

# Variabilidad en los criterios de evaluación de trombofilia de médicos especialistas, en pacientes adultos con trombosis arterial: Colombia, septiembre 2021 a enero de 2022

## Variability in the thrombophilia evaluation criteria by medical specialists in adult patients with arterial thrombosis: Colombia, september 2021 to january 2022

Camilo Andrés Romero<sup>1</sup> ; Lucila Emilse Folleco<sup>2</sup> ; Iván Felipe Pradilla<sup>3</sup> ; Natalia Ramirez<sup>2</sup> ; Eugenia Jaramillo<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Neurólogo (a) vascular. Servicio de neurología. La Cardio. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de neurología IV año. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: lucila.folleco@urosario.edu.co.

<sup>3</sup> Residente de neurología III año. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

Fecha de recibido: 19/11/2023 - Fecha de aceptado: 19/05/2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



### Resumen

**Introducción:** la trombofilia es un grupo de desórdenes sanguíneos, adquiridos o hereditarios, caracterizado por una predisposición a la formación de trombos venosos o arteriales. En la práctica clínica, hay variabilidad en los criterios de selección de pacientes a estudiar y en las pruebas de laboratorio a solicitar para trombofilia en trombosis arterial. **Objetivo:** describir los criterios de médicos especialistas colombianos para la evaluación de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial y determinar la variabilidad de estos. **Métodos:** entre septiembre 2021 y enero 2022, mediante encuesta virtual a médicos especialistas en Colombia al cuidado de pacientes con trombosis arterial, se indagó sobre los criterios de selección de pacientes a estudiar y estudios a solicitar para trombofilias en casos de trombosis arterial. Los médicos encuestados fueron seleccionados por conveniencia, fueron contactados personalmente o vía correo electrónico. **Resultados:** 102 encuestas, se observaron 44 patrones de criterios de selección para estudio de trombofilias en casos de trombosis arterial (índice de variabilidad de 42,57%). Los dos patrones más frecuentes incluían la historia familiar, la trombosis arterial recurrente, edad <50 años y la presencia de compromiso venoso. La variabilidad en las pruebas de laboratorio fue del 85,15%. Los estudios más frecuentemente solicitados (>50%) para el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial fueron anticuerpos anticardiolipinas (95,1%), anticoagulante lúpico (95,1%). **Conclusión:** Existe variabilidad entre médicos especialistas colombianos al cuidado de pacientes adultos con trombosis arterial en los criterios de selección y pruebas de laboratorio a solicitar para el estudio de trombofilias

**Palabras clave:** Coagulación sanguínea. Colombia. Laboratorios. Médicos. Trombofilia.

**¿Cómo citar este artículo?** Romero CA, Folleco LE, Pradilla IF, Ramirez N, Jaramillo E. Variabilidad en los criterios de evaluación de trombofilia de médicos especialistas, en pacientes adultos con trombosis arterial: Colombia, septiembre 2021 a enero 2022. MÉD.UIS.2024; 37(2): 65-76. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n2-2024006>

## Abstract

**Introduction:** Thrombophilia are a group of blood disorders, acquired or hereditary, characterized by a predisposition to the formation of venous or arterial thrombi. In clinical practice, variability exists in the criteria for the selection of patients to study or the laboratory work up for thrombophilia in arterial thrombosis. **Objective:** describe and determine the variability in Colombian medical specialists in the criteria for the evaluation of thrombophilias in adult patients with arterial thrombosis. **Methods:** between September 2021 and January 2022, through an on-line survey to medical specialists in Colombia, caring for patients with arterial thrombosis, criteria for patient selection and laboratory work up for the study of thrombophilia in arterial thrombosis were surveyed. The physicians surveyed were selected by convenience and were contacted in person or via email. **Results:** in 102 surveys, 48 % neurologists, 44 patterns for patient selection criteria for the study of thrombophilias in arterial thrombosis were observed (42,57 % variability index). The two more common patterns included family history, recurrent arterial thrombosis, age <50 years and venous thrombosis. Variability for the laboratory work up was 85,15 %. The more frequent labs ordered (>50 %) for the study of thrombophilia in arterial thrombosis patients were anticardiolipin antibodies (95,1 %), lupus anticoagulant (95,1 %). **Conclusion:** Among Colombian medical specialists caring for adult patients with arterial thrombosis there is variability for the selection criteria and laboratory work up for the study of thrombophilias.

**Keywords:** Blood coagulation. Colombia. Laboratory. Physicians. Thrombophilia.

## Introducción

La trombofilia es un grupo de desórdenes sanguíneos, adquiridos o hereditarios, caracterizado por una predisposición a la formación de trombos venosos o arteriales<sup>1,2</sup>. Las trombofilias hereditarias incluyen: la mutación G1691A del factor V de Leiden, forma heterocigota, que para el año 2019 en Europa tenía una prevalencia de 5 % en población caucásica y hasta del 7 % al norte del continente. La forma homocigota es rara, con una prevalencia del 1,5 %. La segunda más común es la mutación del gen de la protrombina G20210A, que tiene una prevalencia en Europa del 3 % en su forma heterocigota y del 1 % en su forma homocigota<sup>3,4</sup>. En el mismo año, en Europa y Estados Unidos, la deficiencia de la proteína C y S tenían una baja prevalencia de 0,1 a 0,5 % y el déficit de antitrombina III de 0,02 % en la población general<sup>4-8</sup>. El factor V Leiden es la mutación más frecuente, en Colombia, la frecuencia de la mutación es del 10 %<sup>9</sup>. En cambio, la mutación de la protrombina G20210A no supera el 4 %<sup>10</sup>.

