

Título: TROMBOFILIA.

Autores:

Dr. Wilfredo Torres Yribar.

Especialista de 2do. Grado en Hematología. Profesor Titular, Investigador Titular y de Mérito.

Dra. Kali Cepero Llauger.

Especialista de 2do. Grado en Hematología y de 1er. Grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Instructora.

Dra. Maiyurik Gómez León.

Especialista de 1er.Grado en Hematología.

Dr. Reynaldo Denis de Armas.

Especialista de 1er. Grado en Laboratorio Clínico

Lic. Marlén Castañeda.

Licenciada en Laboratorio Clínico.

Lic. María Teresa Martínez Echevarría.

Licenciada en Genética.

Servicio de Hematología
Email: hemat@hha.sld.cu

Introducción

Las trombofilias son 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 arterial.

La trombofilia puede ser congénita o adquirida y afectar al sistema cardiovascular, provocando angina de pecho, infarto del miocardio y enfermedad vascular

periférica; al sistema arterial cerebrovascular, provocando ataques de isquemia transitoria (AIT) e infartos cerebrales; o a la circulación venosa, produciendo trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar.

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 se 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.

Las evidencias actuales apoyan una asociación entre ciertas trombofilias y enfermedades vasculares periféricas. La hiperhomociteinemia, la hiperfibrinogenemia, 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 del 13% al 35.6% de genes africanos y en los negros una presencia del 4.5% al 8.3% de genes españoles. La resistencia a la proteína C activada (90% FV Leiden) se puede encontrar en un 3 al 8% de la población general de caucasianos y hasta en un 25% en pacientes con trombosis mientras que la mutación de la protrombina se encuentra en un 3 % y de 4 a 8% respectivamente siendo menos frecuentes otras alteraciones como déficit de antitrombina y de proteína C y S así como la hiperhomocisteinemia.

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

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

Desarrollo

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 de riesgo Trombótico: Permanente (P) Y Transitorio (T)

1-Factores Fisiológicos

Después de cirugía mayor (T)

Edad avanzada (P)

Inmovilización (T)

Reposo en cama (T)

Parálisis (T)

Viajes largos (T)

Obesidad (T)

Embarazo (T)

2-Medicamentos

Anticonceptivos orales (T)

Terapia de reemplazo hormonal

Algunas drogas quimioterapéuticas (T)

3-Enfermedades

Malignidad (P)

Diabetes mellitus (P)

Enfermedades mielo proliferativas (P)

Hemoglobinuria nocturna paroxística (P)

4-Síndrome Antifosfolípido (P)

5-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 G 20210 A

Las Pruebas que se utilizará una vez pasada la fase aguda y en coordinación con el Servicio de Hematología, serán las siguientes:

- Resistencia a la proteína C Activada (APCR):
- (STA® -Staclot® APCR, Cat. N° 00721)
- Factor V Leiden (PCR)
- Protrombina G20210A (PCR)
- Actividad de proteína C (STA® -Staclot® Protein C, Cat N° 00747).

- Realizar anfígeno de proteína C, cuando 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 (Assesacrom® Free PS, Cat. N° 002246 ó Cat. N° 00516 y Assesachrom® Total PS, Cat. N° 00245)
- Actividad de antitrombina (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.

A. CLASIFICAR A LOS PACIENTES CON TROMBOSIS EN:

1- Historia de trombofilia FUERTE, si hay presencia de uno de los factores siguientes:

- Edad menor de 50 años
- Trombosis previa
- Historia familiar de trombosis

- Sitio no frecuente de trombosis

2- Historia trombofílica DÉBIL:

- Ausencia de todos los factores anteriores

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO (ver anexo 1)

B.1. Si historia trombofílica FUERTE

1. Estudio de resistencia a la Proteína C por método coagulativo. Si fuera positivo, confirmarlo con prueba genética.
2. Estudio de mutación del Gen de la protrombina G 20210 A por prueba genética.
3. Cuantificación de la ATIII, por método funcional.
4. Cuantificación de la Proteína C por método funcional.
5. Cuantificación de la proteína S por método funcional y la S libre por método inmunológico.
6. Estudio de Anticoagulante Lúpico por método coagulativo.
7. Estudio de Anticardiolipinas por método Elisa.
8. Cuantificación de homocisteína plasmática en ayunas.

B.2. Si historia trombofílica DÉBIL:

1. Estudio de resistencia a la Proteína C por método coagulativo. Si resulta positivo, confirmarlo por prueba genética.
2. Estudio de la mutación del Gen de la Protrombina G20210A por prueba genética.
3. Estudio de Anticoagulante tipo Lupus por prueba coagulativa.
4. Estudio de Anticardiolipinas por método ELISA.

5. Cuantificación de homocisteína plasmática en ayunas.

C.-TRATAMIENTO DE LA TVP Y TEP (ver anexo 2)

1-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).

La heparina sódica puede administrarse de forma intermitente cada 3 o 4 horas (1 mg/kg/4 h), o en infusión continua mediante bomba que según algunos estudios, la administración intermitente origina más episodios hemorrágicos. En infusión continua, la dosis es de 18 UI/kg/h, precedida de un bolo de 70-80 UI/kg.

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 – 0,7 Unidades por mililitros de anti Factor Xa.

Las heparinas de bajo 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 realizar la anticoagulación:

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:

Pacientes asintomáticos diagnosticados 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 un episodio trombótico con una causa conocida y luego asintomático:

El tratamiento anticoagulante será de 6 a 12 meses.

Pacientes con alto riesgo:

- Pacientes con 2 o más episodios trombóticos.
- Pacientes con una trombosis 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.

El tratamiento anticoagulante será indefinido.

