

HEMATOLOGÍA

TROMBOFILIA EXPERTOS DE VALIDACIÓN INTERNA (Autores)

Dr. Cs. Wilfredo Torres Yribar

Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico y Hematología, Doctor en Ciencias. Profesor Titular.

Dra Maiyurik Gómez León

Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Hematología.

Dra Tania Isabel Carballo Treto

Especialista en I Grado en Hematología. Asistente.

EXPERTOS DE VALIDACIÓN EXTERNA

Dr. C. Héctor Rodríguez Silva

Especialista en II Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular, Profesor Consultante del Servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

MSc. Dra. Kali Cepero Llauger

Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Hematología. Máster en Urgencias Médicas. Instructor del Servicio de Hematología del Hospital [REDACTED]. La Habana. Cuba.

Dra. Lonia Vasconcelos [REDACTED]

Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Hematología. Docene [REDACTED]? Del Servicio de Hematología del Hospital [REDACTED]. La Habana. Cuba.

Servicio de Hematología

torres@infomed.sld.cu

Teléfono: 876-1760

Actualización: Marzo 2012

DEFINICIÓN

Trombofilia es una especial tendencia del individuo a desarrollar trombosis hereditaria o adquirida (Shannon, 2004; Nicocolaides, 2005; Dahlback, 2008). Es un estado ocasionado por variaciones genéticas, únicas o múltiples (mutaciones/polimorfismos) que afectan el sistema hemostático favoreciendo la aparición, persistencia, recurrencia o extensión de la enfermedad tromboembólica venosa y, con menos frecuencia, trombosis arterial (Nicocolaides, 2005; Dahlback, 2008).

CLASIFICACIÓN

- **Trombofilias Hereditarias:** El trastorno clínico parece tener una base genética, es un estado de hipercoagulabilidad primario (Bauer KA, 1998; Rao AK, 1998)

- ✓ Déficit de AT-III
- ✓ Déficit de Proteína-C (PC)
- ✓ Déficit de Proteína-S (PS)
- ✓ Mutación del factor V Leiden
- ✓ Variante alélica del gen de la Protrombina G 20210 A
- ✓ Disfibrinogenemia
- ✓ Variante homocigota de la MTHFR C677T
- ✓ Niveles elevados de factor VIII
- ***Trombofilia Adquirida:*** Constituida por estados de hipercoagulabilidad asociada a circunstancias clínico-patológicas que condicionan un mayor riesgo trombótico en el individuo (Bauer KA, 1998)
 - ✓ Anticuerpos antifosfolípido.
 - ✓ Anticoagulante Lúpico.
 - ✓ Hiperhomocisteinemia.
 - ✓ Niveles elevados de factor VIII.
 - ✓ Síndromes mieloproliferativos.
 - ✓ Neoplasias.

Factores de riesgo trombótico no modificables:

- ✓ Edad avanzada.
- ✓ Antecedentes personales o familiares de trombosis.
- ✓ Insuficiencia venosa crónica.
- ✓ Neoplasias.
- ✓ Trombofilia congénita.

Factores de riesgo trombótico modificables o transitorios:

- ✓ Traumatismos.
- ✓ Infecciones.
- ✓ Intervenciones quirúrgicas.
- ✓ Embarazo y puerperio.
- ✓ Obesidad.
- ✓ Estrogenoterapia.
- ✓ Inmovilización o reposo prolongado.

ESTUDIOS BÁSICOS O CONFIRMATORIOS, O AMBOS

Los criterios de inclusión de un paciente para estudio de trombofilia son

- Trombosis venosa o arterial antes de los 50 años de edad.
- Trombosis sin causa aparente a cualquier edad.
- Trombosis o tromboflebitis recurrente a cualquier edad.
- Trombosis venosa en sitios no usuales como cerebral, mesentérica, portal, venas hepáticas, renal, intestino y ojo.
- Historia familiar de trombosis.
- Trombosis secundaria a embarazo, anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo.
- Pérdida fetal recurrente y otros trastornos del embarazo como preeclampsia.
- Necrosis de la piel, particularmente con cumarínicos