En un estudio con 140 pacientes con trombosis arterial, se encontró un déficit de proteína C en 2,7 % de pacientes; también se encontró un déficit de proteína S y antitrombina III en el 19,8 % y 11,3 %, respectivamente, de los pacientes que presentaron trombosis venosa<sup>9</sup>.

Las trombofilias adquiridas de relevancia clínica incluyen el síndrome antifosfolípido (SAF), las relacionadas con el cáncer activo, con las

enfermedades inflamatorias sistémicas, con obesidad, el uso de estrógenos, el embarazo, el puerperio, la hemoglobinuria paroxística nocturna, las neoplasias mieloproliferativas y la mutación JAK2 asociada a neoplasias mieloproliferativas<sup>4,11</sup>. El SAF puede estar presente en el 14 % de pacientes con ataque cerebrovascular, 11 % de pacientes con infarto miocárdico y en 10 % de pacientes con trombosis venosa<sup>12</sup>. El riesgo de recurrencia de trombosis en SAF sin tratamiento es hasta del 40,2 %<sup>13</sup>. Para el resto de las trombofilias adquiridas las cifras de prevalencia en pacientes con trombosis son desconocidas o muy variables según la población de estudio.

La relación de las trombosis arteriales con trombofilias es incierta<sup>14,15</sup>. Las trombosis arteriales (isquemia cardíaca, cerebral o de las extremidades)<sup>16,17</sup> la mayoría de las veces están relacionadas con arteriosclerosis, cardioembolismo o disecciones arteriales<sup>2,18</sup> por lo que ante un evento de esta naturaleza, la literatura recomienda primero buscar factores de riesgo cardiovascular<sup>18</sup>.

A pesar de la incertidumbre sobre el beneficio de realizar pruebas de trombofilia en pacientes con trombosis arterial, no es infrecuente la solicitud de laboratorios en su búsqueda, por lo tanto el beneficio de esta práctica común es controversial. La tamización rutinaria para trombofilia en paciente con trombosis arterial no es recomendada por las guías, pero puede ser de utilidad diagnóstica en un grupo seleccionado de pacientes<sup>19</sup>. Por ejemplo, se recomendaría el estudio de trombofilia, especialmente pruebas para el

síndrome antifosfolípido, en aquellos con historia de tromboembolismo venoso<sup>20</sup>, dada su alta asociación con trombosis arterial o venosa recurrente, isquemia cerebral transitoria y probablemente con el accidente cerebrovascular isquémico<sup>21</sup>. En general, en el contexto de una trombosis arterial, se encuentra que se tiende a solicitar estudio para trombofilias en pacientes jóvenes (18-44 años) sin factores de riesgo. Sin embargo, son pocos los casos donde se documenta algún trastorno de este tipo, ya que es más frecuente la presencia de otras etiologías como el cardioembolismo y trastornos vasculares<sup>22</sup>.

Para los médicos especialistas que se enfrentan a pacientes con trombosis arterial es un desafío seleccionar los que requieren estudios de trombofilia, cuáles estudios de trombofilia solicitar, cuando solicitarlos y las implicaciones terapéuticas de los resultados obtenidos. La información en la literatura es escasa e inconsistente para responder estas preguntas y las guías no ofrecen recomendaciones específicas. Algunos clínicos sugieren basar el cribado en el contexto demográfico, clínico y en el impacto terapéutico de los resultados<sup>23</sup>. Otros sugieren realizar un limitado número de estudios en un grupo seleccionados de pacientes<sup>16,24</sup>. En el ejercicio médico, pruebas de trombofilia a menudo se realizan rutinariamente en pacientes no seleccionados<sup>25</sup>.

Diferentes autores y la guía del 2022 de la Sociedad Británica de hematología no recomiendan el estudio de trombofilias hereditarias en trombosis arterial<sup>17,26</sup>. Por otro lado, recomiendan el estudio de neoplasia mieloproliferativa (incluyendo la mutación V617 del gen JAK2, en caso de anormalidad sospechosa en el hemograma) o estudio de SAF en pacientes menores de 50 años de edad en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, sin causa evidente de la trombosis o con antecedentes personales/ familiares de trombosis sistémicas<sup>16,26-29</sup>. En las principales trombosis arteriales: infarto cerebral e infarto de miocardio, Dawn *et al*, sugieren que en población adulta el estudio de trombofilias hereditarias no provee ninguna información sobre riesgo de recurrencia de eventos trombóticos ni modifica el manejo<sup>30</sup>.

Los estudios para trombofilia además de costosos tienen un bajo impacto, ya que, solo el 1 % al 8 % de las pruebas positivas producen una modificación o cambio en la conducta clínica, sumado a los altos costos de las pruebas<sup>31</sup>.

La disparidad de conceptos y las incertidumbres existentes en el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial se reflejan en la variabilidad de los criterios de evaluación. Estudios han mostrado que una apropiada tamización para trombofilia es llevada a cabo en un grupo reducido de pacientes, resultando en pérdida importante de tiempo y recursos<sup>25</sup>. En Colombia hay escasa información sobre los criterios de selección por médicos especialistas para el estudio y pruebas de laboratorio para trombofilias de pacientes con trombosis arterial, se considera que el conocimiento sobre este tema es importante para determinar la necesidad de elaboración de guías para homogeneizar criterios y orientar el adecuado uso de los recursos en salud.

