

TROMBOFILIA: UNA HISTORIA PARA VOLVER A CONTAR

Adriana Castaño Mejía*

ABSTRACT

Until recently, the knowledge of thrombosis has increased and has been understood like a poligenic phenomenon. Research into the biological and genetic mechanisms underlying thrombosis elucidates interactive effects between congenital and acquired hypercoagulable states. Based on the genetically determined tendency to thrombosis, decisions about the therapy and duration should be made balancing the risks of continuing therapy against the risk of recurrence.

Key words: Thrombophilia, thrombosis and haemostasis.

RESUMEN

El mayor conocimiento de la trombosis como un fenómeno poligénico se ha dado gracias tanto a la biología molecular como a la genética, permitiendo dilucidar con mayor claridad la interacción entre defectos heredados y condiciones externas que actúan como desencadenantes. Estos avances permiten al clínico sopesar el riesgo individual de trombosis en los pacientes con trombofilia heredada, de acuerdo con la situación de riesgo a que se expongan, y, por ende, tomar las medidas antitrombóticas necesarias.

Palabras clave: Trombofilia, balance trombo hemorrágico, trombosis.

INTRODUCCIÓN

La trombofilia es un estado en el cual condiciones genéticas o adquiridas se asocian con hiperactividad del sistema de coagulación y con el desarrollo de eventos tromboembólicos.^(1,2,3)

Este estado incluye cambios tanto permanentes como transitorios del sistema de coagulación, definidos genéticamente ó producidos por la interacción del individuo con el ambiente y con ciertas condiciones adquiridas que lo predisponen a trombosis.⁽⁴⁾

Desde la descripción de los primeros casos de trombofilia, se ha abierto un campo de investigación que ha permitido profundizar en los mecanismos fisiológicos que llevan a la formación del trombo. Comprender estos mecanismos es prioritario para identificar los individuos en alto riesgo trombótico y las situaciones en las cuales se debe hacer un intenso manejo preventivo con antitrombóticos.^(3,5)

El fenómeno trombótico es un desorden complejo, de naturaleza episódica, en el cual el detallado estudio del individuo rara vez permite una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad; de ahí que la mayoría de los estudios se enfoquen en grupos de individuos.

Ha sido de vital importancia para dirigir a los investigadores en este siglo la hipótesis formulada por Virchow hace casi 150 años, según la cual la trombosis puede ser causada por cambios en:

- La pared del vaso,
- El flujo sanguíneo,
- La composición química de la sangre.

Especialista en Entrenamiento Grupo Hemato-Oncología:

Recibido el 2 de diciembre de 2002 y aceptado para publicación el 12 de enero de 2003.

Correspondencia: Adriana Castaño, MD. Grupo Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 No 9-85, Bogotá Colombia, Fax: 57 1 334 13 60, Tel: 3341111.

Esta hipótesis ha servido de base para el desarrollo del concepto de *balance trombohemorrágico*, un fino equilibrio entre la formación de la fibrina y su disolución, así que cualquier fenómeno que desvíe éste balance puede predisponer a la trombosis. El primer ejemplo que apoyó este modelo se debe a Egeberg, quien describió en 1965 un grupo familiar donde se presentaban episodios trombóticos repetidos, encontrándose veinticinco años después que el defecto genético se debía al reemplazo de un nucleótido en la tripleta que codificaba para la antitrombina, denominada desde entonces tripleta de Oslo.^(4,6)

En los siguientes quince a veinte años se reportaron otros grupos familiares que eran heterocigóticos para deficiencia de proteína C y proteína S, detectándose así un defecto de una de las vías anticoagulantes naturales.

En 1993 se describió la resistencia a la proteína C, activada por una mutación puntual en el gen que codifica para el factor V.

Posteriormente, más estudios publicados han permitido llegar a la idea general de que la trombofilia familiar es un desorden genético múltiple.

Otros fenotipos relacionados con un mayor riesgo de trombosis son la hiperhomocisteinemia y el aumento del factor VIII, comunes a la población general, y relacionados con mayor riesgo trombótico venoso.

Posteriormente se describió el polimorfismo para la protrombina G20210A, la cual se presenta con niveles elevados de protrombina plasmática, relacionados como factor de riesgo para trombosis.

Este grupo de factores de riesgo identificados genéticamente para la trombosis son herramientas útiles que permiten estudiar su interacción con otros factores de riesgo ambientales y adquiridos, como el estado quirúrgico, la inmovilización, la anticoncepción oral, el embarazo, etc; lo que facilita establecer una relación entre estos factores congénitos y adquiridos con el fin de contar con un perfil de riesgo para cada paciente individual o grupo familiar sospechoso de tener cualquiera de estas alteraciones.

