

## Evaluación de un Tiempo de Protrombina Prolongado

Joshua L. Hood and Charles S. Eby<sup>a</sup>

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se evaluó a una mujer afroamericana de 47 años por los resultados obtenidos en un tiempo de protrombina (PT) prolongado antes de que se sometiera a una artroplastia total de cadera derecha. La paciente no tenía historia de sangrado gastrointestinal o intracraneal, epistaxis o hemartrosis. Sin embargo, registraba una tendencia a la aparición de moretones en las extremidades inferiores y menorragia que requería de suplementos de hierro. Con una historia familiar negativa de sangrados anormales. Los estudios iniciales de laboratorio incluyeron hallazgos cercanos al intervalo de referencia para cuenta completa de células sanguíneas y activación del tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) (30–8 s, intervalo de referencia 23–36 s), PT prolongada (20.3 s intervalo de referencia 11.0–15.0 s) y el Rango Normalizado Internacional (INR) (1.78, intervalo de referencia 0.9–1.2). No se identificaron artificios pre analíticos y cuando se repitió el PT es resultado también fue prolongado.

### DISCUSIÓN

#### EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE RESULTADOS PROLONGADOS PARA LA REVISIÓN DE PRUEBAS DE COAGULACIÓN

La PT y PTT se requieren por lo general en pruebas de detección. El inicio de la coagulación in vivo, depende del factor del tejido, mediante la activación del factor VII (FVII), y generación de trombina sostenida que requiere de la activación de factores XI, IX, VIII Y V. Para la interpretación de resultados de PT y aPTT, sin embargo, la activación del factor de coagulación que culmina en un coagulo de fibrina puede ser organizado desde vías intrínseca, extrínseca y común (fig. 1). Un resultado aislado que muestra prolongación de aPTT sugiere una deficiencia o un inhibidor de una o más de las vías intrínsecas de factores de coagulación (precalicéina, ciminógeno de alto peso molecular, factores XII, XI, IX y VIII). Un PT prolongado aislado sugiere una deficiencia o inhibición de la vía extrínseca (FVII),

pero leves deficiencias de los factores X, V y II como causa probable. La prolongación tanto de aPTT como PT sugiere una deficiencia o inhibición de la vía común de factores de coagulación (factores X, V y II) o un defecto cuantitativo o cualitativo de fibrinógeno.

Cuando se evalúan un aPTT y/o PT prolongados con resultados inesperados, el primer paso es descartar causas pre analíticas de inexactitud (1). La contaminación de anticoagulantes debido a la recolección de la muestra de sangre de una línea venosa o arterial enjuagada con heparina es un artificio común, y a pesar de que los reactivos comerciales de PT contienen una sustancia capaz de neutralizar aproximadamente 3 U/mL de heparina, esta capacidad puede ser cargada si la sangre se colectó de catéteres que contienen heparina. Otra variable pre analítica incluye el uso de tubos para colección que contienen una alta concentración de citrato de sodio como anticoagulante (3.8% en lugar de 3.2%), las muestras hemolizadas que interfieren con los métodos de detección del coágulo foto óptico y un prolongado lapso de tiempo entre la colecta del espécimen y el desempeño de los ensayos de aPTT (>4 horas) y PT (>24 horas). Un incremento del citrato; rango de plasma, que decrece la concentración de calcio ionizado [e.g. en muestras de pacientes con alto hematocrito (>55%) o muestras colectadas en tubos de colección sin llenar] puede producir resultados de PT y aPTT erróneos.