El objetivo del estudio es describir los criterios de evaluación de trombofilia usados por médicos especialistas colombianos, en pacientes con trombosis arterial, y determinar el grado de variabilidad de estos.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal entre septiembre de 2021 y enero de 2022 mediante un cuestionario virtual a médicos especialistas al cuidado de adultos con trombosis arterial y que ejercen en el territorio colombiano. Se incluyeron especialistas al cuidado de pacientes adultos (>18 años) con trombosis arterial, ejerciendo su profesión en el territorio nacional, contactados personalmente o vía correo electrónico por los investigadores y que voluntariamente diligenciaron la encuesta. Se excluyeron las encuestas que no estuvieran diligenciadas en su totalidad. El muestreo se realizó por conveniencia y sin cálculo de muestra; dado que este es un estudio de iniciativa académica, no patrocinado, lo que dificultaba la difusión a la totalidad de especialistas que en Colombia, sumado a que pertenecían a diferentes especialidades; esto ocasiona sesgo de muestreo que se redujo al incluir especialistas de diferentes instituciones y ciudades.

### **Cuestionario**

Con base en la literatura y la experiencia de los autores, se desarrolló un cuestionario en la plataforma Google Drive. El cuestionario consta de 6 preguntas y está dividido en tres secciones. La primera sección consiste en la invitación a participar, la población objeto y la privacidad/anonimato

de los datos del estudio. La segunda sección incluye preguntas pertinentes a la especialidad del especialista, años de experiencia clínica, ámbito del ejercicio profesional y tipo de institución donde se labora. La última sección tiene las preguntas pertinentes a criterios de selección para el estudio de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial y pruebas de laboratorio solicitadas para tal fin (ver anexo 1). Las respuestas son de selección múltiple, no mutuamente excluyentes, y con la opción de comentarios adicionales, para facilitar su diligenciamiento y tabulación. En la pregunta de pruebas de laboratorios, se incluyeron 38 opciones y la remisión a otro especialista. Después de preparar la primera versión, los autores la compartieron con 8 colegas de la ciudad de Bogotá (neurólogos) para obtener comentarios y correcciones. Las anotaciones hechas por ellos se incorporaron en la encuesta según su pertinencia determinada por los autores.

### La encuesta

Los autores distribuyeron digitalmente, a través de correo electrónico de base de datos personales, el cuestionario a médicos en Colombia de las siguientes especialidades: neurología, neurología vascular, medicina interna, hematooncología, cardiología o reumatología. Los clínicos incluidos no estaban limitados a una ciudad o a una institución determinada.

### Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló siguiendo los lineamientos de la normativa vigente en Colombia para la investigación en salud. (Resolución Número 8430 de 1993 y Ley 23 de 1981). Por tratarse de un estudio en salud de no intervención y sin riesgo, no requirió consentimiento informado (Resolución Número 8430 de 1993). El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones y de ética institucional. Los autores certifican la veracidad y fidelidad de la información y reportan no tener ningún conflicto de interés.

### Análisis estadístico

Se realizó una descripción narrativa de los resultados, para variables discretas se describen frecuencias absolutas y relativas. Por las características de este estudio, se ideó un indicador de variabilidad en la selección de estudios:

$$100 \% \times \frac{k - 1}{n - 1}$$

$k$  es el número total de patrones de solicitud de estudios de laboratorio y  $n$  es el número total de sujetos. Con variabilidad del 0 % con un solo patrón de pruebas de laboratorio y del 100 % con  $n$  patrones de estudios. Los patrones de selección se presentan como gráficos UpSet para datos de alta dimensionalidad<sup>32</sup>. El análisis por subgrupos se realizó por especialidad, años de experiencia clínica, ámbito del ejercicio profesional y tipo de institución en la que se labora. Se planteó la hipótesis de que la variabilidad fuese baja para los hematooncólogos y que se redujera con más años de experiencia clínica para todos los especialistas. No se planearon pruebas estadísticas para estas dos hipótesis y se valoraron según la inspección de los valores puntuales.

### Conflictos de interés

No existe ningún conflicto de interés por declarar en el presente artículo.

### Resultados

En el periodo comprendido entre septiembre de 2021 y enero de 2022 se recibieron respuestas de 121 médicos especialistas, con 102 encuestas completamente diligenciadas. La distribución por especialidad mostró que un 48 % de los encuestados eran neurólogos, 22,5 % médicos internistas, 13,7 % cardiólogos y 13,7 % hematooncólogos. La mayoría tenían menos de 5 años de experiencia clínica (48 %), con un 13,7 % de encuestados con más de 20 años de experiencia. El 90,2 % de los encuestados ejercen en el área de hospitalización y el 71,5 % en instituciones privadas académicas/universitarias (ver Tabla 1).

Los criterios clínicos con mayor frecuencia utilizados por los médicos especialistas para solicitar estudios de trombofilia en pacientes con trombosis arterial fueron historia familiar de trombofilia (79,4 %), trombosis arterial recurrente sin causa establecida (71,6 %), edad menor a 50 años (66,7 %), primera trombosis arterial sin factores de riesgo vascular o causa no establecida (56,9 %) y trombosis venosa previa o actual (45,1 %). Un 16,7 % harían estudios de trombofilia en todos los pacientes con trombosis arterial. (ver Figura 1).

**Tabla 1.** Características de los profesionales encuestados con porcentaje de variabilidad para criterios de evaluación de trombofilia en pacientes con trombosis arterial y para pruebas solicitadas.