Estudio de la trombofilia

- Se debe estudiar un paciente con trombofilia 2 meses después del evento agudo (Lozano, 2009).
- En ocasiones se requiere que se suspenda la anticoagulación o los antiagregantes plaquetarios (Fernández, 2009) (ver algoritmo diagnóstico anexo1).
- Es necesario el estudio para decisiones terapéuticas, tiempo e intensidad del tratamiento (prevención secundaria), y para diagnosticar familiares asintomáticos (prevención primaria) y evitar un primer episodio de trombosis en situaciones de riesgo como embarazo, inmovilización entre otras (Lozano, 2009)
- Estudios de genética: Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden) y Protrombina G20210A, que son las alteraciones moleculares más frecuentes respectivamente.
- Coagulograma completo.
- Dosificación de fibrinógeno: Existe una asociación definitiva entre fibrinógeno y aterotrombogénesis (Kamath S, 2003).
- Dímero D (DD): El DD procede de la degradación de la fibrina polimerizada, por lo que constituye un marcador de especial interés en situaciones clínicas asociadas con trombosis (Adam, 2009).

- Hiperagregación plaquetaria: Estudio para descartar el síndrome de las plaquetas pegajosas que se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad y trombosis arteriales fundamentalmente. Se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y está caracterizado por un incremento anormal de la agregación de las plaquetas con difosfato de adenosina (ADP) (Tipo III), epinefrina (Tipo II) o ambas (tipo I). Este estudio debe realizarse sin que el paciente haya ingerido en los últimos 15 días, fármacos que inhiban la agregación plaquetaria para evitar falsos negativos. Para corroborar el diagnóstico se debe repetir el estudio en más de una oportunidad (3 veces como mínimo) con resultados similares. (Castillo, 2011).
- Dosificación de Antitrombina III (AT), proteína C (PC), proteína S (PS): Anticoagulantes naturales.
- Anticuerpo anticardiolipina o Anticoagulante Lúpico, o ambos, para el diagnóstico del Síndrome antifosfolipídico (SAF) . El estudio debe dar positivo en al menos dos ocasiones separadas más de 12 semanas. (Forastiero R, 2010)

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento va a depender del lugar donde ocurre la trombosis (Lozano, 2009) y si es una mujer gestante o no, por lo que todos los pacientes deben ser seguidos por los médicos de asistencia que manejan la fase aguda del evento (ver anexo 2).

Terapéutica Inicial

- Una vez realizado el diagnóstico de trombosis, los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y prevenir la embolización y la recurrencia. El tratamiento de la fase aguda no varía en gran manera con el resto de los pacientes sin trombofilia.
- Se debe iniciar con **heparina no fraccionada** (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), **simultáneamente** o seguido de un anticoagulante oral (cumarínicos).
 - **La HNF** se utiliza cuando se necesita un efecto anticoagulante rápido. Puede presentarse como sal sódica para uso intravenoso (IV) y cálcica para uso subcutáneo (SC). (Bb 25000 UI/5 mL= 5000 UI/mL= 50 mg/mL)

Dosis:

- ✓ En la **profilaxis** de la enfermedad tromboembólica se debe administrar 5000 UI cada 12 horas SC.
- ✓ Para el tratamiento de la enfermedad se recomienda la vía IV de forma intermitente o en infusión continúa mediante bomba preferiblemente a la dosis de 18 UI/kg/hora precedida de un bolo de 80 UI/kg. Se debe alcanzar niveles de Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TPTa) entre 1.5 y 2.5 veces la relación entre los valores del paciente y la del control (Trejo, 2004)
- **Las HBPM** se utilizan fundamentalmente en la profilaxis por vía SC y la dosis dependerá del tipo específico por ejemplo:

HBPM	Vía subcutánea
<i>Dalteparina</i> (Fragmin/Boxol)	100 U/kg/12 horas
<i>Enoxaparina</i> (Clexane)	100 U/kg/12 horas
<i>Nadroparina</i> (Fraxiparina)	90 U/kg/12 horas
<i>Tinzaparina</i> (Innohep)	175 U/kg/24 Horas

- Los **anticoagulantes orales** (el más usado, **la warfarina**) se deben iniciar simultáneamente o 24 horas después de la heparina a dosis bajas hasta lograr la dosis de mantenimiento con un intervalo de INR entre 2,0 y 3,0 a excepción del SAF y las válvulas cardíacas protésicas mecánicas que requieren un INR de 2,5 a 3,5. El primer control se hará a las 48 horas de iniciado el tratamiento y luego cada 3 días hasta lograr el INR deseado. Después se seguirá al paciente cada 3 ó 4 semanas. La terapéutica anticoagulante oral precisa un control analítico muy cuidadoso dada a la gran variabilidad individual en la respuesta y porque es muy estrecho el margen entre dosis ineficaz, adecuada y excesiva (Trejo, 2004)

Duración del tratamiento

- La duración del tratamiento anticoagulante dependerá de la historia trombótica del paciente (Fernández, 2009), balance riesgo recurrencia/riesgo hemorrágico y

las dudas sobre el efecto de cualquier defecto trombofílico especialmente déficit de antitrombina y defectos combinados(Lozano, 2009).

