	2,6	18	14,3	1,9
12	12,5	3,5	40	14,1	2,5	19	13,5	1,9
13	12,9	3,4	41	13,7	2,5	20	14,6	1,8
14	13,3	3,4	42	13,8	2,5	GRUPO "C"		
15	12,0	3,4	43	12,9	2,5	VR	12,0	4,8
16	12,5	3,3	44	13,0	2,4	Nº	TPC	Alb
17	12,2	3,3	45	12,3	2,4	1	14,7	1,8
18	13,4	3,2	46	12,5	2,4	2	15,2	1,7
19	12,0	3,2	GRUPO "B"			3	14,6	1,7
20	12,7	3,1	VR	12,0	4,8	4	15,1	1,5
21	12,5	3,0	Nº	TPC	Alb	5	15,7	1,5
22	12,6	3,0	1	13,5	2,2	6	14,7	1,4
23	88,5	3,0	2	13,9	2,2	7	15,9	1,4
24	12,0	3,0	3	13,7	2,2	8	15,4	1,3
25	12,0	3,0	4	13,4	2,2	9	15,9	1,2
26	12,3	3,0						

J. En esta distribución de pacientes con disfunción hepática se aprecian niveles de descenso de globulinas en relación a los valores de referencia que se acompaña también con modificaciones del TP Corregido. (Tabla 10 y Anexo 10)

TABLA Nº 10

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y LA /C/ DE
GLOBULINAS**

GRUPO "A"		
VR	12,0	3,2
Nº	TPC.	Glob.
1	12,0	4,3
2	12,0	4,2
3	12,4	4,0
4	12,0	4,0
5	12,8	3,9
6	12,6	3,9
7	12,0	3,8
8	13,1	3,8
9	13,5	3,8
10	12,0	3,5
11	13,2	3,5
12	12,5	3,5
13	12,9	3,4
14	13,3	3,4
15	12,0	3,3
16	12,5	3,3
17	12,2	3,3
18	13,4	3,2
19	12,0	3,2
20	12,7	3,2
21	12,5	3,2
22	12,6	3,1
23	88,5	3,1
24	12,0	3,0
25	12,0	3,0
26	12,3	3,0

27	13,0	3,0
28	13,1	3,0
29	12,0	2,9
30	13,4	2,9
31	12,3	2,9
32	13,6	2,9
33	13,7	2,9
34	13,2	2,8
35	12,2	2,8
36	13,0	2,7
37	12,1	2,7
38	13,5	2,6
39	13,4	2,6
40	14,1	2,6
41	13,7	2,6
42	13,8	2,6
43	12,9	2,5
44	13,0	2,5
45	12,3	2,5
46	12,5	2,5
GRUPO "B"		
VR	12,0	3,2
Nº	TPC.	Glob.
1	13,5	2,5
2	13,9	2,5
3	13,7	2,5
4	13,4	2,4
5	12,5	2,4

6	14,1	2,4
7	14,6	2,4
8	14,1	2,3
9	13,9	2,3
10	14,1	2,3
11	13,9	2,2
12	14,2	2,2
13	13,4	2,1
14	13,7	2,1
15	14,6	2,0
16	13,8	2,0
17	13,9	2,0
18	14,6	2,0
19	14,3	2,0
20	13,5	2,0
GRUPO "C"		
VR	12,0	3,2
Nº	TPC.	Glob.
1	14,7	1,9
2	15,2	1,8
3	14,6	1,8
4	15,1	1,8
5	15,7	1,8
6	14,7	1,5
7	15,9	1,4
8	15,4	1,3
9	15,9	0,8

VIII. DISCUSIÓN.-

El hígado como principal órgano del organismo con la capacidad de sintetizar proteínas con funciones importantes como enzimas, proteínas de transporte, proteínas de defensa, proteínas de la coagulación, etc. Cuando este órgano es afectado sufre lesiones por distintas causas, puede determinarse el grado de función hepática con la determinación de “marcadores de la capacidad de síntesis hepática” como ser la cuantificación de ALBUMINA y la determinación del TIEMPO DE PROTROMBINA, por lo que en el presente trabajo, del estudio de 75 determinaciones de pacientes con distintas hepatopatías se observaron alteraciones en los valores de tiempo y actividad de protrombina, en cifras desde leves cambios hasta valores extremos, puesto que el TP permite medir los factores que participan en la VIA EXTRINSECA de la coagulación. Con el objetivo de valorar en que magnitud puede modificarse el TP con la adición de plasma normal que contiene todos los factores de la coagulación sin alteraciones se realizó la determinación del TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO TPC, determinándose que los diferentes valores de TP se corrigieron hasta niveles cercanos a valores de referencia permitiendo valorar el grado de lesión hepática con esta prueba.