		Variabilidad (%)	Pruebas solicitadas (%)
	N=102 (%)	criterios de evaluación de trombofilia	
<b>Especialidad</b>			
Neurología	49 (48,04)	47,92	85,15
Medicina interna	23 (22,55)	86,36	95,45
Hematooncología	14 (13,73)	69,23	84,62
Cardiología	14 (13,73)	76,92	92,31
Reumatología	1 (0,98)	NA	NA
Neurología vascular	1 (0,98)	NA	NA
<b>Años de experiencia</b>			
0-5	49 (48,04)	54,17	83,33
6-10	23 (22,55)	81,82	95,45
11-15	13 (12,75)	75,00	100
16-20	3 (2,94)	100	100
>20	14 (13,73)	61,54	76,92
<b>Ámbito de práctica clínica</b>			
Hospitalización	92 (90,2)	46,15	85,71
Consulta externa	74 (72,55)	45,20	84,93
Urgencias	58 (56,86)	56,14	89,47
Cuidado intensivo	29 (28,43)	60,71	92,86
Docencia investigación	46 (45,1)	53,33	91,11
Neurointervencionismo	1 (0,98)	NA	NA
<b>Tipo de institución en la que practica</b>			
Privado académico/universitario	73 (71,57)	54,17	91,67
Privado no académico/universitario	21 (20,59)	60,00	65,00
Público académico/universitario	7 (6,86)	50,00	83,33
Público no académico/universitario	1 (0,98)	NA	NA

\*NA: No aplica por presencia de un solo registro

Fuente: autores

El análisis de variabilidad mostró 44 patrones de criterios de selección para la evaluación de 102 posibles patrones, para un índice de 42,57 % en la muestra total. Los dos patrones de criterios más frecuentes contenían la historia familiar, la trombosis arterial recurrente, edad menor a 50 años y la presencia de compromiso venoso (ver Figura 1). Difirieron sólo en la consideración de ausencia de factores de riesgo vascular o causa no establecida para el evento (ver Tabla 1).

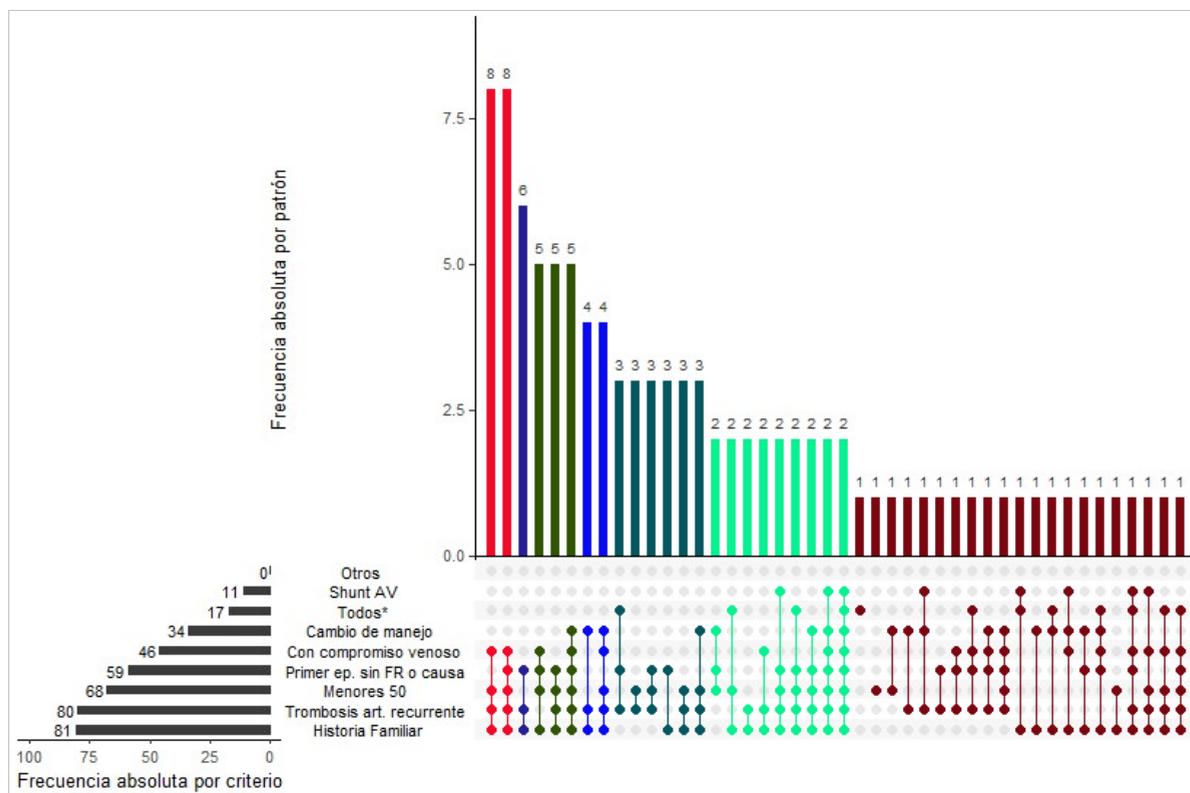
Los estudios más frecuentemente solicitados por los médicos especialistas para trombofilias en pacientes con trombosis arterial fueron anticuerpos anticardiolipinas (95,1 %), anticoagulante lúpico (95,1 %), anticuerpos anti B2-glicoproteína 1 (89,2 %), homocisteína (66,7 %), cuadro hemático (64,7 %), y el factor V de Leiden (61,8 %) (ver Figura 2). La mutación de protrombina G20210A fue incluida por el 43,1 % de los encuestados. Un 46,1 % de los encuestados incluyeron estudios para enfermedad autoinmune

oculta, 36,3 % estudios para neoplasia oculta y 23,5 % pruebas para COVID-19. Se identifica una tendencia de la mayoría de los encuestados a solicitar más de 5 pruebas de laboratorio para el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial.

En el análisis de variabilidad para las pruebas de laboratorio se observó que solo 4 especialistas solicitaron exactamente el mismo patrón, con una variabilidad del 85,15 %. Al reducir el análisis a solo las

15 pruebas más solicitadas, se encontraron 3 patrones frecuentes (ver Figura 2), con uno de los patrones incluyendo todas las pruebas de laboratorio. En este segundo análisis la variabilidad se redujo al 72,28 %.

La variabilidad fue mayor al 84 % en las pruebas de laboratorio solicitadas en relación con la institución donde se labora, independientemente del ámbito de trabajo (consulta externa, cuidado intensivo, hospitalización o urgencias) (ver Tabla 1).



