

Manejo de embarazada con deficiencia de factor VII. A propósito de un caso

Miguel López¹, Matías Fica², Verónica Soto³, Francisco Samaniego^{4*}.

Management of pregnant women with deficiency of factor VII. Report of one case

RESUMEN

El complejo formado entre el Factor VII y el Factor Tisular desencadena el inicio de la coagulación. El déficit de Factor VII congénito es raro (Incidencia de 1:500.000 personas) y se hereda de manera autosómica recesiva. Los fenotipos clínicos varían desde una condición asintomática hasta una enfermedad grave caracterizada por sangrados a repetición y necesidad de profilaxis. Hay varias opciones de tratamiento disponibles: concentrados de Factor VII derivados de plasma, Factor VII activado recombinante y Plasma Fresco Congelado. Durante el embarazo, ocurre un aumento en los niveles de Factor VII en mujeres con deficiencias leves y moderadas, pero no en aquellas con deficiencia grave. El manejo del embarazo y puerperio debe ser realizado por un equipo multidisciplinario de ginecoobstetras, anestesistas y hematólogos e individualizado caso a caso considerando el historial de hemorragias, el Tiempo de Protrombina, el nivel de Factor VII y la vía de parto. Se presenta el caso de una mujer de 31 años embarazada que, por alteración del Tiempo de Protrombina, es diagnosticada con déficit de Factor VII y su respectivo manejo obstétrico. **Palabras clave:** Complicaciones Hematológicas del Embarazo; Deficiencia del Factor VII; Tromboplastina.

ABSTRACT

Tissue Factor-Factor VII complex is essential in coagulation activation. Congenital factor VII deficiency is a rare disorder that has an autosomal recessive inheritance. Clinical presentations are heterogeneous,

¹Hematólogo, Hospital San José. Santiago, Chile.

²Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José. Santiago, Chile.

³Hemato-Oncóloga, Hospital Roberto del Río. Jefe Centro de Referencia Nacional Diagnóstico de Hemofilia. Santiago, Chile.

⁴Residente de Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia a: Francisco Samaniego / fco_samaniego@hotmail.com

Sin fuentes de financiamiento.

Recibido: 23 de junio de 2023.
Aceptado: 26 de marzo de 2024.

ranging from asymptomatic carriers to severe bleeding phenotypes with factor VII replacement therapy requirements. Treatments options are plasma derived and recombinants FVII concentrates or fresh frozen plasma in case that first options are not available. In pregnancy factor VII levels increase in women with mild and moderate deficiencies but not in severe deficiency. The management of pregnant women with factor FVII deficiency must be done by a multidisciplinary team of hematologist, obstetrics and anesthetist and should be guided by the women bleeding history, the coagulations test, levels of factor FVII and rout of delivery. We present the case of a 31-year-old pregnant woman who, due to an alteration in prothrombin time, is diagnosed with Factor VII deficiency and its respective obstetric management.

Keywords: Factor VII Deficiency; Pregnancy Complications, Hematologic; Tromboplastin.

Caso clínico

Mujer haitiana de 31 años, residente en Chile. Antecedentes de sangrados gingivales, epistaxis, metrorragias abundantes, anemia ferropénica y una pérdida gestacional a las 28 semanas de etiología no precisada. Un año previo a cuadro actual presenta embarazo ectópico que requiere de anexectomía derecha. En esa ocasión el estudio preoperatorio mostró un Tiempo de Protrombina (TP) de 31%, por lo que se administra 15 cc/kg de Plasma Fresco Congelado (PFC) 12 horas previo a la intervención. Cursó con hemorragia de 1.000 cc durante la cirugía requiriendo transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos. Retoma controles médicos a las 18 semanas de su tercer embarazo en Alto Riesgo Obstétrico. A las 23 semanas de gestación se pesquisa por ecografía de rutina acortamiento cervical de cuello uterino de 9 mm que no responde a progesterona vaginal por lo que se hospitaliza para cerclaje. Estudio preoperatorio muestra nuevamente un TP alterado de 32% que no corrige con vitamina K parenteral, tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) normal, hemoglobina de 9.5 gr/dL, microcitosis e hipocromía y saturación de transferrina de 10%. Se administra PFC 15 cc/Kg 30 minutos previo a procedimiento de cerclaje que se realiza sin incidentes. En estudio destaca ecografía con hígado y bazo normales,

función hepática normal y niveles de Factor VII (FVII) de 7%, sin otra coagulopatía.