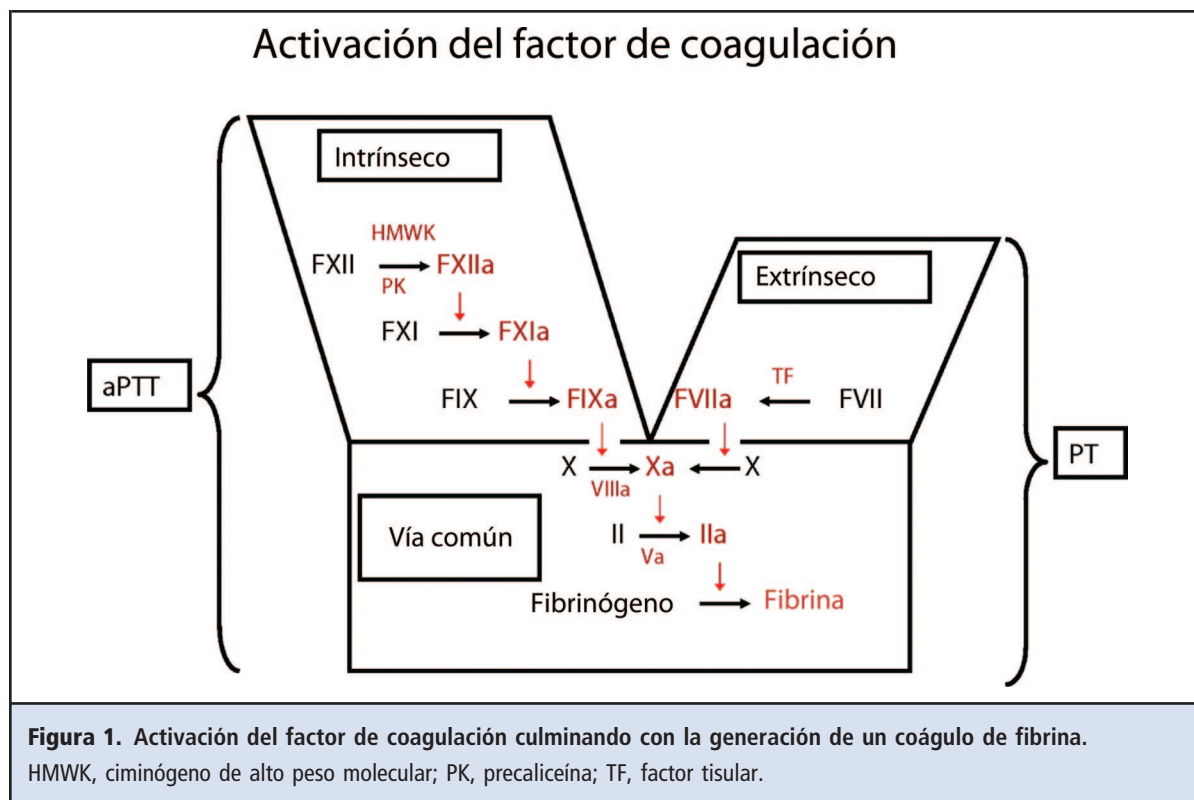
El segundo paso en la evaluación de un resultado de aPTT y/o PT prolongados inesperados debe ser repetir los ensayos, teniendo cuidado de eliminar fuentes potenciales de artificios pre analíticos. Si la prueba de detección de coagulación continúa mostrando tiempos prolongados, el tercer paso es realizar un estudio con una mezcla de 50:50 de plasma de la paciente y plasma normal mezclado. La corrección dentro del intervalo de referencia es consistente con una deficiencia de uno o más factores y ninguna o parcial corrección es consistente con la actividad inhibitoria debida a un anticoagulante, anticuerpo de factor específico neutralizante o un anticoagulante lúpico no específico.

#### DATOS ADICIONALES DE LA PACIENTE

Realizamos un estudio mezclado y el PT se corrigió con un resultado de 14.5 s lo que sugería una deficiencia de FVII debido al anticoagulante lúpico, vía común y defectos del fibrinógeno que por lo general prolongan la aPTT también. Al realizar la medición de la actividad

Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

<sup>a</sup> Dirigir correspondencia al autor a: Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110. E-mail eby@wustl.edu.



FVII con un instrumento de detección mecánica del coágulo con un activador inerte de tromboplastina el resultado fue de 5% (intervalo de referencia 60%–150%). Investigaciones adicionales descartaron la coexistencia del defecto de la vía común (factor V 144%, factor X 86%, factor II no realizado), deficiencia de fibrinógeno (fibrinógeno 3700 mg/L, intervalo de referencia 1800–400 mg/L), un inhibidor directo de trombina (tiempo de trombina, 18.4 s, intervalo de referencia 16–22 s), un inhibidor no específico (detección negativa de anticoagulante lúpico).

El diagnóstico diferencial para un paciente con deficiencia aislada de FVII es limitado, debido a condiciones que sustancialmente reducen la síntesis del factor de coagulación que adicionalmente prolonga el aPTT. Es poco probable que los cambios sutiles en la función hepática o el metabolismo de la vitamina K pudiera producir tan profundo y aislado decremento de FVII como se observa en este caso. La paciente tenía una dieta variada sin consumo de alcohol y sus estudios médicos durante dos años anteriores se documentaron con resultados de función hepática normal, aPTT normal y PT prolongada. Estos hallazgos sostienen un diagnóstico de deficiencia de FVII.

