

TROMBOFILIA

Autor Dr. Wilfredo Torres Yrívar
Servicio Hematología
Participan Angiología, Neurología, Laboratorio Clínico, Genética,
Cardiología, Reumatología, Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

La trombosis constituye una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad de la población, con una incidencia anual para el tromboembolismo venoso (TEV) de 0.1 %. La tasa anual incrementa de 0.01 entre adultos jóvenes hasta casi 1 % entre los que tienen 60 años o más. El TEV ocurre con una frecuencia de alrededor de 160 por 100 000 habitantes.

La **trombofilia** puede ser congénita o adquirida y afectar al sistema cardiovascular (angina de pecho, infarto del miocardio y enfermedad vascular periférica); al sistema arterial cerebrovascular determinando ataques de isquemia transitoria (AIT) e infartos cerebrales; o a la circulación venosa, produciendo trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, o uno de ellos.

Las evidencias actuales apoyan una asociación entre ciertas trombofilias y enfermedades vasculares periféricas. La hiper homocisteinemia, la hiper fibrinogenemia, la resistencia a la proteína C activada y el síndrome antifosfolípido son más comunes en la enfermedad oclusiva arterial periférica, aunque todavía no hay una clara evidencia de esa relación en otras trombofilias.

Es determinante la presencia de genes españoles y africanos en la composición genética del cubano. Además de la presencia de ambas influencias en los mulatos, en los blancos existe una presencia de 13 % a 35.6 % de genes africanos y en los negros una presencia de 4.5 % al 8.3 % de genes españoles.

Prevalencia de trombofilia hereditaria

<i>Factor</i>	<i>Población general</i>	<i>Población con trombosis</i>
• Resistencia a la proteína C activada*	3-8 % de caucasianos	20-25 %
• Protrombina G20210A	2-3 % de caucasianos	4-8 %
• Deficiencia de antitrombina	1 en 2-5000	1 %
• Deficiencia de proteína C	1 en 300	2-10 %
• Deficiencia de proteína S	1 %	3 %
• Hiperhomocisteinemia	11 %	

(*) 90 % Factor **V** Leiden

Por representar la trombofilia una entidad muy poco estudiada en nuestro medio se requiere de un trabajo intenso y coordinado para profundizar en el conocimiento y atención integral de los pacientes con tendencia a padecer trombosis. Los profesionales que atienden a estos pacientes se enfrentan no solo a una enfermedad de etiología, manejo y pronóstico multifactorial sino también a una temática que ha sido testigo de un desarrollo ostensible y que a partir del descubrimiento del Factor **V** Leiden y la Protrombina 20210 entre 1993 y 1996, ha adquirido mayor relevancia en el mundo, principalmente en los países desarrollados, observándose limitada actividad de estudios en los países del tercer mundo.

OBJETIVOS

- Establecer el diagnóstico y manejo adecuados en los pacientes con tendencia a padecer de trombosis.
- Pesquisar las principales causas de trombofilia en pacientes con fenómenos trombóticos arteriales y venosos.
- Orientar la conducta terapéutica anticoagulante adecuada en estos pacientes

DESARROLLO

Definición de trombofilia

Estados ocasionados por variaciones genéticas, únicas o múltiples (mutaciones/polimorfismos) que afectan al sistema hemostático favoreciendo la aparición, persistencia, recurrencia o extensión de la enfermedad tromboembólica venosa y, con menos frecuencia, trombosis arterial como enfermedad multicausal. A las alteraciones congénitas se asocian alteraciones adquiridas que predisponen a la trombosis.

Criterios de inclusión

- Trombosis venosa o arterial antes de los 40 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, o venas hepáticas, renal, intestino y ojo.
- Historia familiar de trombosis
- Trombosis secundaria a embarazo, contraceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo.
- Pérdida fetal recurrente
- Prueba de laboratorio anormal sin explicación como PTT prolongado
- Necrosis de la piel, particularmente con cumarínicos

Factores de riesgo

Factores hereditarios de riesgo trombótico

- Deficiencia de antitrombina
- Resistencia a la proteína C activada
- Factor **V** Leiden (FVR506Q)
- Deficiencia de proteína **C**
- Deficiencia de proteína **S**
- Disfibrinogenemia
- Protrombina G20210A
- Hiperhomocistinemia