También se pudo correlacionar tanto los tiempos como las actividades del TPC con “marcadores de necrosis hepatocelular “ como los niveles de AST y ALT, apreciándose una franca correlación de niveles altos de aminotransferasas con TP prolongados y TPC parcialmente corregidos y/o normalizados.

En relación con los “marcadores de colestasis” como Fosfatasa alcalina, Gama glutamil transpeptidasa y Bilirrubinas se observó que cuanto más se alteraban estos marcadores (alejándose de la normalidad) se aprecia francas diferencias del TP y del TPC sin llegar a los valores de referencia.

IX. CONCLUSIONES.-

Por los resultados obtenidos en la determinación del Tiempo de Protrombina (T.P.) y el Tiempo de Protrombina Corregido (T.P.C.) en pacientes con alteraciones hepáticas se pudo valorar la magnitud de corrección utilizando plasma control normal llegando a las siguientes conclusiones:

- A.** Que los Tiempos de Protrombina prolongados se lograron corregir con valores muy cercanos a los parámetros de referencia en 46 (61 %) casos que correspondían a pacientes con leve lesión hepática como las enfermedades colestásicas hepáticas, que sugiere que los factores de la coagulación de la Vía Extrínseca fueron aportados en forma completa por el plasma control en cambio en 29 casos (39%) la corrección fue parcial no llegando a los valores de referencia, que se correlacionan con alteraciones hepáticas graves como Cirrosis, Quiste Hidatídico, Sepsis y CA de Hígado; lo que permite concluir que en estos pacientes existe una deficiente síntesis de los Factores de la Coagulación de la Vía Extrínseca.

- B.** Del total de pacientes en los que se realizaron la determinación del TPC, obtuvimos que el 56 % fueron mujeres y el 44 % fueron varones, notando de esta manera que hay una mayor incidencia de las afecciones hepáticas sobre el género femenino.

- C.** Los valores obtenidos de Aminotransferasas fueron elevados de acuerdo al grado de alteración hepática, notándose que la mayor elevación de esta enzima se dio en pacientes con Sepsis Hepática, CA de hígado (12 %) que corresponde al grupo B y C,

correlacionando con la disminución del porcentaje de Actividad del TPC; por otra parte hubieron resultados que triplicaron el valor de referencia en alteraciones como cirrosis hepática, encefalopatía y quiste hidatídico hepático (27 %); obteniéndose de igual manera la disminución del porcentaje de Actividad del Tiempo de Protrombina Corregido y el mayor número de casos (61 %) con enfermedades Hepáticas Colestásicas correspondieron a incrementos moderados de aminotransferasas y el % de Actividad del TPC dentro o cerca del rango de referencia.

- D.** La Fosfatasa Alcalina (FA) siendo un marcador hepático, la cual se eleva de acuerdo a la gravedad de la lesión de este órgano; los aumentos notables de esta enzima se ven en forma predominante en casos de carcinoma hepático, cirrosis, quiste hidatídico hepático que corresponden a los Grupos B y C, produciendo un TPC prolongado, donde la corrección que se realiza es de forma parcial no llegando a los parámetros de referencia por una deficiencia mayor en la síntesis de los Factores de Coagulación y por otra parte se dieron aumentos moderados en Enfermedades Hepáticas Colestásicas correspondientes al Grupo A, teniendo relación con el TPC con valores dentro y cercanos del rango de referencia.
- E.** La Gama glutamil transpeptidasa (GGT) es una enzima útil para confirmar el daño hepático, la elevación de esta enzima también esta relacionada con el grado de afección del hígado, pero teniendo sobre todo valores muy elevados en enfermedades relacionadas con el alcohol (cirrosis alcohólica) y también en casos de CA de hígado como se puede apreciar en los Grupos B y C; la relación con el TPC es importante por las funciones que cumple el hígado y la corrección

que se realizó en el Tiempo de Protrombina fueron igualmente de forma parcial no llegando a los valores de referencia por la gravedad de la lesión en dicho órgano.