Revisión de la literatura

El complejo formado entre el Factor VII activado y el Factor Tisular (FT-FVIIa) es el principal iniciador de la coagulación sanguínea a través de la activación de varios factores que culminan en la generación del coágulo de fibrina^{1,2}.

El déficit congénito de FVII es el más común de los trastornos hereditarios raros de la coagulación. Aun así, es muy infrecuente, con una incidencia estimada de 1 en 500.000 personas³ y su herencia es autosómica recesiva⁴. Según la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) se clasifica en déficit severo, con niveles de FVII bajo 10%, déficit moderado, con niveles entre 10 y 20% y déficit leve, con niveles entre 20 y 50%⁵. Habitualmente los pacientes con déficit severo son homocigotos o heterocigotos compuestos mientras que los con déficit leve o moderado son heterocigotos. Clínicamente existe escasa correlación entre el nivel de FVII y la sintomatología hemorrágica. Pacientes con déficit severo pueden ser asintomáticos y pacientes con déficit moderado pueden tener sangrados significativos con necesidad de profilaxis, por lo que la historia personal y familiar de sangrado es esencial para determinar el riesgo hemorrágico y planificar el manejo quirúrgico u obstétrico^{6,7}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de hemorragia mucocutánea son las más frecuentes, sin embargo, un 20% de los pacientes tienen un fenotipo severo, con hemartrosis, hematomas musculares, hemorragia del sistema nervioso central y de otros sitios similar a una hemofilia severa. Un 50% de pacientes presenta sangrados leves como epistaxis, gingivorragia, equimosis o genitorragia y el 30% restante son asintomáticos⁸.

La hemorragia post operatoria puede ocurrir y de ahí la importancia de realizar estudios de tiempos de coagulación. Un TP prolongado no predice el riesgo de sangrado, pero alerta sobre un probable déficit que se debe investigar⁹.

Laboratorio

La sospecha diagnóstica muchas veces se inicia a partir de un TP prolongado y un TTPA normal. Una vez descartado el uso de antagonistas de vitamina K, falla hepática y la presencia de inhibidores, se procede a hacer estudios de factor FVII. Existen dos tipos de déficit de este factor, el tipo 1 que es cuantitativo y el tipo 2 que es cualitativo⁶.

Estudios Genéticos

El gen FVII (F7) se encuentra en el cromosoma 13q34¹⁰ y contiene nueve exones que codifican la proteína FVII de 406 aminoácidos (50 kDa) la cual tiene una vida media de 4 a 6 horas¹¹. Dentro de los registros Internacionales de pacientes con déficit de FVII, se han identificado más de 200 mutaciones del gen del FVII^{4,12}. Estas son muy heterogéneas, siendo la

mayoría del tipo missense¹³, y menos frecuentes las nonsense, deleciones y mutaciones en los sitios de splicing^{14,15} y en la región promotora del gen¹⁶.

Embarazo y Déficit de Factor VII

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, donde aumentan varios factores de la coagulación incluyendo al FVII¹⁷. Las embarazadas con deficiencia leve y moderada de FVII muestran un significativo aumento en el nivel de FVII, lo que no ocurre en mujeres con deficiencia severa⁹. El sangrado mucocutáneo y la metrorragia son las manifestaciones más comunes en mujeres embarazadas con deficiencia de FVII y son predictores de hemorragia obstétrica¹⁸.