**Figura 1.** Criterios para evaluación de trombofilias en pacientes con enfermedad arterial isquémica. En barras horizontales se observa la frecuencia absoluta de cada criterio escogido por los médicos especialistas encuestados. Cada punto en las líneas verticales en la parte inferior indica que se escogió el criterio de evaluación que está a la izquierda. Las barras verticales indican la frecuencia absoluta de cuántas personas escogieron el mismo patrón de criterios de evaluación.

\*AV: arteriovenoso. \*Ep: episodio. \*FR: factores de riesgo. \*Art: arterial.

Fuente: autores.

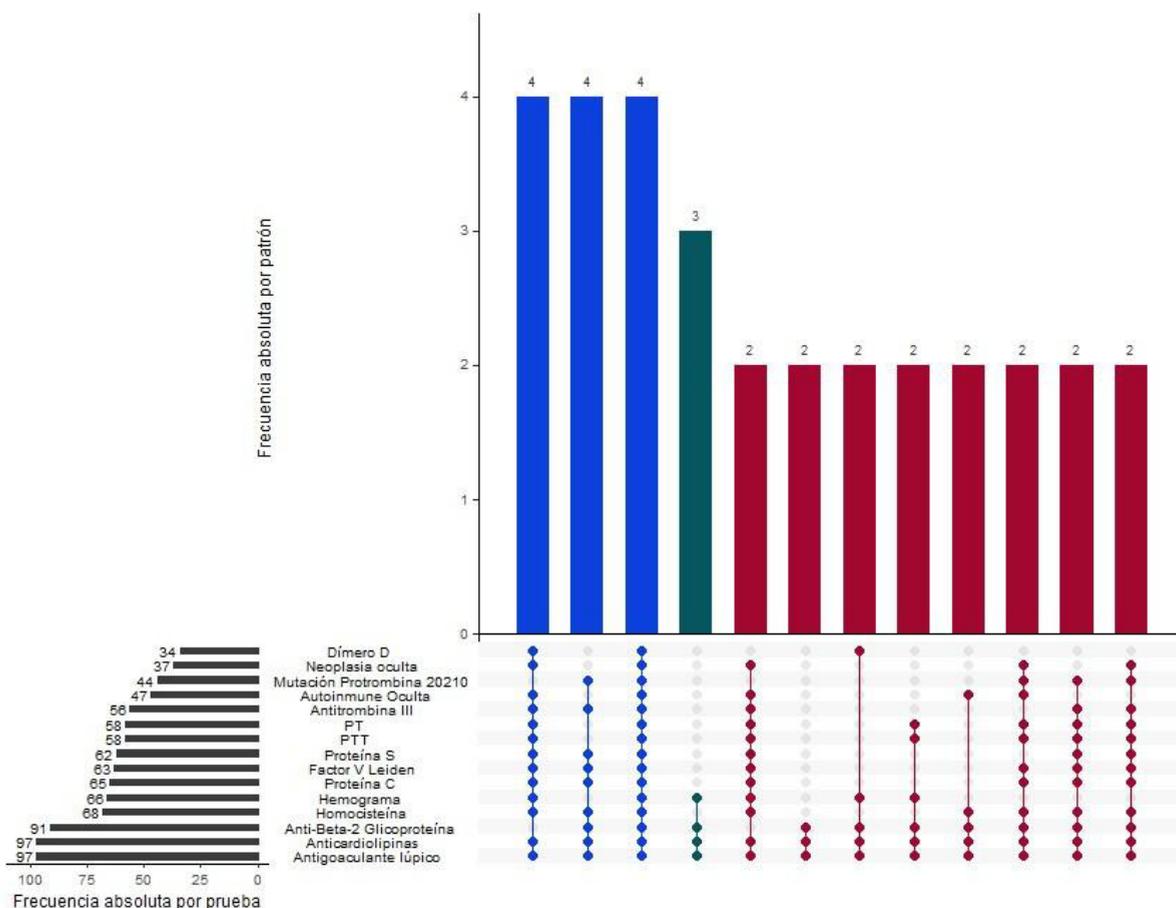
### Análisis por subgrupos

La variabilidad más baja en los criterios de selección para la evaluación de trombofilias en pacientes con trombosis arterial se obtuvo entre los especialistas de neurología (47,9 %) y la mayor entre los internistas (86,3 %) (ver Tabla 1). No fue posible realizar análisis de variabilidad para las especialidades de reumatología y neurología vascular por el número de encuestados.

En análisis por subgrupos, según los años de experiencia clínica, en los criterios de selección para la evaluación de trombofilias en pacientes con trombosis arterial, se observó una variabilidad del 54,1% en los encuestados con 0-5 años de experiencia y una variabilidad completa con los de 16-20 años de experiencia. No se observó tendencias crecientes o decrecientes en el comportamiento de la variabilidad con mayores años de experiencia. Con respecto a la

selección de pruebas de laboratorio para el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial, se observó variabilidad completa en los subgrupos

de 11-15 y 16-20 años de experiencia, siendo menor para el subgrupo de más de 20 años de experiencia clínica (ver [Tabla 1](#)).



**Figura 2.** Distribución de pruebas de laboratorio con al menos 30% de frecuencia de solicitud. En barras horizontales se observa la frecuencia absoluta de cada prueba de laboratorio escogida por los médicos especialistas encuestados. Cada punto en las líneas verticales en la parte inferior indica que se escogió la prueba de laboratorio que está a la izquierda. Las barras verticales indican la frecuencia absoluta de cuántas personas escogieron las mismas pruebas de laboratorio. \*PT: tiempo de protrombina. \*PTT: tiempo parcial de tromboplastina. **Fuente:** autores.