F. Otro marcador de COLESTASIS es la determinación de la Bilirrubinas con predominio de la bilirrubina conjugada o directa por defectos en la excreción hepática. El mayor incremento hallado corresponde a los Grupos B y C con enfermedades como quiste hidatídico hepático, cirrosis, CA de hígado; por otra parte los aumentos moderados corresponden a las alteraciones con obstrucción biliar intrahepática ó extrahepática existentes, como se puede apreciar en el grupo A; teniendo una relación con el TPC prolongados acordes al grado del daño hepático presente.

G. 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.

Se puede concluir que también existe una disminución significativa de los valores de Albúmina de acuerdo al grado de daño hepático como se puede ver en los Grupos B y C y teniendo relación con los valores del TPC que se mantienen prolongados.

H. En relación a los valores de Proteínas Totales se puede indicar que dentro de estas son consideradas todas las proteínas plasmáticas funcionales y no funcionales, es conocido que los Factores de Coagulación se encuentran entre las proteínas plasmáticas funcionales. Por tanto se puede concluir que existe una notable

alteración del TPC, a medida que disminuyen los niveles de proteínas totales en las diferentes Hepatopatías mencionadas.

X. RECOMENDACIONES.-

Por todos los resultados observados en la determinación de TP y TPC en 75 determinaciones en pacientes que presentaron distintas hepatopatías se puede recomendar lo siguiente:

- A.** En todo paciente con afección al hígado debe diferenciarse los distintos marcadores como pruebas bioquímicas hepáticas: Marcadores de Necrosis (AST, ALT, LDH) Marcadores de Colestasis (FA, GGT, Bilirrubinas) y Marcadores de la Capacidad de Síntesis (TP y Albúmina)

- B.** Puede implementarse la determinación del TPC en pacientes con franca lesión hepática permitiendo catalogar el grado de compromiso de la capacidad de síntesis de los factores de la coagulación especialmente de la Vía Extrínseca, permitiendo valorar mejor la función de síntesis del hígado.

- C.** Debe obtenerse plasma normal tomando en cuenta criterios de valores de bilirrubina y TP dentro de rangos de referencia y no lipémicos, para ser utilizado en la determinación del TPC.

- D.** En casos de pacientes en los que se quiera valorar otros factores de la coagulación distintos a la vía extrínseca deben realizarse determinaciones específicas.

XI. BIBLIOGRAFÍA.-

1. SLEISENGER Marvin Y FORDTRAN, ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS, 6º Edición, Editorial Médica Panamericana Buenos Aires – Argentina 2000. Pag. 1187 – 1194.
2. G. J. RUIZ, Arguelles. FUNDAMENTOS DE HEMATOLOGÍA, 2º Edición, Editorial Médica Panamericana México D.F. 1998. Pag. 264 – 280.
3. VELEZ Hernán, ROJAS Willan. FUNDAMENTOS DE MEDICINA – HEMATOLOGÍA, 5º Edición, Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas Medellín, Colombia 1998. Pag. 200 – 214.
4. GRUPO CAHT, Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis, FUNDAMENTOS PARA EL MANEJO PRÁCTICO EN EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA, Pag. 169 – 172.
5. <http://www.C:\Documents and Settings\Administrador\Mis documentos\FSL.COAGULACION.htm>
6. MURRAY, Robert K. MAYES, Meter, BIOQUÍMICA DE HARPER, 15º Edición, Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 2001. Pag. 860 – 871.
7. RODAK, Bernadette F. MS, CLSpH(NCA),MT(ASCP)SH. HEMATOLOGÍA, FUNDAMENTOS Y APLICACIONES CLÍNICAS, 2º Ed. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires – Argentina 2004. Pag. 614 – 627.
8. KUMAR, Fausto N, ABBAS A. Robbins y COTRAN, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, 7º Ed. Philadelphia, Pa Saunders, 2004.