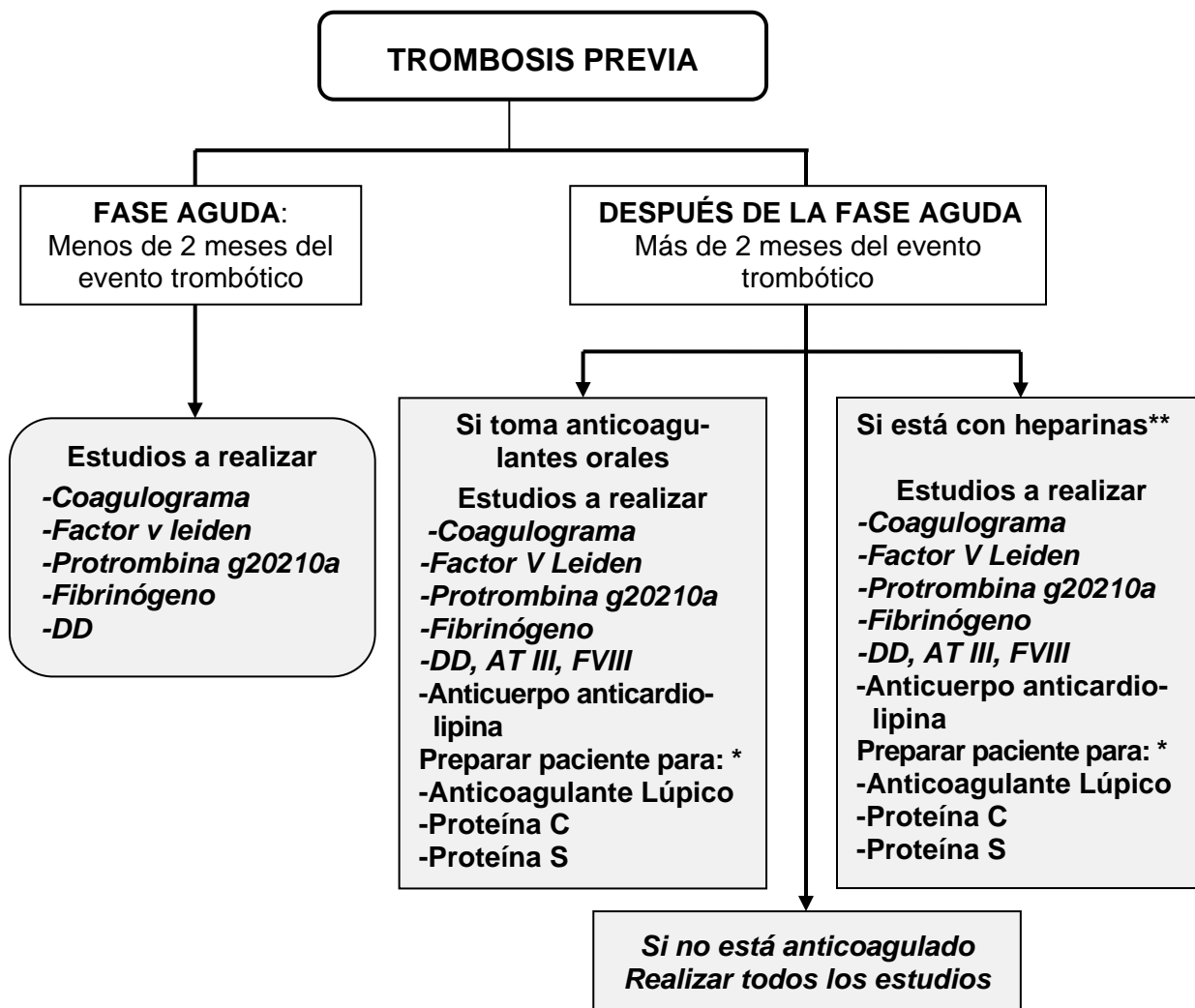
- Los pacientes asintomáticos diagnosticados en un estudio familiar, no se anticoagularán, sólo en situaciones de riesgo. Si el episodio trombótico es de causa conocida y luego asintomático, el tratamiento anticoagulante durará de 3 a 6 meses mientras que en pacientes con más de un episodio, sobre todo si son espontáneos, déficit de antitrombina III (Corral, 2007), SAF (Cohen, 2010; Prandini, 2011) y en la combinación de diversos factores, la anticoagulación puede ser indefinida (Prandini, 2011).