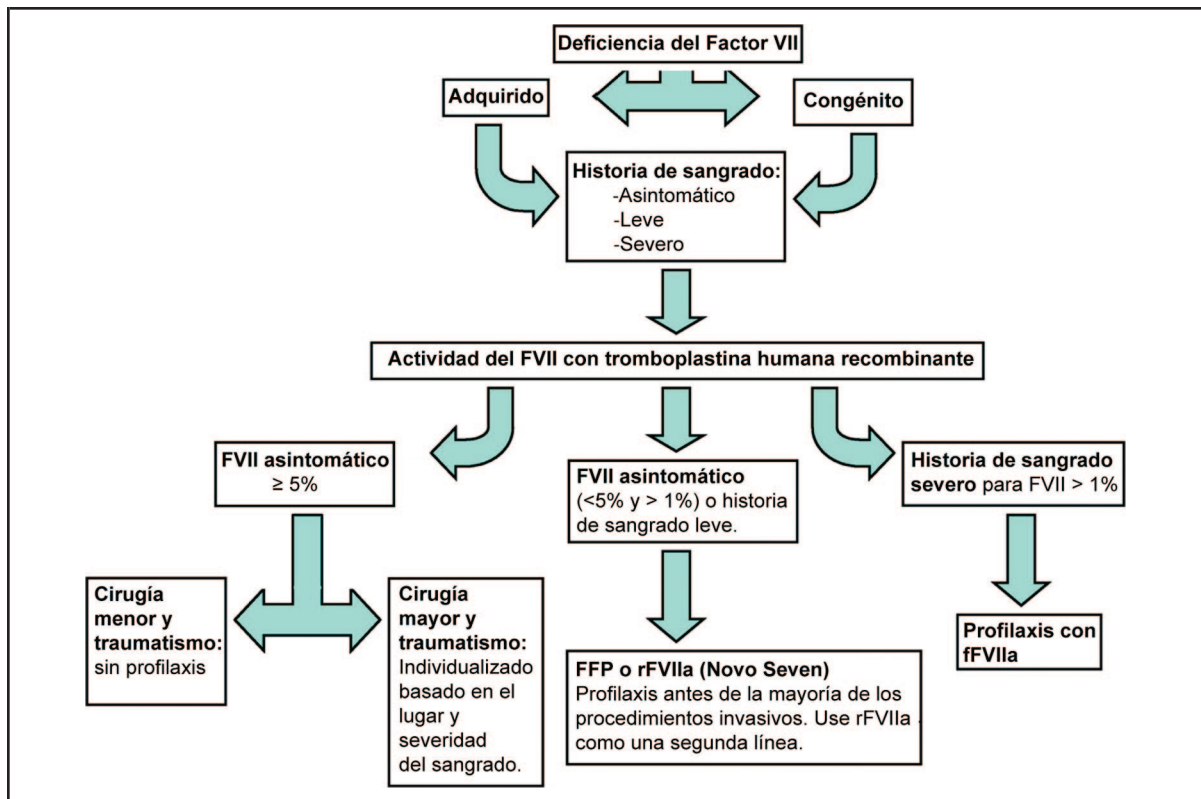
**DIAGNÓSTICO**  
Deficiencia de FVII.

#### REVISIÓN DE LA DEFICIENCIA DE FVII

La deficiencia de FVII aislada puede ser adquirida por herencia. Son raros los reportes de este padecimiento y la mayoría de los casos están asociados con neoplasias, sépsis y/o trasplante de médula ósea (2). En algunos casos, la evidencia in vitro soporta la producción de auto anticuerpos que neutralizan la actividad de FVII o aceleran su liquidación. Existe un caso de adquisición transitoria de deficiencia de FVII asociada con cirugía que fue tratada de manera exitosa con un FVII activado recombinante (rFVIIa NovoSeven) (2).

La deficiencia congénita de FVII tiene una prevalencia estimada de 1:500 000 (3) y por lo general se descubre de manera incidental. Los pacientes pueden ser asintomáticos o tener una hemorragia espontánea de articulaciones y cerebro. Las complicaciones de sangrado ocurren por lo general en homocigotos y heterocigotos compuestos y es poco común que existan deficiencias de los factores VIII y IX (encontrados en varones con hemofilia A y B, respectivamente), el grado de deficiencia de FVII está pobremente relacionado con la tendencia al sangrado.