DEFINICIÓN

La trombofilia se define como un desequilibrio entre las actividades anticoagulantes y protrombóticas del plasma, en el cual predomina la actividad protrombótica, basándonos en el modelo de balance trombohemorrágico ya explicado.

La trombofilia se define como una tendencia a desarrollar trombosis como consecuencia de factores predisponentes que pueden estar genéticamente determinados o ser adquiridos (Tabla 1).

El rápido avance del conocimiento, durante la última década, acerca de la trombogénesis ha permitido dilucidar nuevos mecanismos que la explican. Así mismo, las investigaciones de laboratorio han permitido identificar la causa de la trombosis en pacientes con una historia de eventos repetidos, además de detectar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo.

El riesgo relativo de trombosis asociado con las anomalías descritas no está bien establecido, pero se ha considerado, en un rango de mayor a menor, el que sigue: la deficiencia de antitrombina, como la más severa, seguida por la deficiencia de proteína C y proteína S, como de severidad intermedia, hasta la resistencia a la proteína C activada, como de menor severidad.⁽⁷⁾

Otras anomalías congénitas, diferentes a las deficiencias de proteínas que participan en las vías anticoagulantes, que pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de tromboembolismo son la disfibrinogenemia congénita, caracterizada por la presencia de un fibrinógeno anormal, y las anomalías congénitas del sistema fibrinolítico.⁽⁷⁾

Entre las condiciones adquiridas asociadas con el tromboembolismo se deben resaltar el síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia. El primero se caracteriza por pruebas positivas para anticoagulante lúpico y para anticuerpos antifosfolípido de fase sólida, además por episodios trombóticos y pérdidas fetales recurrentes. La hiperhomocisteinemia puede ser ocasionada por una deficiencia congénita de las enzimas involucradas en el metabolismo, como también por una pobre ingesta de las vitaminas que actúan como cofactores en este proceso, como el ácido fólico y la vitamina B12. Se ha relacionado la hiperhomocisteinemia con el riesgo trombótico según su nivel de elevación, describiéndose un incremento del riesgo en

un 40% por cada 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento de la homocisteinemia.^(1,4)

Otros estudios han descrito la elevación de factores procoagulantes tales como el XI, VIII, IX y el fibrinógeno asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso.⁽⁴⁾

Con base en la evidencia aportada por los estudios, es imperativo incluir los siguientes marcadores, que pueden ayudar a identificar aquellas condiciones que se asocian con un mayor riesgo de trombosis. Éstos incluyen estudios de deficiencia de antitrombina, de proteína C, de proteína S, la disfibrinogenemia, el síndrome antifosfolípido, la resistencia a la proteína C activada, la hiperprotrombinemia, la hiperhomocisteinemia, y los aumentos en los niveles del factor VIII.⁽¹⁻⁵⁾

RECuento HISTÓRICO

La primera descripción de trombofilia heredada causada por deficiencia de una proteína anticoagulante la realizó Egeberg, en 1965, en un grupo familiar con recurrente trombosis venosa, encontrándose un déficit de antitrombina.⁽⁴⁾

Luego, en 1976, se aisló la proteína C como factor anticoagulante, describiéndose el primer paciente con deficiencia de ésta y trombosis. Posteriormente, en 1984, se reportó en varias familias con trombosis la deficiencia de proteína S.⁽⁴⁾

En 1993, Dahlbach describió tres familias con trombosis venosa asociada con resistencia heredada a la proteína C activada. Después, en 1994, se supo que el defecto genético que involucraba una mutación del factor V, donde hay un cambio del aminoácido arginina por glutamina en la posición 506, denominándose Factor V de Leiden.⁽¹⁻⁵⁾

La elevación de leve a moderada de la homocisteína fue reconocida como un factor de riesgo para trombosis venosa en 1993, atribuible a defectos genéticos o a alteraciones adquiridas.⁽¹⁻⁷⁾

En 1996, Poort describió la mutación en la región 3'-no traducida del gen de la protrombina, que producía un aumento del riesgo de trombosis. La mutación se caracteriza por un cambio del nucleótido guanina por adenina en la posición 20210. Fenotípicamente la mutación se manifiesta en un aumento del 25% de la concentración de protrombina plasmática.⁽⁸⁾

CLASIFICACIÓN

Los pacientes con trombofilia pueden dividirse en dos grupos:

- Pacientes con desórdenes trombóticos *heredados*, donde hay uno o varios defectos específicos en una de las vías anticoagulantes o predominio de las vías protrombóticas.
- Pacientes con desórdenes hipercoagulables *adquiridos*, no determinados genéticamente, y que pueden estar asociados a otros estados mórbidos, medicamentos, cirugía, malignidad, etc (Tabla 1).