Factores adquiridos riesgo trombótico

- **Factores fisiológicos** (P) Permanente (T) Transitorio
 - ⊕ Después de cirugía mayor (T)
 - ⊕ Edad avanzada (P)
 - ⊕ Inmovilización (T)
 - ⊕ Reposo en cama (T)
 - ⊕ Parálisis (T)
 - ⊕ Viajes largos (T)
 - ⊕ Obesidad (T)
 - ⊕ Embarazo (T)
- **Medicamentos**
 - ⊕ Anticonceptivos orales (T)
 - ⊕ Terapia de reemplazo hormonal
 - ⊕ Algunas drogas quimioterapéuticas (T)
- **Enfermedades**
 - ⊕ Malignidad (P)
 - ⊕ Diabetes mellitus (P)
 - ⊕ Enfermedades mieloproliferativas (P)
 - ⊕ Hemoglobinuria nocturna paroxística (P)
 - ⊕ Síndrome antifosfolípido (P)
 - ⊕ Historias de trombosis previa (P)
- **Factores hereditarios y adquiridos de riesgo trombótico**
 - ⊕ Hiperhomocistinemia
 - ⊕ Altos niveles de Factor **VIII**
 - ⊕ Altos niveles de Factores **II, IX o XI**

Evaluación inicial

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombofilia debe ser realizado por médicos capacitados para identificar a los enfermos en las etapas tempranas de la enfermedad, evaluar adecuadamente el estado de la misma, plantear el tratamiento apropiado en cada momento y medir la respuesta al tratamiento.

Como cualquier otro proceso clínico, la primera evaluación deberá incluir una historia clínica especializada y exploración física. Esta última debe recoger en detalles la presencia de los factores de riesgo.

Perfil de pruebas para trombofilia aguda

Los estudios no deben realizarse en fase aguda sino, al menos, pasados 3 a 6 meses del inicio del cuadro. Las pruebas que pueden indicarse inicialmente, si el paciente ha tenido un evento trombótico reciente y está con tratamiento anticoagulante (warfarina o heparina), son las siguientes:

- Resistencia a la proteína **C** activada (RPCA). Añadir la mutación Factor **V** Leiden cuando la relación está en el límite inferior del intervalo de referencia, indicando resistencia.
- Homocisteína en ayunas.
- Anticuerpo anticardiolipina IgG e IgM
- Mutación de la protrombina G20210A

Pruebas que se utilizarán una vez pasada la fase aguda (coordinar con el servicio de Hematología)

- Resistencia a la proteína **C** activada (STA[®] -Staclot[®] APCR, Cat. N° 00721)
- Factor **V** Leiden (PCR)
- Protrombina G20210A (PCR)
- Actividad de proteína **C** (STA[®] -Staclot[®] Protein C, Cat N° 00747).
 - ⊕ Antígeno proteína **C** si proteína C baja (Asseracrom[®] Cat. N° 0024)
- Actividad de proteína S (STA[®] -Staclot[®] Protein S, Cat. N° 00746)
 - ⊕ Realizar PS libre y total cuando actividad baja (Assesachrom[®] Free PS, Cat. N° 002246 ó Cat. N° 00516 y Assesachrom[®] Total PS, Cat. N° 00245)
- Actividad de antithrombina (STA[®] -Stachrom[®] ATIII ③, Cat. N° 00596 y ATII ⑥ N° 00672)
 - ⊕ Si actividad baja (Liatest[®] ATIII, Cat. N° 00568)
- Anticoagulante lúpico (PTT-LA, Cat. N° 00599 y Staclot[®] LA, Cat. N° 00600)
- Anticuerpos anticardiolipina (Assesachrom[®] APA, Cat. N° 00252 y Cat. N° 00253)

Manejo de los pacientes

El descubrimiento de nuevos factores congénitos en pacientes con TVP o TEP y el convencimiento de que en la mayoría de ellas existen unas de las alteraciones referidas, incluyendo los factores adquiridos, ha cambiado nuestras aproximaciones al diagnóstico. Por otro lado el mayor conocimiento de la acción de las heparinas totales y de las de bajo peso molecular, su combinación con los cumarínicos y los avances en el monitoreo, ha influido en la terapéutica.