Una base de datos pública (europium.csc.mrc.ac.uk) enlista 136 mutaciones únicas en el gen de coagulación FVII (*F7*), junto con una actividad asociada a FVII, la concentración de antígeno y severidad del sangrado. La mayoría de las mutaciones de *F7* no tienen



**Figura 2.** Algoritmo en el manejo de deficiencia de FVII.

\*Las historias de sangrado leve incluyen epistaxis menor, menorragia, sangrado gastrointestinal, sangrado de articulaciones y tejidos blandos debidos a traumatismo y o sangrado durante o después de una cirugía. El sangrado severo incluye pérdida de sangre de mucosas y gastrointestinales con tratamiento por vida y/o del sistema nervioso central así como sangrado ocular.

sentido y ocurren en el dominio catalítico, pero otros tipos de mutación han sido identificados en los sitios dispersos por todo el gen *F7*. Las mutaciones poco comunes de *F7* previenen la expresión proteica y producen actividades de FVII <2%. Las mutaciones de *F7* asociadas con historias de sangrado leve a moderado por lo general son mutaciones sin sentido que afecta la circulación de FVII, con actividades en el rango de 1% a 50%. Pacientes con deficiencia de FVII asintomático tienen actividades de FVII de 4% a 61% y en estos casos no tienen sentido las mutaciones de *F7*.

En la presencia del factor tisular de conejo usado en algunos reactivos comerciales de PT, algunas mutaciones de *F7* muestran solamente una insignificante actividad de FVII pero pueden mostrar aproximadamente un 30% de actividad en la presencia del factor de tejido humano (4). La primera variación que muestra actividad diferente de FVII depende de la fuente del factor de tejido es nombrada FVII Padua (5). Esta variación se debe a la sustitución de glutamina por arginina en la posición 304 (R304Q), lo que deteriora la formación del complejo FX del factor tisular FVIIa (6),

resultando un rango de fenotipos desde asintomático a sangrado moderado. Para evitar reportar baja actividad inexacta, los laboratorios deberían siempre usar una tromboplastina recombinante humana cuando evalúan a pacientes con deficiencia de FVII.

**MANEJO DE LA PACIENTE**

Nuestra paciente presentaba un PT prolongado y actividad FVII de 5%, hallazgos que no eran completamente consistentes con su historia de sangrado moderado. Por lo tanto, nosotros repetimos el análisis de actividad de FVII con tromboplastina humana recombinante y obtuvimos una actividad de 31%. Consultando con el cirujano ortopedista de la paciente, quien estimaba requerimientos intra operativos de sangre de aproximadamente 4 a 6 unidades debido a la duración anticipada y complejidad de la cirugía, recomendamos una transfusión de 5 unidades de plasma fresco congelado durante la operación, equivalente a aproximadamente un 20% del volumen del plasma de la paciente. Había disponible FVIIa recombinante si se desarrollaba una hemorragia severa. La paciente recibió 2 uni-

## PUNTOS PARA RECORDAR

- Los anticoagulantes policitemia, heparina y el inhibidor directo de trombina, así como retrasos en pruebas son variables pre analíticas importantes que puede causar resultados de aPTT y PT prolongados.
- Un paciente con resultados de aPTT dentro de los intervalos de referencia y PT prolongada puede tener deficiencia congénita de FVII a pesar de no tener historia personal y familiar de sangrados.
- Algunas mutaciones del gen *F7* causan resultados de actividad de FVII que son mucho más bajos cuando se realiza la prueba con tromboplastinas no humanas. Esta situación puede llevar a decisiones inapropiadas de manejo, con respecto al reemplazo de FVII.
- Cuando el reemplazo de FVII es necesario en pacientes con deficiencia, las opciones incluyen plasma fresco congelado, concentrados del complejo de protrombina y FVIIa recombinante.

dades de glóbulos rojos intra operativamente y el cirujano describió una homeostasis normal. Posterior a la operación, el equipo de cirujanos sospechó la formación de un fuerte hematoma debido a la persistente anemia a pesar de la transfusión de 5 unidades adicionales de glóbulos rojos en 6 días. Sin embargo, la hemoglobina de la paciente se estabilizó, se detuvo el drenado de la herida, no recibió componentes adicionales de sangre y se le dio de alta 12 días después de la cirugía. En una visita en consulta externa un mes después, la incisión de la paciente había sanado sin evidencia de sangrado y su nivel de actividad física había mejorado.

