

---

# Tiempo de tromboplastina parcial activado TTPa, una prueba al alcance de todos

---

Por:

Gloria Ramos Ramos.

## ► Resumen

Las pruebas de coagulación respaldan la investigación de la hemostasia, apoyan o descartan un diagnóstico, son importantes en el seguimiento a un tratamiento y en algunas oportunidades resultan útiles en el control de la terapia anticoagulante. La historia clínica del paciente y el tipo de sangrado orientan si la alteración compromete la hemostasia primaria, secundaria o fibrinólisis; los antecedentes personales y familiares identifican si los desórdenes son genéticos o adquiridos; dependiendo de los hallazgos encontrados se inicia el estudio con las pruebas globales, generales o también llamadas preliminares como tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno. La confirmación de los diagnósticos se hace con pruebas más especializadas cuando se consideren necesarias. De todo este panel de pruebas, en el presente artículo se hará referencia al TTPa.

## ► Palabras claves:

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa)  
Prueba de mezclas  
Tromboplastinas  
Anticoagulante lúpico.

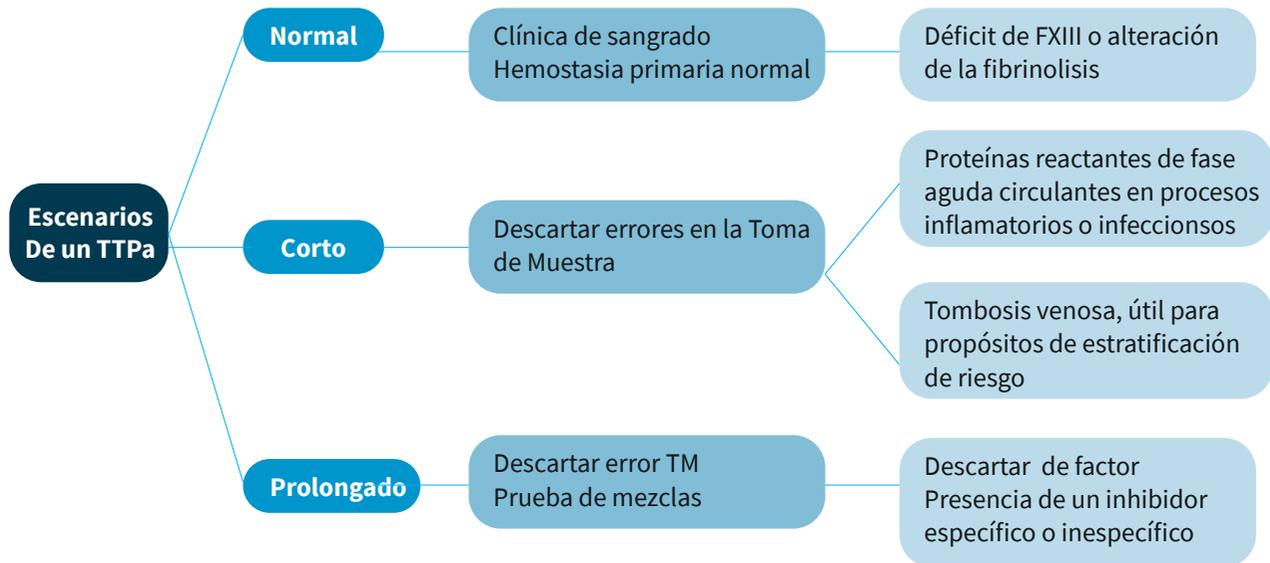
## ► Desarrollo

El TTPa se define como el tiempo que tarda un plasma citratado en formar el coágulo cuando se le adiciona un activador, una fuente de fosfolípidos y cloruro de calcio, este tiempo en segundos se complementa con el control normal para informar el resultado del paciente. En la Figura 1 se expone cómo se puede encontrar el TTPa. El laboratorio debe tener claro y definido cuando un TTPa es normal en segundos o en intervalo de referencia normal (IRN) y cuándo deja de serlo, para considerar realizar estudios adicionales dentro del contexto clínico de una hemorragia o un estado hipercoagulable.

---

Bacterióloga y laboratorista clínica, especialista en Hemostasia del Hospital Militar Central, epidemióloga y especialista en Docencia Universitaria, vicepresidenta del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), consultora externa en hemostasia y directora científica de H&H Lab.