Uso profiláctico de FVII durante el embarazo

En mujeres con déficit severo de FVII o con historia de sangrados significativos o de riesgo vital debe considerarse el uso de FVII de manera profiláctica durante el embarazo. Las mujeres con déficit leve o moderado de FVII asintomáticas no requieren de profilaxis^{6,19}. Dependiendo de la disponibilidad local, la tabla 1 muestra alternativas de profilaxis siendo el PFC la menos recomendada por los riesgos asociados como infecciones, sobrecarga de volumen e injuria pulmonar aguda asociada a transfusión. Se prefiere el concentrado de FVII plasmático o de FVII activado recombinante (rFVIIa)²⁰. Si bien el desarrollo de aloanticuerpos inhibitorios contra el FVII exógeno es muy infrecuente, puede ocurrir en pacientes con déficit severo de FVII y aumenta el riesgo de hemorragias graves²¹.

Tabla 1. Profilaxis en pacientes sintomáticas durante el embarazo con déficit de FVII¹⁹.

Producto de Profilaxis	Dosis
Concentrado de Factor VII plasmático	30-40 U/kg ev 3 veces por semana
Factor VII Activado Recombinante	20-40 ug/kg ev 2-3 veces por semana
Plasma Fresco Congelado	10-15 ml/kg ev 2 veces por semana

Uso Profiláctico de FVII durante el parto

En pacientes sintomáticas o con déficit severo se recomienda la profilaxis con FVII en el parto. Las mujeres con déficit leve o moderado de FVII asintomáticas durante su vida no requieren de profilaxis en el periparto⁶. Por lo general, se utilizan dosis de rFVIIa de 15-30 ug/kg que se administran cuando la dilatación esta completa en caso de parto vaginal o 30 a 60 minutos previo a la incisión en caso de cesárea. La dosis debe repetirse 4 a 6 horas post parto^{6,8}. Si se decide uso de PFC, debe administrarse durante el parto y repetirse si es necesario dentro de 24 horas. Los agentes antifibrinolíticos como ácido tranexámico pueden usarse para prevenir la hemorragia posparto como terapia coadyuvante²⁰.

Tratamiento de pacientes con déficit de FVII con sangrado en el embarazo o parto

Según las recomendaciones internacionales²² se realiza con reposición de FVII cada 4 a 6 horas hasta que el sangrado cese. Posterior al control de la hemorragia las pacientes deben iniciar tratamiento profiláctico, especialmente si tienen historia de eventos hemorrágicos frecuentes²³. La tabla 2 ilustra los tratamientos a utilizar.

Anestesia epidural en pacientes con Déficit de Factor VII

No existen recomendaciones en guías internacionales, aunque existe acuerdo en que en pacientes con déficit leve a moderado asintomáticas puede usarse anestesia epidural sin necesidad de profilaxis. Algunos centros corrigen el TP con rFVIIa o PFC previo al procedimiento. En las pacientes con déficit severo sintomáticas

debiese corregirse el TP previo a instalación de catéter peridural ya sea con PFC o rFVIIa. Como alternativa a este procedimiento está el uso de anestesia general⁸.

Continuación del caso clínico

En nuestra paciente no fue necesario el uso de profilaxis durante el embarazo debido a la ausencia de sangrados severos. Se realizó seguimiento estricto semanal por Hematología y Medicina Fetal. Presentó recuperación de la anemia ferropriva 5 semanas posterior a la administración de hierro endovenoso alcanzando hemoglobina de 12.5 gr/dL. Evolucionó durante el resto del embarazo con cerclaje cervical continente, retirándose a las 37 semanas. Por los antecedentes de sangrados mucocutáneos, metrorragias desde la menarquia y sangrado post anexectomía, se decidió realizar profilaxis durante el parto con rFVIIa 20 ug/kg previo a expulsivo y 4 horas post alumbramiento. A las 38 semanas de embarazo inicia trabajo de parto espontáneo con buen progreso en fase activa, 30 minutos previo al expulsivo se infunde 1 mg de rFVIIa. Presentó desgarro grado 1 en región perineal, con escaso sangrado el cual se suturó sin incidentes. Se recibió un recién nacido sano apgar 8-9 de 3.300 g de peso masculino. Posterior al alumbramiento evolucionó favorablemente, con buena retracción uterina y metrorragia fisiológica. Se administró 1 mg de rFVIIa 4 horas post parto. Durante su puerperio inmediato y estadía hospitalaria de 2 días, no presentó complicaciones hemorrágicas. En controles ambulatorios la paciente se ha mantenido con TP prolongado (30%) y no ha vuelto a presentar sangrados.