9. HOFFMAN R. BENZ E, SHATTIL S, FURIE B, COHEN H, BASIC PRINCIPLES AND PRACTICE, 4º Ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2004.
10. SOLIMAN DE, BROADMAN LM, COAGULATION DEFECTS. ANESTHESIOLOG CLIN NORH AMERICA, December 2006;24:549 – 578. Actualizado: 3/13/2007.
11. MCKENZIE, Shirlyn B. HEMATOLOGÍA CLÍNICA, 2º Ed. Editorial El Manual Moderno México D.F. – Santafé de Bogota 2000. Pag. 756 – 759.
12. http://www.alfa1.org/info_alfa1_higado_cirrosis.htm
13. http://www.tuotromedico.com/temas/cirrosis_hepaticoahtm
14. Jesús Kumate, Onofre Muñoz. MANUAL DE INFECTOLOGÍA CLÍNICA.. Decimosexta edición, 2001. Méndez Editores. Páginas 59 - 65.
15. James Larcombe. Urinary Tract Infection In Children. Clinical review. Clinical evidence. BMJ 1999;319:1173-1175 (30 October)
16. Molly A. Hughes MD, PhD, William A. Petri Jr MD, PhD. Amebic Liver Abscess. Volume 14 • Number 3 • September 2000.
17. Eric A Engels^a Matthew E Falagas,^b Joseph Lau,^c Michael L Bennis. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. BMJ 1998;316:110-116 (10 January).
18. FARRUGIA, Albert. GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA. Federación Mundial de Hemofilia. Montreal, Québec 2.003
19. KASPER Carol, COSTA e SILVA Meirione. REGISTRO DE FACTORES CONCENTRADOS DE LA COAGULACIÓN.

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA. HECHOS Y CIFRAS.
Cuarta Edición., N°6. Abril de 2.003

20. MAMMEN Eberhard, BERNTORP Erick. MODERN MANAGEMENT OF HEMOPHILIA A TO PREVENT BLEEDING AND ARTHIOPATHY. SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS. Vol 29, N°1, 2003
21. EUROPEAN PHARMAPOEIA. HUMAN COAGULATION FACTOR VIII. Versión 45. European Directory Quality Medicaments. Año 2.003
United States Pharmacopoeia. Versión 25. Año 2.002
22. MATUCCI M, MESSORI, G ans cols. KINETIC EVALUATION OF FOUR FACTOR VIII CONCENTRATES.
23. HEMOPHILIA GALAXY. HEMOPHILIA ENCICLOPEDIA. BAXTER.
Ultima revisión, Julio2.003
24. FARRUGIA Albert. GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA. Federación Mundial de Hemofilia. Montreal, Québec 2.003

ANEXOS

ANEXO N° 1

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
FRONTIS DEL INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA BOLIVIANO –
JAPONES**