Con frecuencia coexisten causas genéticas y adquiridas de hipercoagulabilidad, por lo que es difícil para el clínico decidir a quiénes estudiar para trombofilia heredada, y sobre todo, si habrá impacto sobre el manejo futuro individual y familiar, a corto y largo plazos.^(9,10,11,12)

Son el uso racional de las pruebas diagnósticas, la severidad del defecto, la presencia concomitante de anormalidades adquiridas, la historia clínica de trombosis y la elección del paciente lo que finalmente dirigirá el enfoque terapéutico de los pacientes y grupos familiares afectados.

1. RESISTENCIA HEREDADA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

En mayo de 1994, un defecto genético, que involucraba el reemplazo del nucleótido guanina por adenina en la posición 1691 del exón 10 del gen del factor V, produciendo en la cadena proteica de éste, un cambio del aminoácido arginina por glutamina en la posición 506, se asoció con la resistencia a la Proteína C activada; esta alteración produce una respuesta anticoagulante anormalmente disminuida del plasma de los afectados a la proteína C activada. Es de resaltar que la proteína C activada provee anticoagulación sistémica, disminuyendo la generación de trombina y limitando la extensión de tapones hemostáticos.^(1,13)

El factor V de Leiden es la alteración molecular más comúnmente encontrada en los pacientes con trombosis venosa, con una prevalencia, entre la población general, del 3% y, en pacientes con historia familiar de trombosis, del 45%.⁽¹⁴⁾

Esta variante del factor V Arg506Gln se inactiva diez veces más despacio que el factor V normal, realizándose la hidrólisis en Arg306 en lugar de la normal en Arg506, donde el clivaje es más lento; de ahí que haya una mayor permanencia del factor V en circulación.⁽¹³⁾

La presencia del factor V de Leiden confiere un riesgo moderado de trombosis venosa, pero una combinación de factores de riesgo genéticos y adquiridos se encuentra en un número importante de pacientes.

Otra alteración involucrada en esta mutación es la función de cofactor del factor V, ya que éste aumenta la desactivación del factor VIIIa por la proteína C activada en presencia de proteína S, perdiéndose esta función con dicha variante.

Otras anormalidades detectadas en el Factor V, que impiden su desactivación por la proteína C activada son:

Factor V de Cambridge: hay un cambio del factor V, de arginina a treonina en la posición 306; de ésta manera se afecta el segundo sitio de hidrólisis del factor por la proteína C activada, produciéndose resistencia.⁽¹⁵⁾

Factor V de Hong Kong: hay un reemplazo de arginina por glicina en el residuo 306, sin asociarse a resistencia a la hidrólisis por proteína C activada.⁽¹⁶⁾

Haplotipo HR2 asociado a riesgo trombótico si se presenta con el alelo Gln506.

Tabla 1 Trombofilia Heredada y Adquirida

Heredada	Adquirida
Factor V de Leiden	Anticuerpos Antifosfolípidos
Mutación G20210A gen Protrombina	Hiperhomocisteinemia por déficit de cofactores
Hiperhomocisteinemia por mutaciones de CBS, MS, MTHFR	Cirugía y trauma
Inmovilización prolongada	Terapia reemplazo hormonal
Disfibrinogenemia	Anticonceptivos orales
Deficiencia de Proteína S	Embarazo y puerperio
Deficiencia de Proteína C	Enfermedades mieloproliferativas
Deficiencia de Antitrombina	

(Adaptado con autorización de los autores de las referencias 7 y 11) CBS: Cistatione B-sintetasa; MS: Metionina sintetasa; MTHFR: Metilenotetrahidrofolatoredutasa.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

La mutación está presente en el 3% a 12% de caucásicos, presentándose más comúnmente como trombosis venosa superficial y profunda. Son menos frecuentes en esta alteración, el embolismo pulmonar y la trombosis en sitios inusuales, en comparación con los déficits de antitrombina y de proteína C y S.⁽¹⁾

La mitad de los pacientes presentan evento no provocado idiopático, 20% después de cirugía y 30% en la gestación, y con el consumo de anticonceptivos orales.