► **Figura 1** Escenarios de un tiempo de tromboplastina parcial activado

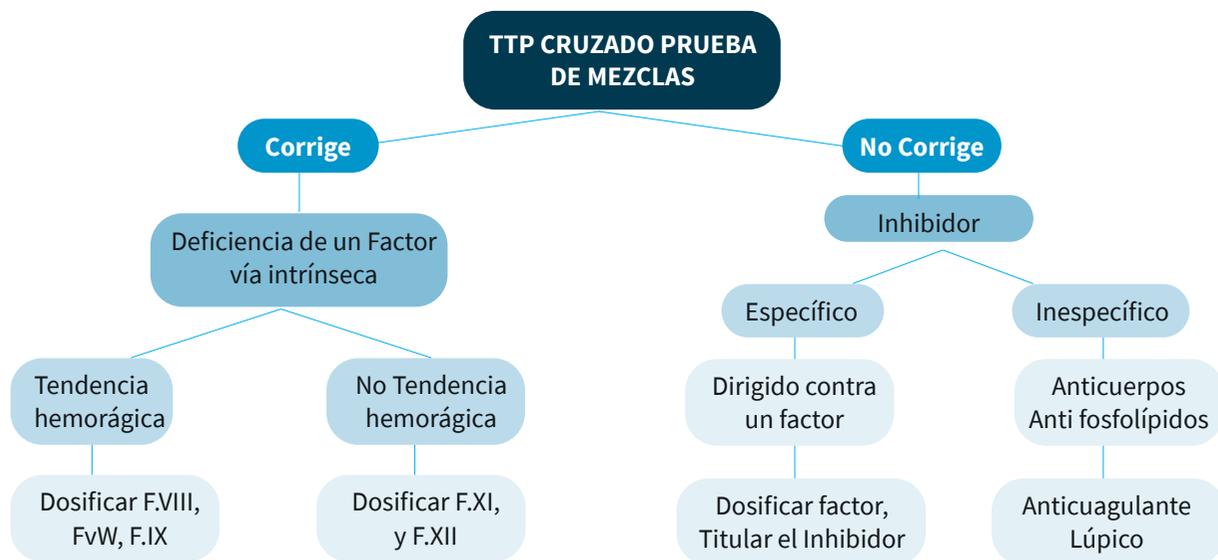


Fuente: creación propia

La clínica lleva al diagnóstico lo más importante para ayudar al estudio de un TTPa prolongado, tras confirmarlo con una nueva muestra se busca descartar un efecto anticoagulante ya sea heparina, un DOAC o incluso un antagonista de la vitamina K (AVK), en este escenario las pruebas de TP, INR y TT son siempre importantes. Confirmada la prolongación, la prueba de mezclas es útil para identificar

la ruta de las pruebas de seguimiento para investigar deficiencias de factores o identificar inhibidores específicos; los más frecuente observado en hemofilia (heredada o adquirida) o los inespecíficos (inhibidores de interferencia tipo lúpico, heparinoides, paraproteínas). Se pueden usar varios enfoques para identificar la corrección/falta de corrección, todos tienen fortalezas y limitaciones (ver Figura 2).

► **Figura 2** Guía práctica de estudio de TTPa prolongado por prueba de mezclas.



Fuente: creación propia

El TTPa es la prueba de coagulación más utilizada por varias razones: evalúa la vía del factor de contacto, también conocida como intrínseca de la coagulación sanguínea, esto permite detectar deficiencias de factores VIII, IX y XI y los de contacto factor XII, la precali-creína y el cininógeno de alto peso molecular; puede

estar prolongado en enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K, coagulación intravascular diseminada CID, anticoagulante lúpico (AL), y en pacientes hospitalizados controla la terapia con heparina no fraccionada (HNF) cuando los laboratorios no cuentan con la medición del antifactor Xa (ver Tabla 1).