## RESUMEN Y RECOMENDACIONES

En ausencia de historia de sangrado severo, muchos de los pacientes con deficiencia de FVII no están en riesgo de complicaciones hemorrágicas solamente si se sigue una cirugía mayor o trauma (8). Cada caso requiere manejo individual debido a la pobre correlación entre las mutaciones de *F7*, actividad de FVII y el fenotipo (7). La historia de sangrado de la paciente, su actual situación clínica y un estudio de actividad de FVII realizado con tromboplastina humana recombinante pudieron guiar el manejo inicial de la deficiencia de FVII (8, 9) (Fig. 2\*). El FVII puede ser administrado suplementariamente de manera temporal con la in-

fusión de plasma fresco congelado, concentrados de complejo de protrombina conteniendo factores X, IX, VII II derivados de plasma y FVIIa recombinante (NovoSeven®). La infusión de plasma fresco congelado puede producir sobrecarga en el volumen en pacientes susceptibles y las complicaciones tromboticas son un posible riesgo con terapia de concentrados de complejo de protrombina y NovoSeven®.

**Becas o Financiamiento de apoyo:** No se declara.

**Deslinde Financiero:** No se declara.

## Referencias

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults (Como interpretar e investigar un tiempo de protrombina anormal, tiempo parcial de tromboplastina activado y tiempo de sangrado en adultos). *Mayo Clin Proc* 2007; 82:864–873.
2. Mullighan CG, Rischbieth A, Duncan EM, Lloyd JV. Acquired isolated factor VII deficiency associated with severe bleeding and successful treatment with recombinant FVIIa (NovoSeven) [Deficiencia adquirida de Factor VII aislada asociada con sangrado severo y tratamiento exitoso con FVIIa (Novo Seven) recombinante]. *Blood Coag Fibrinol* 2004; 15:347–351.
3. Giansily-Blaizot M, Schved J-F. Potential predictors of bleeding risk in inherited factor VII deficiency: clinical, biological and molecular criteria (Predictores potenciales de riesgo de sangrado en deficiencia de factor VII hereditario: criterios clinic, biologic y molecular). *Thromb Haemostasis* 2005; 94:901–906.
4. McVey JH, Boswell EM, Mumford AD, Kembell-Cook G, Tuddenham GD. Factor VII deficiency and the FVII mutation (Deficiencia de factor VII y la mutación de FVII). *Human Mutation* 2001; 17:3–17.
5. Girolami A, Fabris F, Dal Bo Zanon R, Ghiotto G, Burul A. Factor VII Padua: a congenital coagulation disorder due to an abnormal factor VII with a peculiar activation pattern (Factor VII Padua: un desorden de coagulación debido a un factor VII anormal con un patrón de activación peculiar). *J Lab Clin Med* 1978; 91:387–395.
6. O'Brien DP, Gale KM, Anderson JS, McVey JH, Miller GJ, Meade TW, Tuddenham EGD. Purification and characterization of factor VII 304-Gln: a variant molecule with reduced activity isolated from a clinically unaffected male (Purificación y caracterización del factor VII 304-Gln: una variante molecular con actividad reducida aislado de un varón no afectado clínicamente). *Blood* 1991; 78(1):132–140.
7. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII—a critical appraisal (Deficiencia congénita de factor VII: terapia con factor VII activado recombinante—una evaluación crítica). *Haemophilia* 2006; 12:19–27.
8. Gopalan PK, Clohisy JC, Cashen AF, Eby CS. Use of recombinant factor VIIa for hip surgery in a patient with factor-VII deficiency: a case report (Uso del factor VIIa recombinante para cirugía de cadera en un paciente con deficiencia de factor VII: un reporte de caso). *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89A (2):389–391.
9. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organization (Los extraños desordenes de coagulación—revisión con directrices para el manejo de Centro de Hemofilia de la Organización Médica del Reino Unido). *Haemophilia* 2004; 10:593–628.

## Comentario

Sandra C. Hollensead

El estudio de la formación de trombina in vivo ha sido ampliamente mejorado al desarrollar un modelo de coagulación con base en células. En este modelo, toda la coagulación se inicia con la combinación de factores tisulares y el factor VII de coagulación activado (FVIIa). La fuente de este factor tisular puede ser extra o intravascular. Una vez que la trombina inicial se ha formado, los factores de coagulación activados VII y IX aceleran el proceso ampliamente, llevando a una “explosión de trombina”. Este mecanismo explica porqué la deficiencia de los factores VIII y IX llevan a un sangrado clínico problemático, mientras es posible que las deficiencias de los factores VII y XI no.