- ***Clasificar a los pacientes con trombosis en:***

- ⊕ ***Historia trombofilica FUERTE si está presente uno de los siguientes factores:***

- Edad menor de 50 años
 - Trombosis previa
 - **Historia familiar de trombosis**
 - Sitio no frecuente de trombosis

- ⊕ ***Historia trombofilica DÉBIL:***

- Ausencia de todos los factores anteriores

- ***Estudios de laboratorio***

- ⊕ ***Si historia trombofilica FUERTE***

- Estudio de resistencia a la proteína **C** por método coagulativo. Si fuera positivo, confirmarlo con prueba genética.
 - Estudio de mutación del Gen de la protrombina G20210A por prueba genética.
 - Cuantificación de la ATIII, por método funcional.
 - Cuantificación de la Proteína **C** por método funcional.
 - Cuantificación de la proteína **S** por método funcional y la **S** libre por método inmunológico.
 - Estudio de anticoagulante lúpico por método coagulativo.
 - Estudio de anticardiolipinas por método ELISA.
 - Cuantificación de homocisteína plasmática en ayunas.

- ⊕ ***Si historia trombofilica DÉBIL***

- Estudio de resistencia a la proteína **C** por método coagulativo. Si resulta positivo, confirmarlo por prueba genética.
 - Estudio de la mutación del Gen de la protrombina G20210A por prueba genética.
 - Estudio de anticoagulante tipo lupus por prueba coagulativa.

- Estudio de anticardiolipinas por método ELISA.
- Cuantificación de homocisteína plasmática en ayunas.

Tratamiento de la TVP y TEP

Terapéutica inicial

- Una vez realizado el diagnóstico de trombosis, los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y prevenir la embolización y la recurrencia.
- Tratamiento *clásico*: la piedra angular de este tratamiento inicial es la heparina clásica no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, simultáneamente o seguido de una droga de anticoagulación oral (cumarínicos).
- ⊕ **Heparina sódica**: infusión intravenosa continua después que se haya administrado una dosis de carga (5 000 U o 10 U/kg de peso) y completar hasta 30 000 unidades en 24 horas.

La respuesta a la anticoagulación varía entre pacientes debido a que la droga se une inespecíficamente a proteínas del plasma y celulares, lo que hace necesario el monitoreo con TPTa para el ajuste de dosis para alcanzar el rango terapéutico deseado. 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. Estos valores deben corresponder idealmente a los niveles plasmáticos de actividad contra el Factor **Xa** de 0,3 a 0,7 U/mL de **anti Factor Xa**.

- Las **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) son tan efectivas como las heparinas no fraccionadas, causan menos sangramiento, trombocitopenia y osteoporosis; se unen menos inespecíficamente, tienen mejor biodisponibilidad, permite una predicción mejor dosis-respuesta y puede utilizarse sin monitoreo. Son administradas subcutáneamente una o dos veces al día en dosis ajustada al peso y generalmente sin monitoreo. Se emplean HBPM asociada con anticoagulantes orales. Se empezará con HBPM el primer día y el mismo día ó como máximo a las 24 horas se añadirá un **cumarínico**.

¿Dónde realizarlo?

- Ambulatoriamente desde el primer día
- Hospitalizado cuando:
 - ⊕ Haya otra enfermedad asociada
 - ⊕ La TVP sea ileofemoral extensa
 - ⊕ Exista gangrena
 - ⊕ El TEP es sintomático

- ⊕ Gran posibilidad de diátesis hemorrágica (por ejemplo, úlcera gastrointestinal, hipertensión arterial no controlada).

Indicaciones y duración

- ***Paciente asintomático diagnosticado dentro de un estudio familiar***
 - ⊕ No se anticoagulará
 - ⊕ Se realizará profilaxis en situaciones de riesgo de TVP y síntomas que requieran tratamiento médico.
- ***Paciente con riesgo moderado***
 - ⊕ Pacientes con episodio trombótico de causa conocida y luego asintomático: tratamiento de anticoagulante durante 6 meses.
- ***Pacientes con alto riesgo***
 - ⊕ Pacientes con 2 o más episodios trombóticos.
 - ⊕ Pacientes con 1 trombosis y grave (TEP grave, trombosis cerebral, mesentérica o porta)
 - ⊕ Pacientes con una trombosis y concomitancia de Síndrome Antifosfolípido o déficit de ATIII o más de una alteración genética
- ***Tratamiento anticoagulante indefinido***

Esquema

- ⊕ Heparina de bajo peso molecular durante 5 días.
- ⊕ Anticoagulante oral al mismo tiempo o a las 24 horas hasta alcanzar un INR terapéutico en 2 días consecutivos, lo que usualmente se consigue al 5to día, en que se suspende la heparina.