LA PAZ - BOLIVIA



ANEXO N° 2

TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS OBTENCIÓN DEL PLASMA CITRATADO POR CENTRIFUGACIÓN



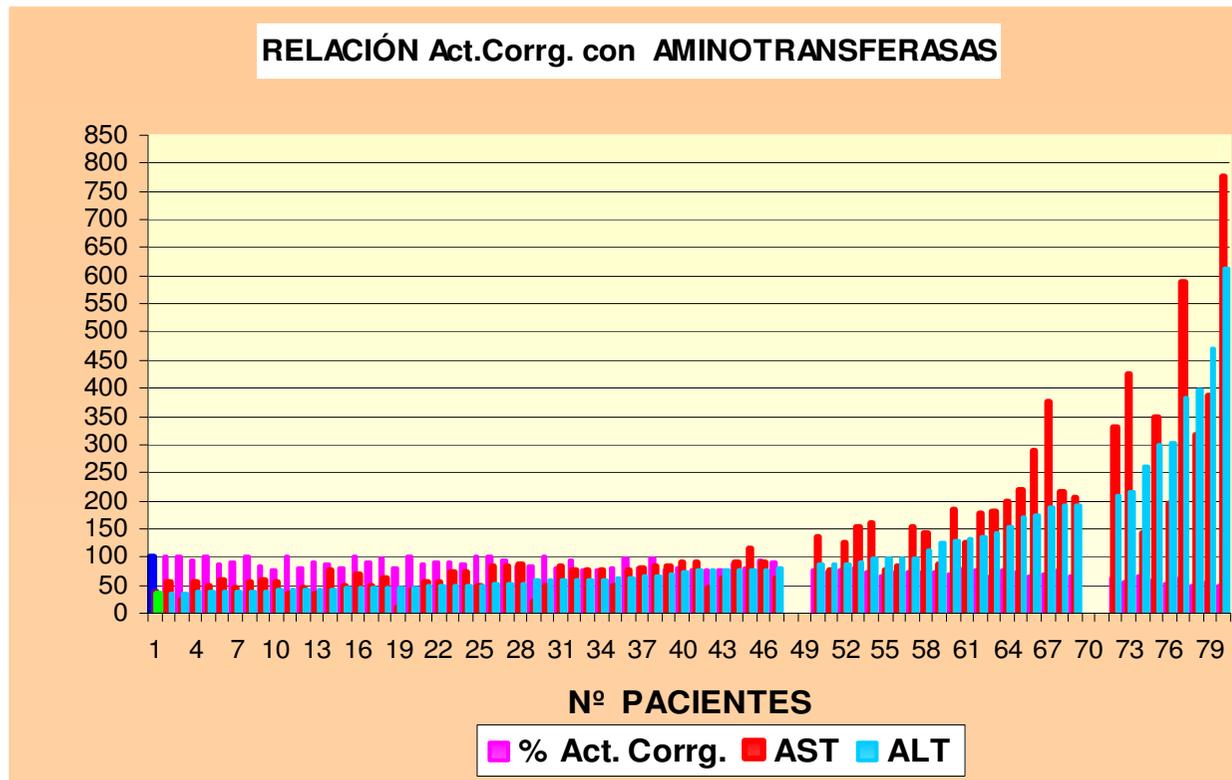
ANEXO N° 3

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
COAGULÓMETRO LISTO PARA SU UTILIZACIÓN**