**Tabla 1** Principales usos y condiciones de alteración con la prueba de TTPa

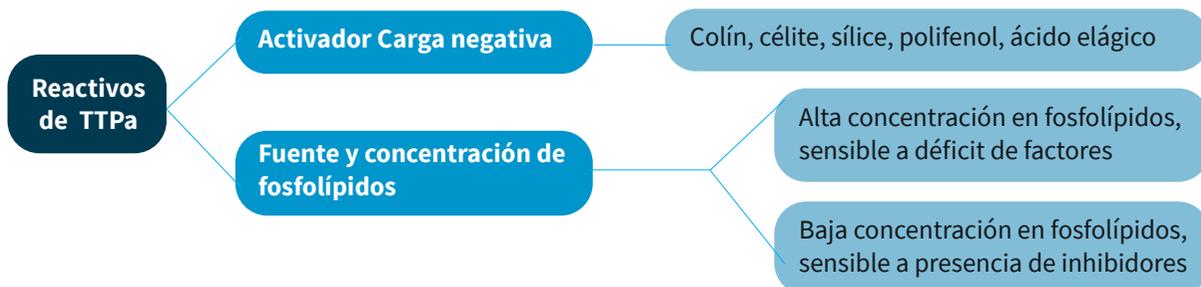
Principales usos	Deficiencias genéticas	Deficiencias adquiridas
Tamización de desórdenes de hemostasia.	Hemofilia A o B	Hepatopatías, CID, antagonistas de vitamina K y deficiencia combinada de factores: FV/FVIII el TP también debe estar prolongado.
Tamización para deficiencia de factores	Déficit de factores de contacto	Inhibidores de interferencia (AL, heparinoides, paraproteínas)
Monitorización de heparinas no fraccionadas	Enfermedad de von Willebrand tipo 1 severo, tipo 2N y tipo 3	Enfermedad de von Willebrand adquirida
Tamización para anticoagulante lúpico (hace parte del panel de pruebas).		DOACS Inhibidores específicos Hemofilia adquirida

Fuente: Modificado de Favalaro E. Semin Thromb Hemost.

Otro punto importante para tener en cuenta en el Laboratorio de Hemostasia (Figura 3) es la calidad y tipo de tromboplastinas que se utilicen relacionado con el activador y fuente de fosfolípidos. Esto quiere decir que todas las tromboplastinas no sirven para lo mismo —es importante considerar el hospital donde se trabaje y el contexto clínico del paciente—; por ejemplo, si es un hospital con gran número de unidades de cuidados intensivos, el reactivo de TTPa debe ser sensible a heparinas; si en el centro hospitalario, por el contrario, se atiende pacientes de un programa de hemofilia y otros defectos de la

coagulación el reactivo por utilizar es uno que tenga una alta concentración de fosfolípidos, y otro escenario puede ser los laboratorios privados de consulta externa, donde se reciban pacientes para estudio de anticoagulante lúpico AL, el tipo de tromboplastina debe tener una baja concentración de fosfolípidos para poder evidenciar los anticuerpos y aún más cuando se tiene claro que esta prueba hace parte del panel diagnóstico. Estos conocimientos de las sensibilidades de las tromboplastinas son fundamentales así sea para ayudar a explicar por qué el TTPa del paciente está prolongado.

**Figura 3** Tipos de Tromboplastinas para TTPa



Nota: creación propia

ALGUNOS ENSAYOS MUESTRAN QUE EL RANGO TERAPÉUTICO PARA TTPA DE 60 A 100 SEGUNDOS CORRESPONDE HASTA APROXIMADAMENTE 0,1 A 0,25 U/ML DE ACTIVIDAD ANTI-Xa QUE ES UN RANGO NO SATISFACTORIO.



Los laboratorios ofrecen un servicio de diagnóstico y seguimiento de la terapia de sus pacientes, condición importante a la hora de evaluar y seleccionar los reactivos de TTPa con los que se va a trabajar; por tal motivo se debe considerar en qué escenarios clínicos se encuentra para seleccionar la mejor posible, ya sea la tromboplastina sensible a la heparina, al AL o a un déficit de los factores de coagulación. El identificar el tipo de reactivo que se está utilizando ayuda a interpretar los resultados obtenidos en los diferentes escenarios clínicos, como en el caso de una tromboplastina con un alto contenido de fosfolípidos ya que difícilmente puede orientar una sospecha de un AL.

Un TTPa prolongado no necesariamente puede identificar un trastorno congénito como la hemofilia; un FVIII bajo puede reconocer una hemofilia o tal vez refleje una enfermedad de von Willebrand severo, o incluso un déficit combinado de factores FV/FVIII raro, y si el paciente es un adulto con algunas comorbilidades es válido descartar una hemofilia o Von Willebrand adquiridos.