En la actualidad se estudian nuevos anticoagulantes orales pero aún está por definir su utilidad en la prevención secundaria de enfermedad tromboémbolica (Garcia, 2010). Los más conocidos son los inhibidores directo de la trombina (**Dabigatran**) y los inhibidores directo del factor X activado (**Rivaroxaban**). Tienen un inicio de acción rápida, vida media superior y no requieren monitorización habitual (Lozano, 2010).

Actuación en pacientes en tratamientos con cumarínicos o antiagregantes que van a ser intervenidos:

- ***Cumarínicos (warfarina u otro cumarínico)***
 - ✓ Una semana antes de la intervención, suspender el tratamiento con cumarínicos, e iniciar tratamiento con HBPM a dosis profilácticas.
 - ✓ El día +5 del posoperatorio, reanudar tratamiento con cumarínicos a la misma dosis que tomaba previamente a la intervención.
 - ✓ El día +7 del posoperatorio, se realiza el primer control del tratamiento cumarínico.
 - ✓ El día +8 del posoperatorio suspender tratamiento con HBPM
- ***Antiagregantes***
 - ✓ Suspender tratamiento antiagregante una semana antes.
 - ✓ A las 24 horas de suspendido el antiagregante iniciar HBPM a dosis profilácticas.
 - ✓ Mantener esta dosis hasta el día +12 del posoperatorio o hasta deambulación completa si no lo hace el duodécimo día.
 - ✓ A continuación reanudar tratamiento antiagregante, a dosis previa, si clínicamente se considera oportuno.

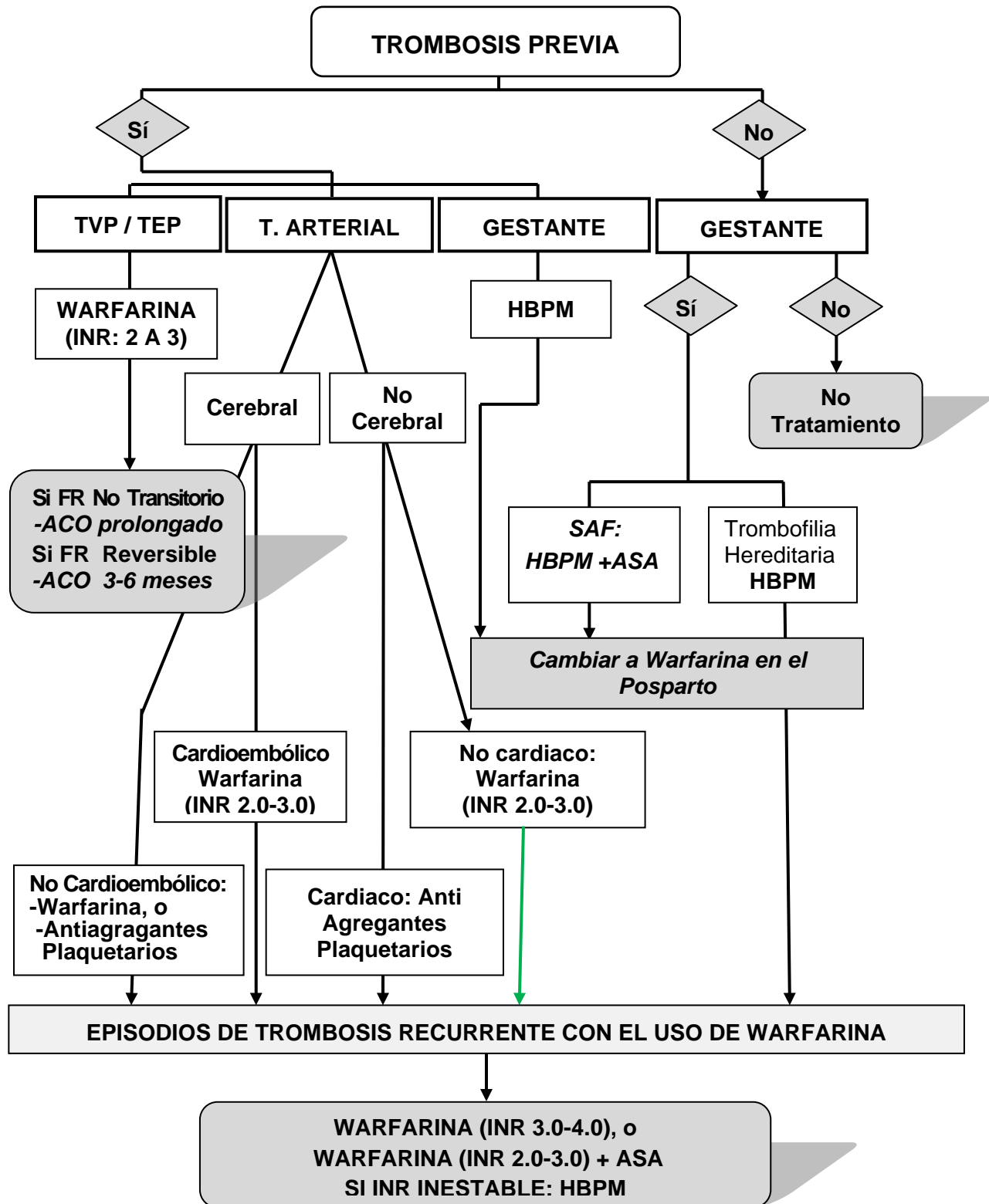
ANEXO 1: ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LAS TROMBOFILIAS