Si el paciente es heterocigótico, el riesgo relativo de trombosis venosa es de 4 a 8 veces mayor que el de la población general, siendo el Odds Ratio (OR) para los homocigóticos de 50 a 100 veces, y la mitad de éstos pacientes presentarán episodios trombóticos clínicamente importantes durante sus vidas.⁽¹⁾

Es de resaltar que pueden coexistir múltiples defectos trombofílicos en aproximadamente el 15% de pacientes con trombosis venosa, ya sea adquiridos o heredados, aumentando el riesgo de eventos.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Se pueden realizar tres tipos de pruebas:

- Pruebas de coagulación en plasma, resultando en un TPT corto que se prolonga al agregar proteína C activada purificada.
- Pruebas de resistencia a la proteína C activada, basadas en el factor tisular.
- Pruebas de ADN para polimorfismo del factor V de Leiden, las cuales distinguen a los homocigóticos de los heterocigóticos.

2. POLIMORFISMO PARA LA PROTROMBINA

Defecto reportado en 1996. Poort y colaboradores lo describieron como un polimorfismo en la región 3'-no traducida del gen de la protrombina que produce un reemplazo de guanina por adenina en la posición 20210, aumentando la síntesis y la secreción de la protrombina hepática en un promedio del 132%; de allí que la mayor cantidad sea transformada en trombina por el complejo protrombinasa (FXa, FVa, Ca²⁺ y fosfolípidos de membrana), proceso que finalmente lleva a la formación de fibrina.⁽¹⁷⁾

CLÍNICA

Asociado éste defecto con trombosis venosa en todos los grupos étnicos, en los pacientes con el primer evento tromboembólico venoso se encuentra en un 4% a 8% la mutación, con el OR para trombosis incrementado de 2 a 5 veces.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Los episodios pueden ocurrir en sitios inusuales, particularmente en los senos cerebrales, con eventos arteriales tampoco infrecuentes.

Ciertos grupos de pacientes con trombosis arterial tienen una mayor probabilidad de presentar esta mutación:

El 15% de las mujeres menores 50 años con ECV isquémico documentado, sin otros factores de riesgo como DM, HTA o hiperlipidemia, presentan la mutación.

Pacientes con mayor riesgo de IAM, especialmente los que tienen otros riesgos conocidos como el tabaquismo.

Las mujeres con infarto del cordón espinal agudo, no explicado, que hayan usado anticonceptivos orales o con antecedentes de tabaquismo.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Análisis de DNA con amplificación por PCR de la región pertinente.

3 HIPERHOMOCISTEINEMIA

La hiperhomocisteinemia, ya sea leve o moderada, se relaciona como factor de riesgo tanto para trombosis como para aterosclerosis, atribuible a defectos genéticos ó a condiciones adquiridas.

La severa se denomina homocistinuria. Es rara, y se hereda en forma autosómica recesiva, con defectos en dos enzimas, la cistation B-sintetasa y la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (5,10-MTHFR); clínicamente se presenta con alteraciones neurológicas, eventos cardiovasculares prematuros, ECV y trombosis en cualquier sistema venoso.

ETIOLOGÍA

La homocisteína es un intermediario en el metabolismo de los aminoácidos que contiene sulfuro metionina y cisteína, y participa en varias vías metabólicas.

Para ser metabolizada de homocisteína a metionina intervienen la metionina sintetasa, que depende de la vitamina B12 y la enzima 5-metilenotetrahidrofolato (5-MTH). Estas reacciones son parte de una vía metabólica que recicla tetrahidrofolato y 5-MTH, que involucra la 5-MTHFR.⁽¹⁴⁾

Hay una reacción de transulfuración entre la homocisteína y la serina participando la cistation B-sintetasa y la cistationinasa, ambas dependientes de la vitamina B12.⁽¹⁴⁾

En la hiperhomocisteinemia leve se ha detectado un polimorfismo del gen de la 5-MTHFR, en donde hay una mutación que cambia el nucleótido citosina por timina en la posición 677 del gen de la proteína, llamado MTHFR C677T. En consecuencia ocurre un reemplazo de Ala222 por Val en la proteína, produciendo una variante de la enzima con reducida actividad específica y con termolabilidad incrementada. También la forma leve a moderada se presenta por niveles subóptimos de folato y vitaminas B6 y B12, ya que actúan como cofactores.⁽¹⁴⁾

En la hiperhomocisteinemia severa hay una cistation B-sintetasa defectuosa.