Dosis

HBPM por vía subcutánea durante 5 días	
<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

Anticoagulantes orales

- La dosificación inicial para una persona de edad media y 70 kg peso, es de 5 mg/día de warfarina u otro cumarínico en dosis adecuada. Si la edad es

> 70 años o < 50 kg se usará la mitad de la dosis. Las dosis deben ajustarse a los siguientes INR:

<i>Diagnóstico</i>	<i>INR</i>
• Trombosis venosa profunda	2 – 3
• Tromboembolismo pulmonar	2 – 3
• Fibrilación auricular	2 – 3
• Válvula cardíacas tisulares	2 – 3
• Válvulas cardíacas metálicas	3 – 4

Controles de Laboratorio

- Realizar el primer control a las 48 horas de iniciado el tratamiento.
- Se continuará con controles cada 3 días hasta que el INR esté en valores terapéuticos en 2 controles seguidos.
- A continuación se realizarán controles cada 3 – 4 semanas.

Actuación en pacientes en tratamientos con cumarínicos o anti agregantes 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 +8 del post-operatorio suspender tratamiento con HBPM
 - ⊞ El día +5 del post-operatorio, reanudar tratamiento con cumarínicos a la misma dosis que tomaba previamente a la intervención.
 - ⊞ El día +7 del post-operatorio, se realiza el primer control del tratamiento cumarínico.
- **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 post-operatorio o hasta deambulación completa si no lo hace el duodécimo día.
 - ⊞ A continuación reanudar tratamiento antiagregante, a dosis previa, si clínicamente se considera oportuno.

EVALUACIÓN Y CONTROL

<i>Indicadores de Estructura</i>		<i>Plan %</i>	<i>Bueno</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>
Recursos	Hematólogos y personal	95	95	--	< 80

humanos	entrenado en el tema				
Recursos Materiales	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones al debut y seguimiento trans y post TTO .	95	95	--	< 80
Organiza- tivos	Disponibilidad diseño orga- nizativo para aplicar el PA	95	95	--	< 80
	Planilla recogida datos del PA Historias clínicas ambulatorias	100	100	-	< 100
	Base de datos electrónica	100	100	-	< 100
Indicadores de Proceso		Plan %	Bueno	Regular	Malo
% pacientes con trombofilia clasificados correctamente		>90	>90	60-90	< 60
% pacientes con trombofilia que han cumplimentado programa de estudios según PA		>90	>90	60-90	< 60
% pacientes con trombofilia que recibieron el tratamiento según el PA		>90	>90	80-90	< 80
% pacientes con trombofilia que cumplieron el seguimiento programado, ingresado o ambulatorio, según PA		>90	>90	80-90	< 80
Indicadores de Resultados		Plan %	Bueno	Regular	Malo
% pacientes con trombofilia con una buena respuesta al tratamiento (no aparición de nuevos trombos)		>75	>75	41-74	< 40
% pacientes con trombofilia con respuesta no satisfactoria (nuevas trombosis u otras manifestaciones de trombofilia y mala respuesta al tratamiento anticoagulante)		<25	<25	26-40	> 40
% pacientes con trombofilia sin recurrencia de nuevas trombosis con INR adecuado mantenido		>95	>95	81-94*	< 80**
% pacientes con trombofilia con sangramiento mayores por año		>98	>98	96-97	< 95

(*) a los 2 años de suspendido el tratamiento o trombosis ocasional, sola cuando se presenten nuevas causas adquirida no factible de profilaxis oportuna por causa imprevisible

(**) a los 2 años de suspendido el tratamiento

Información a familiares

Se mantendrá una información detallada a los pacientes que incluya: la información sobre su enfermedad, las posibles complicaciones y que serán sometido a un grupo de investigaciones que no implican riesgo para ellos.

Bibliografía

1. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Haemost (STUTTG)* 1965; 13:516-530
2. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68:1370-1373.
3. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-1008.
4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-66.
5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. 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 thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.
6. Thrombophilia Guidelines, © Copyright by the University of Alabama at Birmingham. *Blood*, 1 October 2002, Vol. 100, No. 7, pp. 2403-2405.
7. Protocolo del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, 2002
8. 11. Shannon M. Bates, Jeffrey S. Ginsberg, Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *NEJM* 2004; 351:268-277.
9. Trevor Baglin, Roger Luddington, Karen Brown, Caroline Baglin. Incidence of recurrence venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factor: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-26
10. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century. *NEJM* 2003; Volume 349:1762-1764