El modelo de coagulación basado en células proporciona una buena teoría subyacente que soporta el uso terapéutico de FVIIa recombinante. El uso de este producto a menudo es guiado por protocolos y mediciones de niveles de actividad de FVII. Por lo tanto, el caso reportado por Hood y Eby es oportuno, debido a que el requerimiento de medición de la actividad de

FVII se incrementa con el uso continuo de FVIIa recombinante. El caso reportado enfatiza el uso de reactivos recombinantes humanos de tromboplastina y tiempo de protrombina para obtener la mejor medición de actividad de FVII. El algoritmo refleja la necesidad de infusiones tailor de FVIIa recombinante a la condición de la paciente. Los pacientes con deficiencia de FVII y sin historia de sangrado podrían no necesitar la cantidad de factor que un paciente con hemorragia intracerebral relacionada con cumadin requiere.

Una buena teoría médica y conocimiento llevan a un buen diagnóstico médico y tratamiento. Mejorar el aprendizaje de la coagulación permite el desarrollo de terapias dirigidas a defectos específicos de coagulación no cubiertos en el laboratorio. Aunque los laboratoristas aún dirigen los modelos de coagulación intrínseca y extrínseca como una medida para interpretar pruebas de laboratorio, el conocimiento obtenido del nuevo modelo de coagulación basado en células es por cierto un cambio bienvenido.

---

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Louisville Hospital, Louisville, Kentucky.

<sup>a</sup> Dirigir correspondencia a la autora a: Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Louisville Hospital, Louisville, Kentucky, 40292; e-mail scholl01@gwise.louisville.edu.

---

**Becas o Financiamiento de apoyo:** No se declara.

**Deslinde Financiero:** No se declara.

## Comentario

Elizabeth M. Van Cott

Este caso proporciona información útil en la evaluación de laboratorio en el tiempo de protrombina (PT) prolongado. La gran mayoría de los PT prolongados se debe a una causa adquirida en lugar de la hereditaria, pero el diagnóstico de deficiencias hereditarias cuando están presentes es importante para un cuidado apropiado del paciente. Las causas más comunes de adquirir el PT prolongado incluye terapia de warfarina, deficiencia de vitamina K, decremento en la síntesis hepática de factores de coagulación, hay deficiencias multifactoriales. Aunque los estudios combinados son útiles en la evaluación de PT prolongada, cuando las deficiencias multifacto-

riales están presentes, los estudios combinados no siempre son correctos de manera completa dentro del intervalo de referencia. Los estudios combinados se realizan con mayor confianza cuando solo un factor de deficiencia está presente. La razón para la corrección incompleta es presumiblemente debida a la combinación resultante, están presentes gran cantidad de factores en cantidades del nivel más bajo del intervalo de referencia, una situación que no puede llevar a la prolongación del PT aún cuando ninguno de los factores sea deficiente (1).

También es importante mantener en mente la falta de utilidad de las heparinas en la evaluación de PT prolongada. La heparina es útil en la evaluación de tiempo parcial de tromboplastina (PTT) activado, debido a que si el PTT es normal después de tratar al espécimen con heparinasa, entonces la prolongación del tiempo puede ser atribuido a la hepa-

---

Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.  
Dirigir correspondencia al autor a: Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114.

rina. Por lo tanto, es tentador usar heparinasa para determinar si la heparina también es la causa de PT prolongada. Como comentan Hood y Eby, altas cantidades de heparina pueden sobrecargar la capacidad de neutralización de la heparina de reactivos de P, resultando en una prolongación de PT. Sin embargo, en mi experiencia, la heparinasa no es útil para evaluar PTs prolongados debido a que aún cuando se conoce que la prolongación de PT se debe a la heparina, en la heparinasa no es viable corregir el PT a los valores del intervalo de referencia, posiblemente debido al incremento en la vía del factor tisular inhibidor que ocurre con la terapia de heparina (2).

---

**Becas o Financiamiento de apoyo:** No se declara.

**Deslinde Financiero:** No se declara.

## Referencias

1. Burns ER, Goldberg SN, Wenz B. Paradoxical effect of multiple mild coagulation factor deficiencies on the prothrombin time and activated partial thromboplastin time (Efecto paradójico de deficiencias en múltiples factores de coagulación leves en el tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado). *Am J Clin Pathol* 1993; 100:94–98.
2. Lindahl AK, Abildgaard U, Staalesen R. The anticoagulant effect in heparinized blood and plasma resulting from interactions with extrinsic pathway inhibitor (El efecto anticoagulante en sangre y plasma heparinizados resultando de interacciones con un inhibidor de vía extrínseca). *Thromb Res* 1991;64(2):155–168.