

VASCULAR PERIFERICO

Síndrome Trombófilico

(Revisión Bibliográfica)

Esteban Soto Herrera *

S U M M A R Y

Thrombophilia is referred to the predisposition to thromboembolic events and is caused by inherited and acquired factors.

Our understanding of heritable thrombophilia has improved tremendously over the past several years. With the discovery of activated protein C resistance and the prothrombin gene mutation, an inherited abnormality can now be determined in many patients with deep vein thrombosis. Genetic abnormalities are best considered risk factors for DVT rather than causes of it, and they act in concert with other genetic and circumstantial factors.

Correspondencia

Dr. Esteban Soto Herrera.
soto_esteban@yahoo.com
Apartado
1959-3000 Heredia Costa Rica.

I N T R O D U C C I O N

Tradicionalmente el síndrome trombófilico ha sido utilizado para referirse principalmente a defectos hereditarios poco comunes asociados a una coagulación acelerada, especialmente en el sistema venoso. (1)

Hace más de 150 años, Virchow identificó la hipercoagulabilidad como un factor predisponente para la trombosis, (2) así mismo las deficiencias hereditarias de los anticoagulantes endógenos: proteína C, proteína S y antitrombina han sido reconocidos durante décadas, no obstante, son muy poco comunes, incluso en los pacientes con trombosis familiares. (3) Aún antes del año 1993 una causa hereditaria de ST era detectada en

solo un pequeño porcentaje de pacientes presentando fenómenos tromboembólicos. (2) Sin embargo, en los últimos años, se ha logrado un enorme progreso en el entendimiento de la heterogeneidad del riesgo de trombosis en la población general y en la habilidad de identificar un factor hereditario predisponente específico en este tipo de pacientes. Este artículo pretende hacer una revisión de las causas más frecuentes de ST, especialmente de origen primario y cómo proceder al abordar un paciente en quien se sospecha dicha patología.

Las trombofilias hereditarias:

La trombofilia genética es un trastorno complejo o multifactorial. Diversas mutaciones en distintos genes o distintas mutaciones en un

* Médico y Cirujano, Universidad de Costa Rica ..

Abreviaturas:

ST : Síndrome trombófilico

TVP: Trombosis venosa profunda

PCA: Proteína C activada

mismo gen pueden resultar en un cuadro clínico similar; siendo la consecuencia clínica más común, la TVP de miembros inferiores. (3) A pesar del gran número de trastornos congénitos que se han asociado con el ST, hay un número limitado de ellos en los cuales existe una adecuada evidencia epidemiológica, bioquímica y genética que sustenta dicha asociación. Esta lista incluye al factor V de Leiden, los niveles elevados de protrombina, las deficiencias de; proteína C, de proteína S y de antitrombina y los hiperhomocisteinemia. (8) Los desordenes hereditarios son asociados comúnmente a trombosis que ocurren a edades relativamente tempranas.

Las trombofilias hereditarias generalmente se presentan como un episodio inicial de TVP frecuentemente antes de los 50 años, el riesgo de trombosis varía entre los distintos trastornos, además existe fuerte evidencia de una interacción sinérgica entre estos mismos. (8)

Mutación del factor V de Leiden

La proteína C es una proteína endógena con efecto anticoagulante, en su forma activa, (PAC) esta se adhiere e inactiva las formas activadas de los factores V y VIII. En 1993 se descubrió que algunos pacientes que cursaban con hipercoagulabilidad clínica eran resistentes a la PCA y este fenotipo parecía heredarse en forma autosómica dominante, el defecto molecular de esta resistencia pronto fue identificado por investigadores de Leiden, en los Países Bajos, como una mutación puntual en el gen del factor V. (4,6)

El análisis de ADN reveló una sustitución de m-ginina por glutamina en la posición 506, dando como resultado un cambio en el sitio reconocido por PCA para unirse e inactivar el factor Y. (6,7) La prevalencia de dicho factor varía ampliamente dentro de distintos grupos étnicos, aproximadamente el 5% de los caucásicos son portadores. (4,7) Dicha mutación se ha detectado en 20% de pacientes no seleccionados con TVP y en 40% a 60% de pacientes seleccionados referidos a centros de coagulación para ser evaluados. (4) Estudios clínicos indican que la mutación esta asociada a un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso primario y recurrente, de trombosis venosa en embarazo y de trombosis en presencia de otra anomalía genética o adquirida de la coagulación. (6)