Tabla 2. Tratamiento de pacientes con déficit de FVII con sangrado obstétrico¹⁹.

Producto de Tratamiento	Dosis
Concentrado de Factor VII plasmático	30-40 U/kg ev cada 4-6 horas
Factor VII Activado Recombinante	20-40 ug/kg ev cada 4-6 horas

Conclusiones

La deficiencia de FVII es una patología poco frecuente y el manejo de embarazadas con esta condición es complejo. En ausencia de guías de consenso, el reporte de casos clínicos y la opinión de expertos contribuyen a generar información para un tratamiento adecuado de estas pacientes el cual debe ser multidisciplinario e incluir a hematólogos, ginecoobstetras y anestesiastas. Un seguimiento estricto y una adecuada profilaxis con concentrados de FVII en el embarazo y parto según las características de cada paciente permiten evitar complicaciones hemorrágicas y morbi-mortalidad materno fetal.

Referencias

- Morrissey J, Mutch N. Tissue factor structure and function. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Thrombosis and Haemostasis. Basic Principles and Clinical Practice*, 5th ed. p. 91.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359(9): 938-949.
- Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008 Jul; 14(Suppl 3): 202-210.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun; 35(4): 400-406.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr; 10(4): 615-621.
- Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2019 Oct; 58(5): 569-571.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost*. 2005 Mar; 93(3): 481-487.
- Lee E-J, Burey L, Abramovitz S, DeSancho MT. Management of pregnancy in women with factor VII deficiency: A case series. *Haemophilia*. 2020; 26: 652-656.
- Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adréani C, Schved JF, Bertrand MA, Borg JY, et al. Study group of FVII deficiency. Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica*. 2004 Jun; 89(6): 704-709.
- O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug; 84(15): 5158-5162.
- Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, et al. Characterization of a cDNA coding for human factor VII. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(8): 2412-2416.
- Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J*. 2019 May; 23(3): 165-174.
- McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kembal-Cook C, Tuddenham EG. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat*. 2001; 17(1): 3-17.
- Pinotti M, Rizzotto L, Pinton P, Ferraresi P, Chuan-sumrit A, Charoenkwan P, et al for the International Factor VII Deficiency Study Group. Intracellular readthrough of nonsense mutations by aminoglycosides in coagulation factor VII. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1308-1314.
- Bernardi F, Patracchini P, Gemmati D, Ferrati M, Arcieri P, Papacchini M, et al. Molecular analysis of factor VII deficiency in Italy: A frequent mutation (FVII Lazio) in a repeated intronic region. *Hum Genet*. 1993; 92(5): 446-450.
- Preisler B, Pezeshkpoor B, Merzenich A, Ohlenforst S, Rühl H, Ivaškevičius V, et al. Genetic Landscape of Factor VII Deficiency: Insights from a Comprehensive Analysis of Pathogenic Variants and Their Impact on Coagulation Activity. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): 2384.
- Szecs PB, Jorgensen M, Klajnbar A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010; 103(4): 718-727.
- Napolitano M, Di Minno MN, Batorova A, Dolce A, Giansily-Blaizot M, Ingerslev J, et al. Women with congenital factor VII deficiency: Clinical phenotype and treatment options from two international studies. *Haemophilia*. 2016; 22(5): 752-759.
- Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: Indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica*. 2013; 98(4): 538-544.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018; 24(Suppl 6): 29-36.
- Ramezanpour N, Zaker F, Biswas A, Dorgalaleh A. Inhibitor in Congenital Factor VII Deficiency; a Rare but Serious Therapeutic Challenge-A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2021; 10(2): 211.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019; 133(5): 415-424.
- Yang Y, Zeng YC, Rumende P, Wang CG, Chen Y. Diagnosis and treatment discussion of congenital factor VII deficiency in pregnancy: A case report. *World J Clin Cases*. 2021; 9(21): 6091-6101.