## Discusión

En el estudio, donde la mayoría de los encuestados fueron neurólogos (48 %), se evidencia una alta variabilidad entre los médicos especialistas en los criterios de evaluación para trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial. La variabilidad persiste alta en el análisis por subgrupos: por especialidad, años de experiencia clínica, ámbito de la práctica clínica e institución donde se labora. Se observa una tendencia entre los encuestados a solicitar estudios de trombofilia en pacientes con

trombosis arterial e historia familiar de trombofilia, en pacientes menores de 50 años y en pacientes sin factores de riesgo vascular o con trombosis venosa. Una proporción considerable de médicos especialistas solicitan estudios de trombofilia en todos los pacientes con trombosis arterial (16,7 %) e incluyen en sus pruebas de laboratorio estudios para enfermedad neoplásica oculta (36,3 %) y enfermedad autoinmune (46,1 %).

En el análisis por subgrupos, la variabilidad en los criterios de selección para el estudio de trombofilia

en adultos con trombosis arterial fue menor entre neurólogos, en el ámbito de la consulta externa y en instituciones privadas académicas/universitarias. En relación con los años de experiencia llama la atención una menor variabilidad en el grupo con menos de 5 años de experiencia, sin embargo, para todos los subgrupos fue alta, por encima del 45 %.

La mayoría de los clínicos encuestados incluyen dentro de las pruebas para el estudio de la trombofilia, en adultos con trombosis arterial, exámenes para el síndrome antifosfolípidos y otros que se hacen de manera rutinaria para el estudio de trombosis venosa. Lo anterior, a pesar de que el síndrome antifosfolípido es de los pocos desórdenes de la coagulación que se han claramente relacionado con trombosis arterial en el paciente adulto. En segundo lugar, en frecuencia de solicitud estuvo la prueba para homocisteinemia.

Esto estaría de acuerdo con algunos autores, que recomiendan si no se ha identificado un factor desencadenante, realizar pruebas para hiperhomocisteinemia y síndrome antifosfolípido<sup>33,34</sup>. Se considera que la variabilidad encontrada refleja la incertidumbre que existe de la relación de las trombofilias con la trombosis arterial. No hay criterios claros sobre qué pacientes adultos con trombosis arterial se deberían estudiar para trombofilias, que laboratorios se deberían solicitar, cuales laboratorios tienen un mayor rendimiento diagnóstico, cuando se deberían solicitar estos laboratorios y cuáles pacientes con trombosis arterial y trombofilia se benefician con la anticoagulación como prevención secundaria<sup>18, 31</sup>.

En nuestro estudio en paciente joven con trombosis arterial sin factores de riesgo para aterosclerosis y sin otra causa establecida, la mayoría de los clínicos encuestados solicitan estudios para trombofilia. Sin embargo, incluso en este subgrupo de pacientes, no hay evidencia sobre la asociación entre la trombofilia hereditaria y la trombosis arterial<sup>19, 26, 31, 35</sup>, tampoco sobre el beneficio de solicitar estudios de trombofilia y el impacto/utilidad de los resultados en la prevención secundaria en este tipo de pacientes. Por el contrario, se ha evidenciado que el estudio indiscriminado de trombofilia en pacientes con trombosis arterial, incluyendo jóvenes sin factores de riesgo vascular, aumenta los costos en salud sin un beneficio<sup>25</sup>. Resultados similares obtuvieron Guillermo et al., en este estudio latinoamericano se

evidenció una alta tasa de solicitud de estudios para trombofilia en un primer evento tromboembólico venoso, a pesar de que las guías no recomiendan la evaluación indiscriminada en este escenario clínico<sup>19,36</sup>.

Aunque la variabilidad entre los neurólogos fue la menor, estudios como el de Raslan et al (Canadá, 2020) mostraron una prevalencia de trombofilias en pacientes con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico muy baja (2,1%). Lo anterior evidenciando el poco rendimiento diagnóstico y la escasa utilidad de las pruebas de laboratorio para trombofilias en estos pacientes<sup>37, 38</sup>.

La American Heart Association y la American Stroke Association no recomiendan el estudio de trombofilia de rutina, ni estudio para hiperhomocisteinemia en pacientes con un ACV isquémico<sup>39</sup>. Los datos son contradictorios sobre la asociación y relación causal de la hiperhomocisteinemia y el ACV isquémico, algunos autores indican que se podría considerar su estudio en pacientes con ACV isquémico criptogénico recurrente<sup>16</sup>.

En cardiología (13,7 % de los encuestados fueron cardiólogos), las guías de manejo del infarto agudo de miocardio no establecen recomendaciones sobre el estudio de trombofilia. Sin embargo, de acuerdo con evidencia científica reciente, se menciona con mayor frecuencia la importancia de considerar el estudio para trombofilias en pacientes jóvenes y/o con MINOCA (de las siglas en inglés; *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*)<sup>15</sup>.

En relación con una neoplasia maligna oculta, los pacientes tienen un mayor riesgo de trombosis arterial en los 5 meses previos al diagnóstico, en cáncer sin tratamiento, en cáncer en recaída, en cáncer en estadios avanzados y en cáncer metastásico<sup>40, 41</sup>. Sin embargo las trombosis arteriales en pacientes con cáncer no son frecuentes, por lo cual la búsqueda de una neoplasia oculta dependerá de la historia clínica (síntomas B, riesgo exposicional, antecedente de enfermedad neoplásica), signos al examen físico y hallazgos sugestivos en las pruebas de laboratorio (anemia, elevación/persistencia de biomarcadores de inflamación)<sup>42</sup>.