Mutación 20210A de la Protrombina

La protrombina es la molécula precursora de la trombina, la cual a su vez activa los factores V y VIII Y convierte el fibrinogeno a fibrina. En 1996 se identificó un cambio del nucleótido glutamina por arginina en la posición 20210, las personas con dicho alelo cursan con niveles significativamente mayores de protrombina plasmática. (4,7). Este gen es uno de los factores genéticos más prevalentes asociados con TY. Oscilando entre 5% y 6% de los pacientes con TV, además las personas heterocigotos para este alelo tienen un riesgo aumentado de trombosis 2 a 5 veces mayor que sujetos control.

Deficiencias de proteínas e, s y antitrombina

Las deficiencias de estos

anticoagulantes endógenos fueron las primeras causas genéticas descritas de ST. Por mucho tiempo, estas deficiencias fueron las únicas causas conocidas de trombosis hereditaria, abarcando solo una escasa cantidad de la totalidad de los fenómenos tromboembólicos. Aún en grupos seleccionados de pacientes con TEP recurrente, a edades tempranas y con historia familiar de trombosis, menos de un tercio tendrá alguna deficiencia de cualquiera de estas proteínas. (4) En contraste con la resistencia PCA y la protrombina 20210, los cuales, son trastornos monogénicos, la deficiencia de cualquiera de ellas podría ser causada por diferentes números de mutaciones, resultando en deficiencia cuantitativa o funcionales. La proteína C es activa por la trombina al unirse con la trombomodulina, esta PCA a su vez inactiva los factores V y VIII como se mencionó anteriormente. (5,9) La proteína S actúa como cofactor de la proteína C formando un complejo PCA-proteína S aumentando aun más la inactivación de los factores. (4,5) Por otro lado, la antitrombina es un inhibidor primario de la trombina y otros procoagulantes que son importantes en la formación de la fibrina (factores Xa, IX a, XIa, XIIa), (4) su deficiencia trae como consecuencia un aumento en el nivel de actividad de la trombina y un aumento en la conversión de fibrinógeno a fibrina. (3)

Hiperhomocisteinemia

Los niveles elevados de homocisteína han mostrado incrementar la formación de trombina por medio de distintos mecanismos, estimulando la actividad de los factores XII y V, e inhibiendo la

expresión de trombomodulina y la activación de la PC entre otros. (5) La hiperhomocisteinemia puede ser causada tanto por anomalías en el metabolismo de la homocisteína determinadas tanto genética como nutricionalmente. (4)

Las anomalías genéticas más frecuentes involucran principalmente, defectos en 2 enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína.

(metilentetrahidrofolato reductasa y la cistationin beta sintasa) (4,5) Dentro de las anomalías nutricionales más frecuentes se encuentran la deficiencia de vitaminas involucradas también, en el metabolismo de la homocisteína. (B6, B12 Y folato). (4)

Trombofilias adquiridas

Además de los estados protrombóticos hereditarios mencionados, una gran variedad de condiciones adquiridas pueden incrementar el riesgo de un individuo a sufrir una trombosis. (5) Cuadro I Es importante tomar en cuenta que la presencia de uno o más estados hipercoagulables, ya sean hereditarios o adquiridos, aumentará significativamente el riesgo de trombosis, como la presencia de FVL en pacientes embarazadas o el uso de gestágenos orales en pacientes portadoras del gen mutado de la protrombina; por mencionar algunos ejemplos. (5)

Abordaje diagnóstico

Los parámetros clínicos que deben considerarse a la hora de tomar la decisión de estudiar un paciente por trombofilia deben ser basados fundamentalmente en los hallazgos

**Cuadro I.
Causa adquiridas de ST**

Malignidad
Síndrome antifosfolípidos
Síndrome nefrótico
Lupus eritematoso sistémico
Embarazo y postparto
Enf Inflamatoria intestinal
Trauma
Cirugía
Viajes
Obesidad
Hipertensión
Tabaquismo
Fármacos

obtenidos de la historia clínica y el examen físico. (2,5)