CLÍNICA

Se trata de un defecto asociado principalmente con trombosis venosa, encontrándose en 10% a 25% de pacientes con trombosis venosa recurrente o primaria la homocisteína por encima del percentil 95, entre 17 umol/L y 22 umol/L. Si la homocisteína está elevada, el OR para trombosis venosa es de 2,5 a 3; su asociación con trombosis es mayor en mujeres y en mayores de 50 años, con un OR de 5,5.⁽¹⁸⁾

Al combinarse con otros estados hipercoagulables aumenta el riesgo de trombosis venosa, como se reporta en el Physicians Health Study, donde el OR en hiperhomocisteinemia fue de 3,4, con el factor V de Leiden en 3,6, pero, al sumar ambos defectos, el OR fue de 20. Este defecto se asocia con altas recurrencias de episodios, con una frecuencia del 10% anual en los primeros dos años después de suspender los anticoagulantes orales.⁽¹⁸⁾

ESTUDIO DE LABORATORIO

Se puede medir la homocisteína plasmática por inmunoensayo y por una prueba de carga de metionina. Se toma la muestra en ayunas, se mantiene fría y se centrifuga inmediatamente; la medida individual refleja el promedio de homocisteína para las últimas cuatro semanas.

Las mutaciones de 5-MTHFR y de la cistation B-sintetasa se evalúan con técnicas moleculares basadas en ADN.

4. DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C

El primer caso de déficit severo de esta proteína, con una actividad del 1%, se presentó como una púrpura neonatal fulminante. Típicamente se presenta como un defecto autosómico en donde la proteína C es aproximadamente el 50% del nivel normal funcional en el plasma. Se han detectado más de cincuenta mutaciones del gen de ésta, asociadas con trombosis.^(19,20)

En el individuo heterocigótico hay un leve riesgo de trombosis venosa, mientras los casos homocigóticos, menos de 24, han sido reportados en neonatos con púrpura fulminante.

Se describen 2 tipos de defectos:

Tipo I: Donde hay bajos niveles de la proteína y baja actividad o anticoagulante.

Tipo II: Caracterizado por moléculas disfuncionales circulantes con niveles plasmáticos normales pero con baja actividad anticoagulante.

CLÍNICA

Esta alteración ocurre en 0,2% a 0,4 % de individuos normales y en 4% a 5 % de los casos de trombosis venosa profunda confirmada, con un OR de 6,5 a 8.⁽¹⁹⁾

El promedio del primer evento trombótico ocurre a los 45 años, y los episodios repetidos son comunes, con eventos no provocados en el 60% de los casos. Son más comunes los eventos trombóticos superficiales y profundos, y aunque los eventos arteriales son raros, suelen presentarse como ECV isquémico.⁽¹⁹⁾

Hay que resaltar que los heterocigóticos, al recibir warfarina, presentan el cuadro de necrosis cutánea, con compromiso de grandes áreas centrales como pecho, abdomen y genitales. En estos pacientes, al administrárseles el antagonista de la vitamina K, se induce una disminución de la actividad de la proteína C, de un 50% a niveles menores, por la corta vida de la proteína C in vivo, que es de 4 a 8 horas, produciéndose así un estado hipercoagulable transitorio sobreagregado.^(19,20)

ESTUDIO DE LABORATORIO

Se puede estudiar la actividad de la proteína C con una proteasa derivada del veneno de serpiente, que es altamente específica.

Por medio de inmunoensayos se mide la diferencia entre los defectos de tipos I y II, interpretando los resultados según la edad del paciente, ya que por cada década la proteína aumenta en un 4%.⁽¹⁹⁾ Si el paciente presenta niveles del 55% de lo normal, se hace el diagnóstico considerando valores entre 55% y 70% como límites.

Si el paciente toma warfarina, se harán las pruebas después de dos semanas de ser suspendida, mientras aquél es tratado con heparinas de bajo peso molecular.

5. DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S

El primer caso familiar se reportó en 1984. Desde entonces se han detectado mas de cien mutaciones en el gen.⁽¹⁹⁾

Los defectos se clasifican como:

Tipo I: Reducción paralela de los niveles de actividad del anticoagulante y de su cantidad.

Tipo II: Hay moléculas anormales y concentración normal de la proteína, pero con baja actividad del anticoagulante.

Tipo III: La proteína S libre está baja, con una proteína en rango normal-bajo.