La relación de la trombosis arterial con la enfermedad autoinmune es más compleja, se ha encontrado mayor riesgo de trombosis arterial en las

vasculitis de gran vaso, probablemente asociado a un favorecimiento de un estado procoagulante por interleucinas inflamatorias (IL-6, factor de necrosis tumoral) y aterosclerosis prematura que lleva a disfunción endotelial. En las vasculitis de pequeño vaso, se presenta más riesgo de trombosis venosa que arterial y este riesgo aumenta con la actividad de la enfermedad<sup>43, 44</sup>. Sin embargo la utilidad de la búsqueda de una enfermedad autoinmune en paciente con trombosis arterial sin síntomas o signos clínicos que la sugieran no está demostrada.

No hay evidencia de que la presencia de un defecto trombofílico en pacientes con trombosis arterial afecte la toma de decisiones clínicas o terapéuticas, por ejemplo, en determinar la elección y la duración del tratamiento antitrombótico. No hay suficiente información que determine que la anticoagulación farmacológica sobre la antiagregación con medicamentos disminuya el riesgo de recurrencia de una trombosis arterial. Lo primero si probablemente aumentando el riesgo de sangrado clínicamente significativo. Adicionalmente, el riesgo de trombosis arterial en pacientes con trombofilia puede no estar solo condicionado por la anomalía de la coagulación, sino por situaciones clínicas adyuvantes que hacen que el riesgo de trombosis arterial varíe con el tiempo<sup>18, 31, 45</sup>.

Situaciones que contribuyen a la incertidumbre sobre los criterios de evaluación de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial, y en posible relación con la variabilidad encontrada en el estudio, es el hecho de que las guías sobre el tema no son ampliamente conocidas<sup>19, 24, 26, 39</sup>, sus recomendaciones son poco divulgadas y que no cubren todas las trombofilias descritas en la literatura.

Cuando se considere la posibilidad de un estudio de trombofilia en un paciente adulto con trombosis arterial, se recomienda realizar un abordaje centrado en el paciente y con consideración de las implicaciones terapéuticas de los resultados. Los estudios pueden ayudar a determinar la duración de la anticoagulación, el riesgo de recurrencia, la intensidad de anticoagulación, la búsqueda de trombofilia en familiares y el riesgo de trombosis en situaciones clínicas especiales (embarazo, uso de terapia estrogénica o cáncer activo). Sin embargo, pacientes con causas o factores de riesgo claras para trombosis arterial no deberían ser estudiados para trombofilia.

En el caso de decidir estudiar una trombofilia, pruebas para el síndrome antifosfolípidos, el factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina son las recomendadas por su mayor prevalencia, más alto riesgo de recurrencia dentro de las trombofilias y sus implicaciones terapéuticas<sup>16</sup>, en este estudio se encontró que las pruebas de laboratorio más solicitadas (95 % de los casos) eran las relacionadas con el SAF, como el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas.

Aunque el estudio rutinario de trombofilias en pacientes con trombosis arterial no se recomienda, en un grupo seleccionado de pacientes podría tener utilidad. En pacientes jóvenes, con uso de anticonceptivos orales, fumadores, sin factores de riesgo vascular, con lupus eritematoso sistémico o trombosis temprana tras procedimientos de reperfusión, la trombofilia podría tener un papel importante<sup>8</sup>.

Nuestro estudio amplía la escasa información en la literatura sobre los criterios de evaluación para trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial. Se considera como el primero de su naturaleza, incluye un número considerable de médicos especialistas y un novedoso análisis estadístico para la medición de la variabilidad. Se identificaron como limitaciones del estudio: cuestionario con respuestas de escogencia múltiple para todas las preguntas, la mayoría de los médicos eran neurólogos, un muestreo por conveniencia, una experiencia clínica de la mayoría de encuestados menor a 5 años, desconocimiento del entrenamiento sobre trombofilias de los clínicos encuestados, desconocimiento del número de pacientes con trombosis arterial atendidos por cada especialista y desconocimiento de la capacidad del laboratorio institucional para estudios de trombofilias donde labora cada especialista.

En el adulto con trombosis arterial, los criterios de selección para el estudio de trombofilia y las pruebas de laboratorio solicitadas resultan ser ampliamente variables en la práctica clínica. La literatura y los resultados de nuestro estudio reflejan este problema y las incertidumbres sobre el tema. Lo anterior puede conducir a un uso no racional de los recursos con que se cuentan en el sistema de salud. Se considera importante la educación sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de las trombofilias hereditarias y adquiridas para médicos especialistas

que manejan pacientes con trombosis arterial y la implementación de guías locales que faciliten la toma de decisiones de los clínicos en este complejo tema.

### Financiamiento

Proporcionado por los investigadores.

### Conclusiones

Existe variabilidad entre médicos especialistas en los criterios de evaluación para el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial, esta variabilidad se da tanto en la selección del paciente a estudiar como en las pruebas de laboratorio a solicitar, independientemente de la especialidad, años de experiencia profesional, ámbito del ejercicio y tipo de institución donde se labora, además hay escasa información en la literatura sobre el estudio de trombofilias en pacientes con trombosis arterial. El estudio del síndrome antifosfolípido es probablemente el de mayor utilidad clínica y rendimiento diagnóstico, el beneficio de otras pruebas diagnósticas para trombofilias en pacientes con trombosis arterial es incierto. La educación sobre trombofilias para los clínicos que valoran pacientes con trombosis arterial es importante para buscar homogeneizar criterios y racionalizar el uso de los recursos.