*se sustituirá la warfarina por hbpm y esta se suspenderá 24 h antes de realizar el estudio para luego de estos reiniciarla inmediatamente y sustituirla por aco.

** Se debe suspender para la hnf 12hrs antes del estudio y para las hbpm 24hrs antes del estudio para luego reiniciar inmediatamente del mismo

ANEXO 2: ALGORITMO TERAPEÚTICO EN LAS TROMBOFILIAS



BIBLIOGRAFÍA

- Adam SS, Key NS, Greenberg CS (2009): D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*; 113: 2878-2887.
- Bauer KA, Goodnigt SH et al (1998): Hypercoagulable states. Translation of risk factors to clinical practice. Amer. Society Of Hematology. Education program book. *Hematology*; 255-73
- Castillo D, Rodríguez L (2011): El síndrome de las plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*; 27 (3):382-388.
- Cohen D, Breger SP, Steup-Beekman GM et al (2010): Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*; 340:254.
- Corral J, Rivera J, Guerrero JA, Miñano A, Alberca I, Hernández-Espinosa D, et al (2007). Latent and polymeric antithrombin: clearance and potential thrombotic risk. *Exp Biol Med (Maywood)*; 232:219-26.
- Dahlback B (2008): Advances in understanding pathologist mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*; 112:19-27
- Fernández E, Vecino G, Torre W, Pérez J (2009): Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes Trombofílicos anti coagulados por vía oral. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital, Zaragoza, España.
- Forastiero R (2010): Resumen de la charla dada en el Simposio “Avances en Trombosis” Conjunto CLAHTMLTD en el 21th International Thrombosis Congress en Milán, Italia.
- García LF, Ruiz F (2010): Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. *Med int Mex*; 26(4):383-389.
- Kamath S, Lip GY(2003): Fibrinogen: Biochemistry, Epidemiology and Determinants. *QJM* 96:711-729.
- Lozano F, Bellmunt S, Pérez Segura P, Martínez E, Romera A (2009): Trombosis venosa. Actualización de su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Anales de Patología Vascular* 3(1):84-93.

- Lozano F, Arcelus JI, Monreal M (2010): Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*; 62(1):26-32.
- Nicocolaides AN, Verdín HK, Carpentier P et al (2005) : Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int. Angiol*; 24(1): 1-26.
- Prandini P, Piovella CH, Spiezia L, Dalla Valle F, Pesavento R (2011): Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *Indian J Med Res*. July; 134(1)
- Rao AK, Kaplan R, et al (1998): Inherited thrombophilic states. *Sem. Thromb Hemost*; 24:3-12
- Shannon M. Bates, Jeffrey S. Ginsberg(2004): Treatment of Deep-Vein Thrombosis.*NEJM*; 351:268-277.
- Trejo C (2004): Anticoagulantes: Farmacología, mecanismo de acción y usos clínicos. *Cuad.Cir*;18: 83-90.