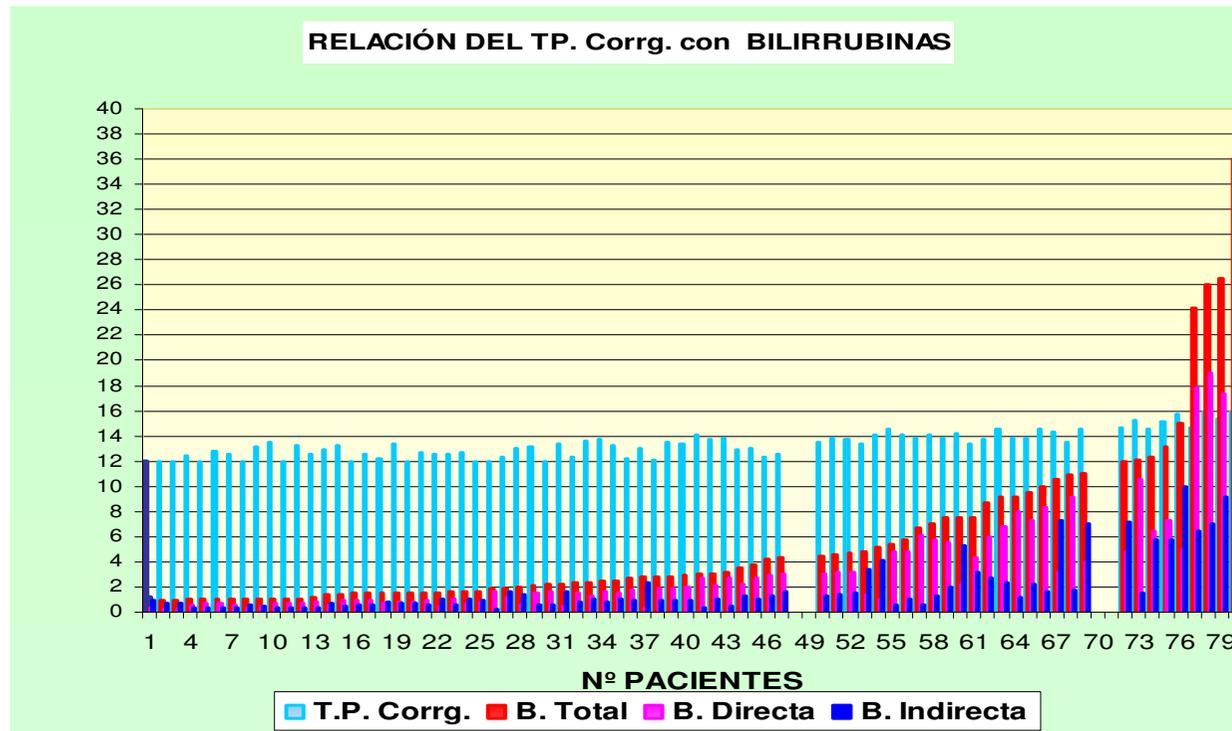
ANEXO Nº 4

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN DEL % DE ACT. CORREGIDO Y AMINOTRANSFERASAS**



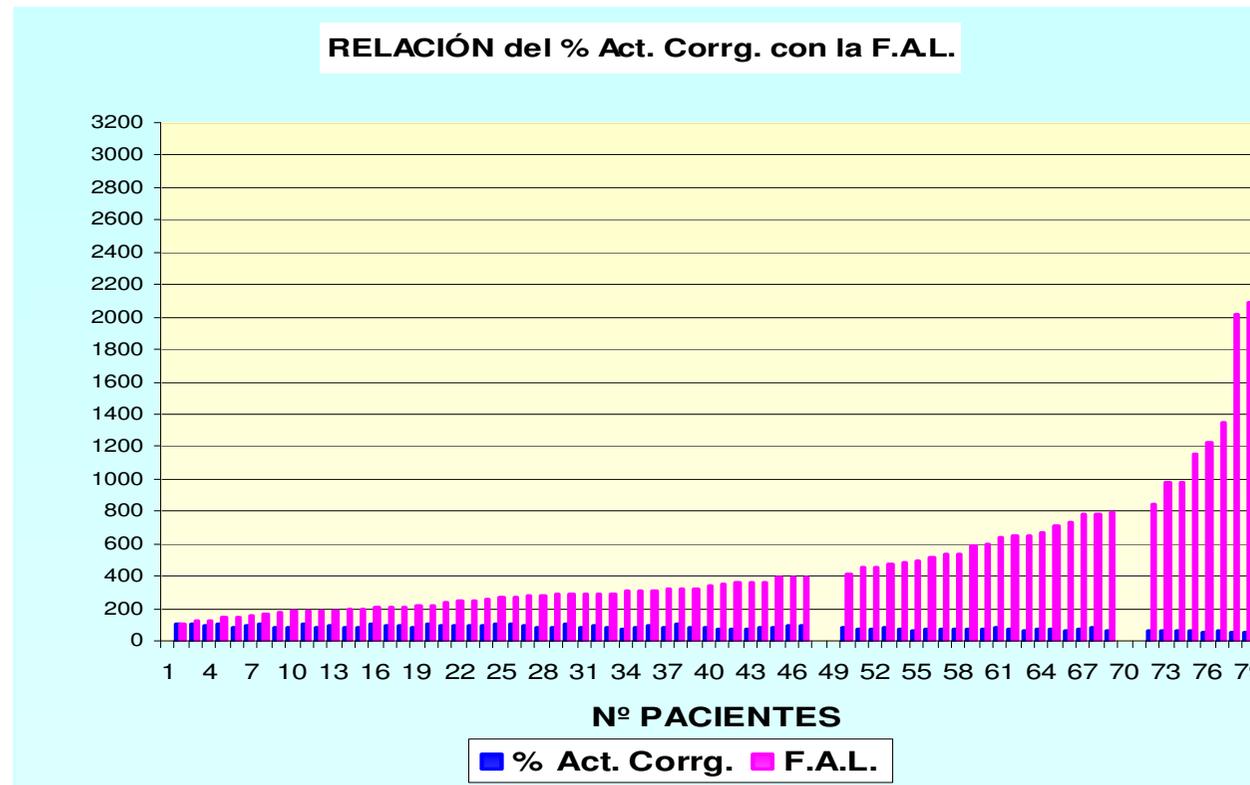
ANEXO Nº 5

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y la /C/ de BILIRRUBINAS**