### Referencias bibliográficas

- Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49-61.
- Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):367-378.
- Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome. *Cureus*. 2021;13(8):e17185.
- Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):44-46.
- Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*. 2005;36(7):1405-1409.
- Holzhauser S, Goldenberg NA, Junker R, Heller C, Stoll M, Manner D, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood*. 2012;120(7):1510-1515.
- Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15.
- de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol*. 2007;44(2):106-113.
- Baena JC, Murcia AM, Franco MA, Moreno I, Donaldo J, Castro A, et al. Factor V Leiden y otras trombofilias, frecuencia en un centro de alta complejidad de Cali (Colombia). *Rev Col Hematol Oncol*. 5(1):42-49.
- Torres JD, Cardona H, Alvarez L, Cardona-Maya W, Castañeda SA, Quintero-Rivera F, et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol*. 2006;81(12):933-937.
- Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and acquired thrombophilias. *Reprod Sci*. 2014;21(2):167-182.
- Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1869-1873.
- Zhao Y, Huang C, Qi W, Zhou Y, Zhao J, Wang Q, et al. Validation of three prediction models for thrombosis recurrence in antiphospholipid syndrome patients based on a prospective cohort. *RMD Open*. 2023;9(3):1-11. 14.
- Cheng C, Cheng GY, Denas G, Pengo V. Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): Clinical approach and treatment. A systematic review. *Blood Rev*. 2021;48:1-11
- O'Donnell M, Shatzel JJ, Olson SR, Daughety MM, Nguyen KP, Hum J, et al. Arterial thrombosis in unusual sites: A practical review. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):728-736.
- Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vasc Med*. 2018;23(4):388-399.
- Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(31-32):527-534.
- Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(6):588-596.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling

- D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209-220.
20. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e012877.
  21. Crespo-Pimentel B, Willeit J, Töll T, Kiechl S, Pinho-E-Melo T, Canhão P, et al. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(5):1261-1266.
  22. Orozco-Burbano JD, Urbano-Albán DC, Zamora-Bastidas TO. Ischemic stroke in a young patient, is it needed to look for a thrombophilia? *Rev. med. Risaralda.* 2022;28(1):105-113.
  23. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):618-629.
  24. May JE, Moll S. Unexplained arterial thrombosis: approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):76-84.
  25. Shen YM, Tsai J, Taiwo E, Gavva C, Yates SG, Patel V, et al. Analysis of Thrombophilia Test Ordering Practices at an Academic Center: A Proposal for Appropriate Testing to Reduce Harm and Cost. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155326.
  26. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br. J. Haematol.* 2022;198(3):443-458.
  27. Zhang Y, Zhou Y, Wang Y, Teng G, Dapeng L, Wang Y, et al. Thrombosis among 1537 patients with JAK2<sup>V617F</sup>-mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. *Cancer Med.* 2020;9(6):2096-2105.
  28. Ashraf N, Visweshwar N, Jaglal M, Sokol L, Laber D. Evolving paradigm in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(5):249-252.
  29. Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52(5):1874-1884.
  30. Dawn S, Connors J, Thachil J. Dilemmas in hematology: consults in patients with arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(3):421-432.
  31. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, Merkler AE, Moya A, Chen ML, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(4):882-889.
  32. Gehlenborg N. UpSetR: A More Scalable Alternative to Venn and Euler Diagrams for Visualizing Intersecting Sets. Version 1.4.0 from CRAN [Internet]. 2019. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=UpSetR>
  33. Ng KWP, Loh PK, Sharma VK. Role of Investigating Thrombophilic Disorders in Young Stroke. *Stroke Res Treat.* 2011;670138.
  34. Gallo D, del Carmen M, Sanchez Luceros D, Altuna A, Ceresetto D, Fassi J. Trombofilias. En: *Sociedad Argentina de Hematología. Hemostasia y Trombosis. Guías de Diagnóstico y Tratamiento; Argentina.* 2019. p. 237-245.
  35. Kim K, Cox N, Witt DM. Stroke diagnosis associated with thrombophilia testing overutilization. *Thromb Res.* 2017;157:139-141.
  36. Guillermo C, Blanco A, Echenagucia M, Garcia D, Steffano B, Merola B, et al. Estudio de trombofilia en Latinoamérica. *Revista Hematología.* 2017;21(1):22-30.
  37. Raslan O, Tran C, Al-Ani F, Sposato L, Lazo-Langner A. Prevalence of Thrombophilia in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke Patients. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):3.
  38. Alakbarzade V, Taylor A, Scully M, Simister R, Chandratheva A. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(4):231-236.
  39. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418.
  40. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 2019;133(8):781-789.
  41. Franchini M, Tufano A, Casoria A, Coppola A. Arterial Thrombosis in Cancer Patients: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(8):942-949.
  42. Ettinger DS, Agulnik M, Cates JM, Cristea M, Denlinger CS, Eaton KD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Occult primary. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(12):1358-1395.
  43. Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders-clinical manifestations,

- pathogenesis and management. *Thromb Res.* 2015;136(3):504-512.
44. Springer J, Villa-Forte A. Thrombosis in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):19-25.
45. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol*

Educ Program. 2016;2016(1):1-9.

## Anexos

**Anexo 1.** Encuesta a médicos especialistas sobre los criterios de selección para estudiar y pruebas de laboratorio a solicitar de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial (versión resumida).

1. Especialidad médica que ejerce. (4 especialidades y otras)
2. Años de experiencia en la especialidad médica (Por quinquenios)
3. Ámbito (sección de la institución) donde ejerce su especialidad médica (Consulta, hospitalización, urgencias, UCI, docencia/ investigación y otras)
4. Tipo de institución donde ejerce su especialidad médica (privada, pública, académica o no académica)
5. Criterios de selección para el estudio de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial (Todos, compromiso venoso, historia familiar, sin causa, sin factores de riesgo, edad, por terapéutica, cortocircuitos arterio-venosos, arterial recurrente y otras)
6. Pruebas de laboratorio a solicitar para el estudio de trombofilias en pacientes adultos con trombosis arterial. (38 pruebas incluidas, remisión a hematología y otras)

\*UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

**Fuente:** autores.