Como información importante se debe tomar en cuenta la edad del paciente al momento del evento trombótico, la etnia, la presentación clínica, la presencia de eventos previos y de factores de riesgo adquiridos. Se debe tamizar en busca de patologías como el cáncer y tabaquismo; en el caso de pacientes femeninas es importante el uso de gestágenos orales, los embarazos y abortos y

la terapia de reemplazo hormonal. Así mismo una historia familiar detallada y dirigida es esencial. (5) Se debe realizar un examen físico completo haciendo énfasis en la examinación cardiovascular, pulmonar y abdominal; así como los hallazgos en extremidades como signos de estasis venosa, úlceras de piel y livedo reticularis. (5) En todo paciente se debe realizar la batería de exámenes de laboratorio rutinaria antes de iniciar la terapia con el fin de establecer valores basales. Estos exámenes, a su vez pueden proveer ciertas claves concernientes a posibles trastornos trombofilicos adquiridos. (5) Varias organizaciones e investigadores han presentado distintas guías con respecto a cuales pacientes se les debe realizar una evaluación de laboratorio más extensa de la usual, y que tipo de exámenes se sugieren en los casos que se sospecha un Sr. (3) Cuadro II

Cuadro II. Recomendaciones para realizar exámenes especiales

Pacientes a considerar	Exámenes a considerar
Menores de 50 años con TVP	Protrombina G20120A
TVP ideopática a cualquier edad fuerte historia familiar de trombosis	Mutación FVL
TV en sitios inusuales	Niveles de proteína C
TV recurrentes	Niveles de proteína S
TV que comprometa la vida familiar de pacientes con trombofilias	Niveles de antitrombina
Embarazos adversos recurrentes	Niveles de homocisteína
Abortos	Tiempo de protrombina *
	Tiempo parcial de Tromboplastina*
	Anticuaagulante lúpico*
	Anticuerpos anticardioplasma*

* tests para trombofilias no genéticas

Manejo

Con respecto al manejo, generalmente no se recomienda el uso de terapia anticoagulante a largo plazo en pacientes asintomáticos con trombofilia hereditaria identificados a través de estudios familiares, sin embargo deberían recibir consejería acerca de su diagnóstico, la necesidad de profilaxis durante situaciones de alto riesgo, y síntomas que requieran atención médica inmediata. (2)

El tratamiento para los ST genéticos puede dividirse en dos categorías: profilaxis y terapia. La profilaxis puede ir desde el evitar viajes prolongados en autos o aviones sin descanso hasta el uso de heparina de bajo peso molecular. Existen muy pocos estudios prospectivos de largo plazo con respecto al uso de terapia anticoagulante y las guías de tratamiento se basan mayormente en la opinión de los expertos. (8) Ya que no existen estudios controlados que hayan evaluado la duración de la terapia en pacientes con ST hereditario, el tratamiento debe ser individualizado en cada paciente. (2)

RESUMEN

El término trombofilia se refiere a una predisposición a fenómenos tromboembólicos y es causada por factores hereditarios y adquiridos. Nuestro entendimiento sobre la trombofilia hereditaria ha mejorado tremendamente en los últimos años. Con el descubrimiento de la resistencia a proteína C activada y la mutación en el gen de la protrombina, actualmente, se puede determinar una anomalía hereditaria en muchos pacientes con trombosis venosa profunda. Los trastornos genéticos deben ser mejor considerados como factores de riesgo de TVP más que causas propiamente dichas, y se deben tener en cuenta que actúan en comunión con otros factores genéticos y circunstanciales.

BIBLIOGRAFIA

1. Barger A. Evaluation of hypercoagulable state. *Postgraduate Medicine*. 2000; 108; 61-2.
2. Bauer K. The Thrombophilias; Well-

Defined Risk Factors with Uncertain Therapeutic Implications. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 367-372.

3. Feero G. Genetic Thrombophilia. *Prim Care Clin Office Pract* 2004; 31: 396-400

4. Murin S. Hereditary Thrombophilia and Venous Thromboembolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 158: 1370-4.

5. Perry S. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24: 153-5, 163-5

6. Price D. Factor V Leiden Mutation and the Risks for Thromboembolic Disease: A Clinical Perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895,898.

7. Sykes F. Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. *J Clin Pathol* 2000; 53: 300.

8. Tripodi A. Comprehensive hypercoagulable state testing is indicated in patients with a first idiopathic deep venous thrombosis. *Medical Clinics of North America* 2003; 1239-41

9. Tripodi A. Laboratory Investigation of Thrombophilia. *Clinical Chemistry* 2001; 47:1597-9