Normalmente, la proteína S se asocia en el plasma con la proteína C4b en un 60%; el 40% restante es la forma libre activa, y su síntesis es principalmente hepática, aunque también ocurre en el endotelio, los testículos y el cerebro.⁽²⁰⁾

La proteína S tiene una actividad anticoagulante independiente de la proteína C activada, y se une directamente a los factores Va, VIIIa, Xa, inhibiéndolos; además, sí disminuye la down regulation de la generación de trombina, produciéndose hipercoagulabilidad.

CLÍNICA

La deficiencia de proteína S se presenta con una frecuencia del 3% en pacientes ambulatorios con trombosis venosa, con una recurrencia del 3,5% anual, y en un 50% los episodios son no provocados.⁽¹⁴⁾

Más comúnmente hay trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, siendo menos frecuente la trombosis venosa en sitios inusuales. Los episodios trombóticos arteriales son menos frecuentes, afectando principalmente a fumadores y pacientes con otros factores de riesgo trombóticos.

Entre las formas adquiridas descritas se encuentran las asociadas a uso de anticonceptivos orales, embarazo (tiempo durante el cual disminuye la proteína S libre en un 20% a 30 % de lo normal), enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico y CID, y las que se presentan después de varicela e infecciones en niños.^(9,11)

Se ha asociado también a otros defectos, como el factor V de Leiden y mutaciones de la protrombina.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Se hacen pruebas de actividad de la proteína S y se mide antígeno para proteína S libre con anticuerpos monoclonales específicos.

6. DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA

La antitrombina es una proteasa plasmática inhibidora, neutralizadora de la trombina por la formación de un complejo irreversible uno a uno, donde la heparina tiene su sitio de unión catalizando la reacción.

Se han detectado hasta el momento más de 250 mutaciones del gen.

Los tipos de defectos se clasifican como:

Tipo I: Defecto cuantitativo y de actividad en ausencia ó presencia de heparina.

Tipo II: Presencia de moléculas disfuncionales con un nivel normal, con defectos en: el sitio activo inhibidor donde se forma el complejo y en el sitio de unión a heparina, donde se media la aceleración dependiente de heparina.

CLÍNICA

Esta alteración tiene una frecuencia del 1% en pacientes ambulatorios menores de 70 años con primer evento de trombosis venosa documentado. El OR para eventos tromboembólicos es de 10-20, con una recurrencia de 12% a 17% en el primer año con defecto tipo I.⁽¹²⁾

Comúnmente se presenta con trombosis venosa de miembros inferiores en individuos jóvenes, con pico en la segunda década de la vida. La trombosis arterial se presenta en un 1%.

Los casos informados con deficiencia severa por niveles de actividad menores al 5% son raros, ocurriendo la muerte en el período fetal. Se han reportado casos homocigóticos para el sitio de unión de la heparina, con severa trombosis venosa y arterial, sin encontrarse casos homocigóticos para el sitio activo de la antitrombina.⁽²¹⁾

Es de resaltar que se pueden hacer diagnósticos erróneos de deficiencia de antitrombina cuando, después de un evento trombótico agudo, se hace tratamiento durante varios días con heparina, ya que se producen niveles bajos de antitrombina reducidos hasta en un 50%.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Entre las condiciones adquiridas de déficit de antitrombina sobresalen las enfermedades hepáticas, la

coagulación intravascular diseminada, y la quimioterapia con asparaginasa, además de los episodios de trombosis aguda.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Primero se hacen pruebas de tamizaje con heparina por inmunoelectroforesis. Si los resultados son anormales, se mide la actividad de antitrombina progresiva, evaluando así su capacidad de neutralizar la trombina.⁽²⁰⁾

También se realizan pruebas de actividad de antitrombina con factor X o con trombina bovina, teniendo como parámetro una concentración normal de antitrombina normal entre 84% y 116% del valor de referencia del laboratorio usado.

Las pruebas para distinguir entre defectos del tipo I o del tipo II se realizan midiendo antígenos contra antitrombina.

7. OTROS DEFECTOS DE COAGULACIÓN

Los niveles elevados de factores de coagulación son un factor de riesgo independiente de trombosis venosa. Entre ellos se han reportado niveles altos de los factores VIII, IX, X y V.