Para las tromboplastinas sensibles a heparina, no hay duda de que el panorama de la terapia de anticoagulación está evolucionando, sin embargo, la heparina ya sea no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) sigue siendo

bien utilizada. Las razones para usar heparina varían, incluso si se utiliza HNF o HBPM. Algunos especialistas en su consulta particular usan HBPM por ser superior al HNF, incluyendo una menor necesidad de monitorear la terapia y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. La HNF tiene algunas ventajas sobre la HBPM, incluyendo vida media más corta, su aclaramiento no depende tanto de su función renal, y se revierte más fácilmente con protamina. Las HBPM se monitorizan con la prueba de antifactor Xa (anti-Xa). El anti-Xa también puede ser usado para HNF, es más caro y menos disponible que el TTPa, pero es el sugerido por la superioridad sobre el TTPa, por su rango terapéutico estándar de 0,3 a 0,7 U/mL. En conclusión, si se va a monitorizar las heparinas estándar con TTPa se debe considerar: la variación del lote de las tromboplastinas, combinación de equipos, calidad de la muestra, centrifugación, TTPa de base del paciente y tiempo de procesamiento entre otras variables. Algunos ensayos muestran que el rango terapéutico para TTPa de 60 a 100 segundos corresponde hasta aproximadamente 0,1 a 0,25 U/mL de actividad anti-Xa que es un rango no satisfactorio. También es importante considerar que la actividad de la heparina es directamente dependiente de la antitrombina, lo que representa una amplia variabilidad interindividual en la respuesta anticoagulante en vivo. Asimismo, los pacientes hospitalizados ge-

neralmente cursan con niveles de FVIII altos (FVIII reactante de fase aguda) lo que ocasiona un efecto de acortamiento en el APTT en relación con el de un pool de plasma normal. Por todas estas razones se recomienda para monitorizarlas utilizar el anti Factor Xa.

Con relación a la sensibilidad de las tromboplastinas para la detección del AL, al ser el TTPa un ensayo dependiente de fosfolípidos es potencialmente susceptible de prolongación por la presencia de AL en plasma; el grado de prolongación varía enormemente entre diferentes reactivos de TTPa, en gran parte debido a diferencias en el tipo de activador y concentración de fosfolípidos. Un AL con alto título de anticuerpos no puede ser detectado si la tromboplastina tiene una alta concentración de fosfolípidos y un AL débil podría ser detectado por una minoría de reactivos que sean particularmente sensibles a AL. La heterogeneidad de los anticuerpos y la variabilidad de las tromboplastinas influyen en la prolongación o no del TTPa, variables que deben tenerse en cuenta a la hora de correlacionar estos resultados con las pruebas de detección del AL como lo es el VVRD. Un plasma pobre en plaquetas, un control de calidad interno con un buen desempeño y una estandarización en los pasos del desarrollo de la prueba son garantía de resultados confiables y clínicamente útiles.

Para terminar y como conclusión, el TTPa es multipropósito muy sensible pero poco específico, y esta prueba, como todas las que se realicen en el laboratorio de hemostasia, requieren de profesionales capacitados y con un buen entrenamiento para hacer una correcta selección de equipos, metodologías y reactivos, así como lograr una buena comunicación con los médicos tratantes y tener siempre presente que la responsabilidad de la interpretación de todos los resultados es del laboratorio y la del médico tratante es correlacionarlos con la clínica del paciente para realizar un diagnóstico o un seguimiento asertivo de cualquier patología de la coagulación y siempre tener presente que el en-

contrar una prueba de TP y TTPa normal no excluye una alteración en los factores de la coagulación.

## Referencias

Favaloro E. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. *American Journal Hematology*. 2020 enero;95(1):117-128

Favaloro E, Kershaw G et al. How to Optimize Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Testing: Solutions to Establishing and Verifying Normal Reference Intervals and Assessing APTT Reagents for Sensitivity to Heparin, Lupus. *Semin Thromb Hemost*. 2019 febrero;45(1):22-35.

Bonar RA, Lippi G, Favaloro EJ. Overview of hemostasis and thrombosis and contribution of laboratory testing to diagnosis and management

of hemostasis and thrombosis disorders. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:3-27.

Kershaw G. Performance of activated partial thromboplastin time (APTT): Determining reagent sensitivity to factor deficiencies, heparin, and lupus anticoagulants. *Methods Mol Biol* 2017;1646:75-83.

Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Diagnostics of inherited bleeding disorders of secondary hemostasis: an easy guide for routine clinical laboratories. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jul;42(5):471-477.

Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med* 2014;34(03):453-477

Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology* 2011;43(07):682-692

Lippi G, Favaloro EJ. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(07):604-611 