ANEXO Nº 6

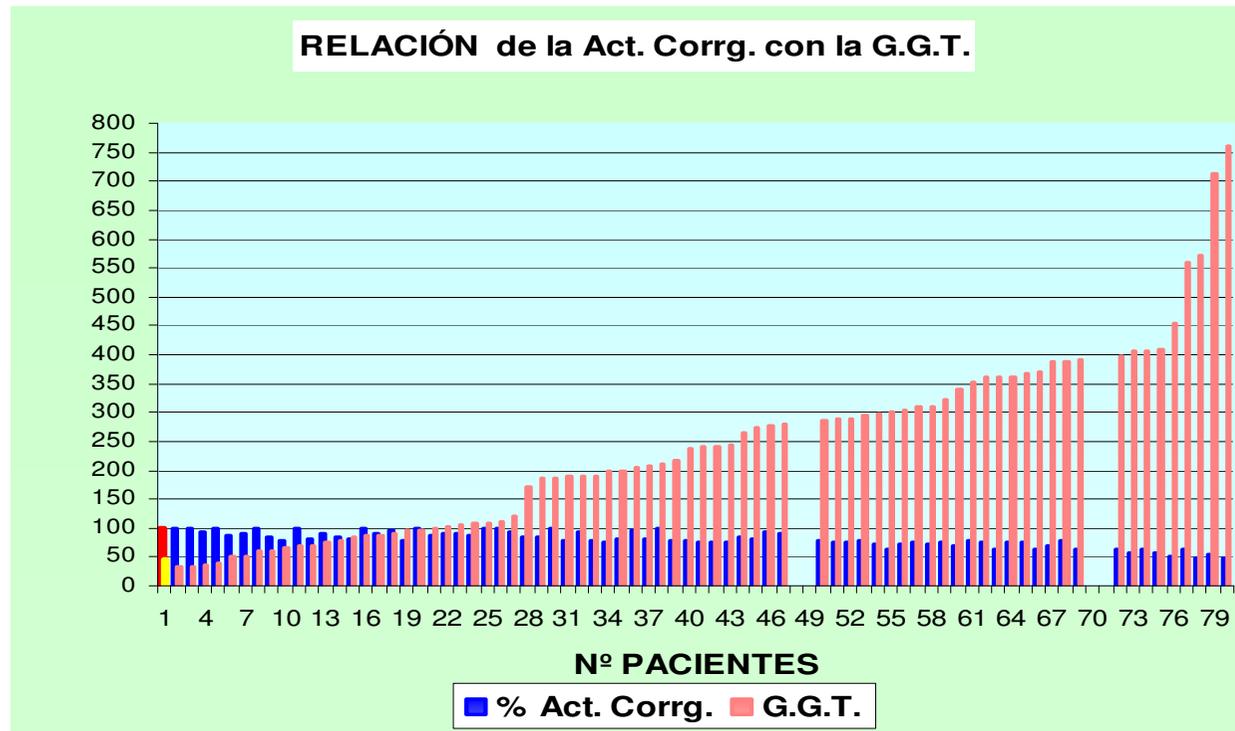
**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL % DE ACTIVIDAD DEL TPC. Y FOSFATASA ALCALINA**



ANEXO Nº 7

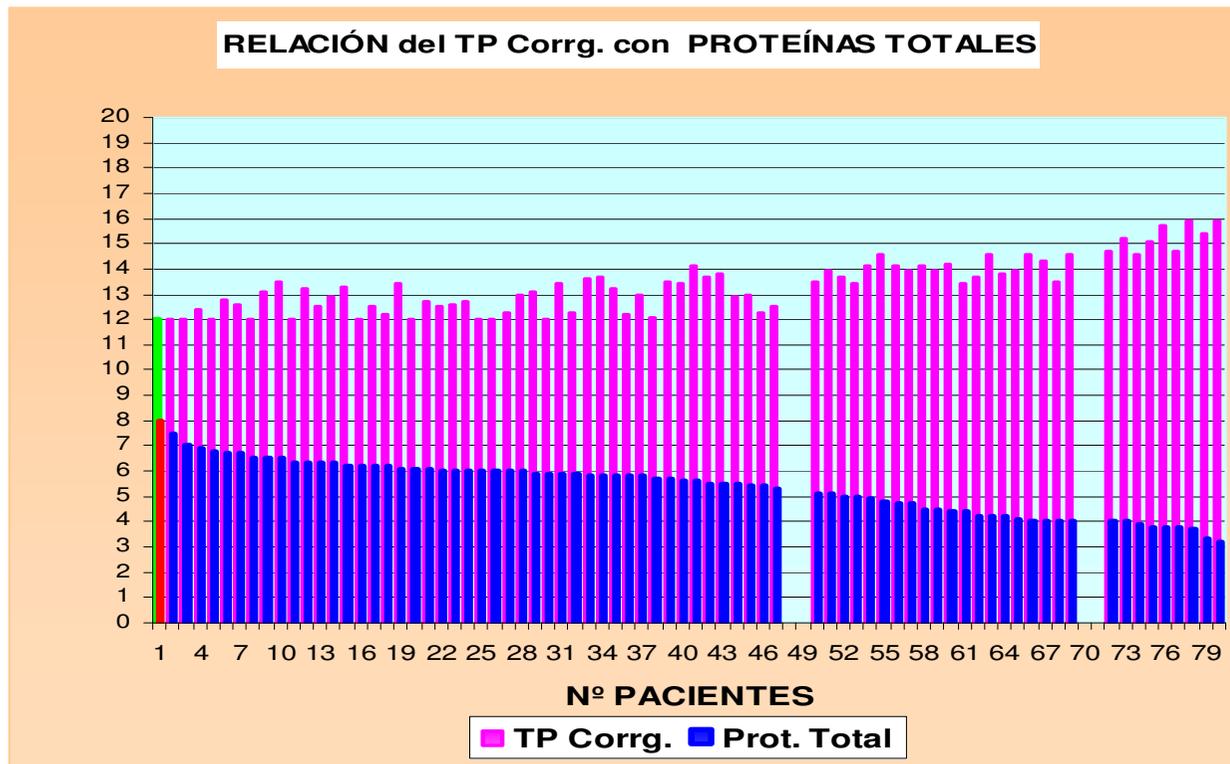
TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS

RELACIÓN ENTRE EL % DE ACTIVIDAD DEL TPC. Y /C/ GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA



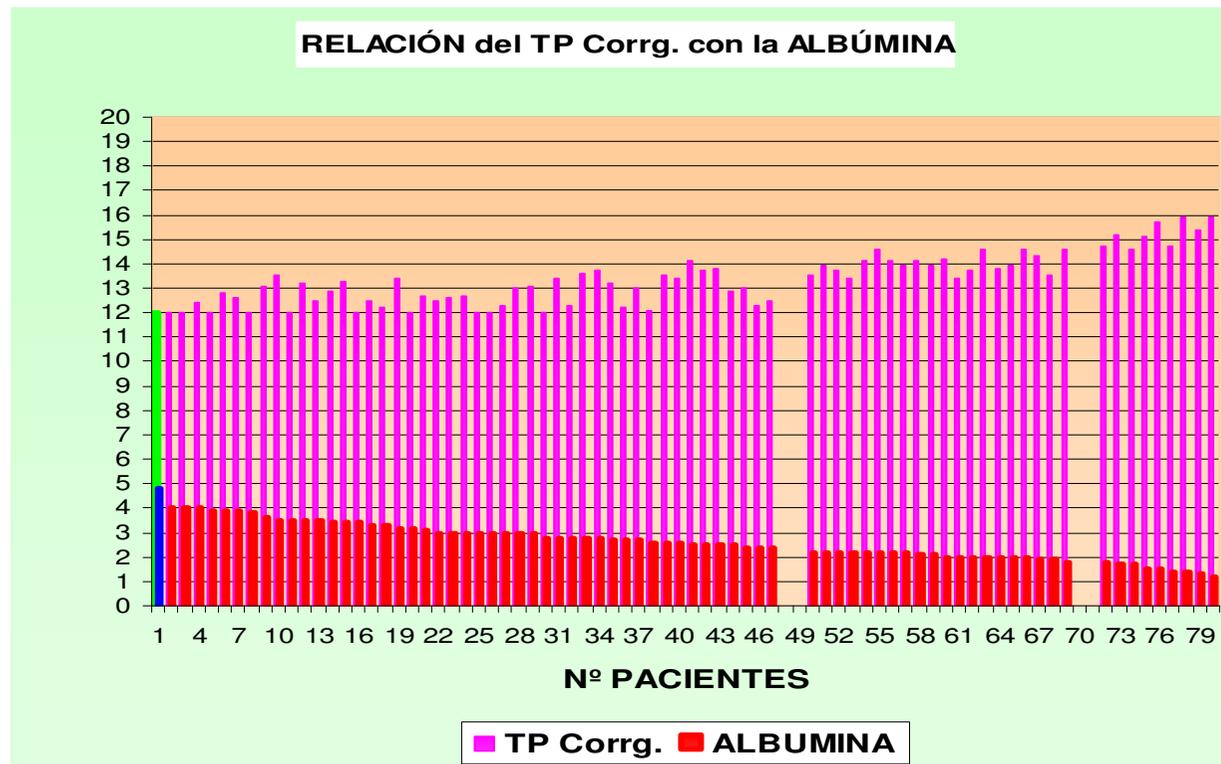
ANEXO Nº 8

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. Y LA /C/ DE PROTEÍNAS TOTALES**



ANEXO Nº 9

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y LA /C/ DE ALBÚMINA**



FRÁFICO Nº 10

**TIEMPO DE PROTROMBINA CORREGIDO EN HEPATOPATIAS
RELACIÓN ENTRE EL TPC. (En segundos) Y LA /C/ DE GLOBULINAS**