Los niveles elevados del factor VIII se han encontrado asociados a influencia genética, como reactante de fase aguda y en pacientes con trombosis venosa. Los pacientes presentan la mismas características que con los otros defectos; el diagnóstico se hace después de descartar los defectos más comunes, y al medir el factor en sangre y la actividad procoagulante, ambos resultan elevados.⁽¹²⁻¹⁹⁾

8. DISFIBRINOGENEMIA TROMBÓTICA HEREDITARIA

Las disfibrinogenemias son causas raras de trombosis, con reportes iniciales desde 1960, habiéndose descrito hasta ahora más de cincuenta mutaciones del fibrinógeno. El compromiso está caracterizado por un defecto cualitativo de la molécula de fibrinógeno, debido a una mutación genética de una de las cadenas polipeptídicas del fibrinógeno.⁽²²⁾

Clínicamente, los afectados pueden estar asintomáticos o presentar hemorragia o episodios trombóticos.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA

La sospecha clínica de un estado hipercoagulable obliga al médico tratante a iniciar el estudio de los defectos más frecuentes. Sugieren la presencia de trombofilia heredada las siguientes características:⁽¹¹⁻²⁰⁾

- a) Trombosis en menores 45 años,
- b) Historia familiar de trombosis,
- c) Trombosis en sitios inusuales
- d) Recurrente trombosis con o sin factores precipitantes,
- e) Episodios trombóticos durante terapia anticoagulante,
- f) Resistencia a la heparina,
- g) Necrosis de piel inducida por warfarina,
- h) Evento trombótico amenazante para la vida,
- i) Historia de múltiples abortos o partos prematuros.

En más del 50% de pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda se tendrán pruebas de laboratorio con resultados anormales, sugiriendo un defecto trombofílico de base.

En dicha evaluación paraclínica inicial de los pacientes con tromboembolismo venoso se deben incluir: prueba de resistencia a la proteína C activada, seguida de mutación del factor V de Leiden; análisis de la mutación del gen protrombina, concentración de homocisteína en plasma, actividad de proteína C por prueba de coagulación, actividad de proteína S o antígeno de proteína S libre, actividad de antitrombina, test de actividad de factor VIII, concentración de fibrinógeno y, si hay sospecha de trombofilia adquirida, solicitar anticuerpos antifosfolípido.^(11,12)

Si el cuadro clínico ha ocurrido en lechos arteriales, se debe solicitar: anticuerpos antifosfolípido, homocisteína, estudio disfibrinogenemia, concentración lipoproteína A y enfermedades linfoproliferativas.

Si el paciente presentó enfermedad coronaria prematura ó evento cerebrovascular, se deben considerar Factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina y alteraciones en la proteína S.⁽²⁰⁾

¿POR QUÉ LA EVALUACIÓN DE LABORATORIO?

La evaluación paraclínica se realiza si hay impacto de los resultados sobre el cuidado clínico del paciente o de su familia, del tipo:

Cambio de duración o intensidad del tratamiento anticoagulante oral,

Administración específica de la terapia (concentrados de antitrombina, vitaminas para homocisteína), Profilaxis más intensa en situaciones de alto riesgo como cirugías, inmovilización, enfermedad aguda, Mejor aproximación para estimar el riesgo futuro de trombosis en ciertas situaciones clínicas como el embarazo,

Para asesoría de mujeres en riesgo por embarazo, anticoncepción oral, terapia de reemplazo hormonal, Para el estudio de los miembros familiares, riesgo de trombosis.

¿CUÁNDO REALIZAR LOS EXÁMENES?

La evaluación de laboratorio se debe realizar después de completar el curso de anticoagulación oral: así se evitan los efectos confusores de la trombosis aguda, de la heparina y de la warfarina. Para esto se debe suspender el anticoagulante oral, pero si el paciente está en alto riesgo de tromboembolismo recurrente, no se debe hacerlo o manejarlo con heparina o con heparinas de bajo peso molecular por dos semanas antes del examen, ya que sólo se necesita dicha suspensión para evaluar las proteínas C y S.

En casos de alto riesgo de eventos trombóticos se pueden medir proteínas C y S comparando sus niveles de antígeno relativo con otros factores de coagulación dependientes de vitamina K o con pruebas de familiares.

MANEJO DEL PACIENTE CON TROMBOFILIA

En el manejo del paciente con trombofilia que presenta un evento trombótico venoso o un tromboembolismo pulmonar se inicia el manejo agudo estándar, con heparina o heparinas de bajo peso molecular, manteniendo la terapia con warfarina, con un INR de entre 2 y 3.⁽²¹⁾

El gran interrogante se plantea con respecto a la duración a largo plazo de la anticoagulación. Ante éste cuestionamiento, que es el más difícil de resolver, se han estratificado dichos pacientes en categorías de riesgo, permitiendo una evaluación más objetiva (Tabla 2).

Para ampliar el perfil de riesgo expuesto en la Tabla 2, en los afectados por los defectos protrombóticos es más probable la trombosis recurrente si se presentan factores como un alto OR de trombosis con el defecto detectado (Tabla 3), historia familiar de trombosis, factores de riesgo múltiples heredados y adquiridos y factores de riesgo permanentes más que temporales.

En la evaluación del paciente se debe considerar el riesgo individual futuro de trombosis y estimar el riesgo de hemorragia mayor futura y las preferencias del paciente, manteniendo la anticoagulación a largo plazo si el defecto trombofílico de base más el riesgo de trombosis sobrepasan el riesgo de sangrado.

En los individuos que, por estudio familiar ó por otras circunstancias, se encuentra un defecto heredado sin evento trombótico previo, el manejo se limita a las medidas profilácticas en situaciones de riesgo, siendo éstas muy efectivas, ya que aproximadamente el 50% de los episodios trombóticos en trombofilia heredada son precipitados por un factor desencadenante conocido y, por ende, evitable.

Tabla 2. Estratificación de riesgo y manejo de pacientes con trombofilia *

Grado de Riesgo	Tratamiento
Riesgo Alto	
Dos o más eventos espontáneos.	Anticoagulación indefinida.
Un evento espontáneo amenazante para la vida: TEP, trombosis cerebral, mesentérica, portal.	
Un evento espontáneo asociado con síndrome antifosfolípido, deficiencia de antitrombina o más de un defecto genético.	
Riesgo Moderado	
Un evento con desencadenante. Asintomático.	Intensa profilaxis en situaciones de riesgo.

* Adaptado con autorización de la referencia 21; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Tabla 3. Odds Ratios para trombofilias heredadas *

Defecto heredado	OR
Factor V de Leiden: homocigótico	50-100
Factor V de Leiden: heterocigótico	3,6
FVL más hiperhomocisteinemia	20
Deficiencia de antitrombina	10-20
Deficiencia de proteína C	6,5-8
Hiperhomocisteinemia	2,5-3

* Adaptado con autorización de la referencia 1; FVL: factor V de Leiden.

CONCLUSIÓN

La relevancia clínica de este tópico se ha incrementado con la nueva evidencia de genes mutantes que aumentan la susceptibilidad a la trombosis, permitiendo entender el fenómeno como un trastorno poligénico en el que la interacción con alteraciones adquiridas, ya sean transitorias como también permanentes, aumenta la frecuencia de los episodios.

A medida que el avance de la genética y el de la biología molecular amplíen nuestro conocimiento sobre el delicado equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes plasmáticos, se ampliará la comprensión del clínico de los fenómenos trombóticos, permitiéndole una más efectiva intervención tanto preventiva como terapéutica.

REFERENCIAS

1. Goodnight S, Griffin J. Hereditary Thrombophilia. In: Williams Hematology. 6th edition. 2001. chapter 127.p.1697-1714.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannuccio P. Inherited thrombophilia: patogénesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87(9):3531-3544.
3. Rodgers G. Trombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe Hematology, 10th edition. 1999.p.1781-1818.
4. Bertina M. Hypercoagulable states. *Sem Hematol* 1997;34(3):167-261.
5. Carvalho A. Hemostasis and thrombosis. *Hematol Pathophysiol* 1998;3:161-244.
6. Ellis N. Coagulation Disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998;12(6):1141-1166.
7. Tripodi A, Mannuccio P. Laboratory investigation of thrombophylia. *Clin Chem* 2001;47(9):1597-1606.
8. Poort SR, Rosendaal FR. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and a increase in venous trombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
9. Cushman M. Hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Am Soc Hematol* 1999;2:236-242.
10. Green D, Mannuccio P. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *Blood* 2001;98(1):20-21.
11. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222-1231.
12. Whiteman T, Hassouna H. Hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000; 14(2):22-34.
13. Bertina R, Koeleman B, Rosendaal F. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:14-15.
14. Bertina R. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:92-103.
15. Franco R, Elion J. The prevalence of factor V Arg306-Thr and factor V Arg306-Gly mutations in diferente human populations. *Throm Haemost* 1999;81:312-16.
16. Hashimoto S, Tagawa S. A Thai patient with the mutation of Arg306 of FV gene identical to the Hong Kong but not to the Cambridge type. *Thromb Haemost* 1999; 82:1553-1554.
17. Poort S, Bertina R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous trombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
18. Ridker PM. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1977.
19. Schwarz HP, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297.
20. Cushman M. Hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Am Soc Hematol* 1999:236-242.
21. Bauer K. The hypercoagulable state: evaluation and management. *Am Socy Hematol* 1991:231-235.