Esquema de tratamiento:

Heparina de bajo peso molecular hasta lograr control con los cumarínicos que habitualmente es al 5to día de tratamiento .

Anticoagulante oral al mismo tiempo o a las 24 horas hasta alcanzar un INR terapéutico en 2 días consecutivos.

Dosis:

HBPM (subcutánea)	Dosis Profiláctica	Dosis terapéutica
Enoxaparina	40mg	1mg/kg/ cada 12 horas
Nadroheparina	3750 UI	172 UI/Kg/ cada día
Dalteparina	5000 UI	100 UI/Kg/ cada 12 horas

Anticoagulantes orales:

La dosificación inicial para una persona de edad media y 70 Kg. de peso, es de 5 mg/día de warfarina u otro cumarínico en dosis adecuada, si la edad es > de 70 años o < de 50 Kg se usará la mitad de la dosis.

Las dosis deben ajustarse a los siguientes INR:

Diagnóstico	INR
- 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

-Se realizará 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 ANTIAGREGANTES, QUE VAN A SER INTERVENIDOS

- **CUMARÍNICOS (WARFARINA u otro cumarínico)**

1. Una semana antes de la intervención, suspender el tratamiento con cumarínicos, e iniciar tratamiento con HBPM a dosis profilácticas.
2. El día +5 del post-operatorio, reanudar tratamiento con cumarínicos a la misma dosis que tomaba previamente a la intervención si no hay evidencia de sangramiento importante que lo contraindique.
3. Suspender tratamiento con HBPM cuando se alcance un INR en rangos terapéuticos.

- **ANTIAGREGANTES**

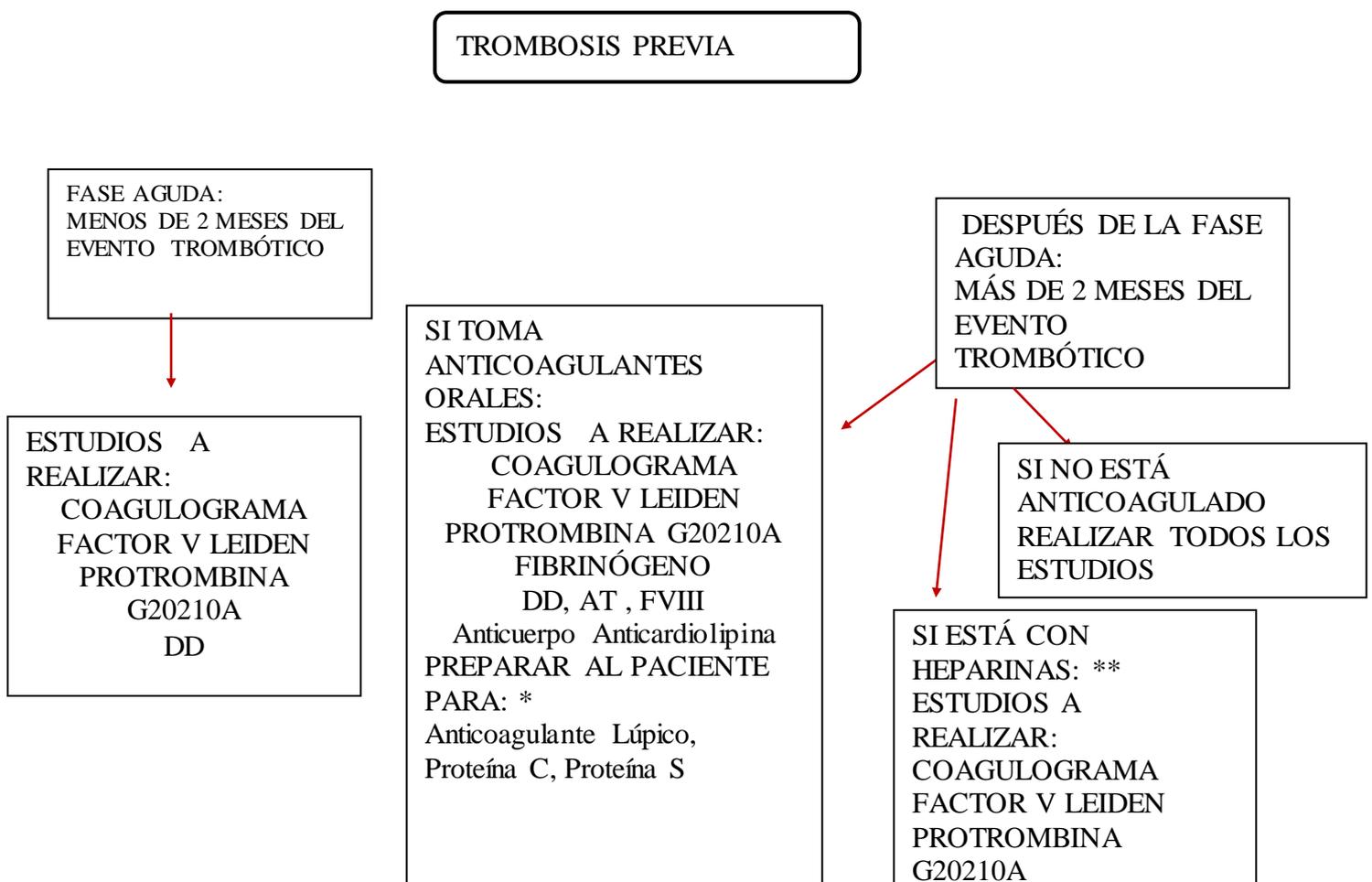
1. Suspender tratamiento antiagregante una semana antes.
2. A las 24 horas de suspendido el antiagregante iniciar HBPM a dosis profilácticas.
3. Mantener esta dosis hasta el día +12 del post-operatorio o hasta deambulaci3n completa si no lo hace el duodécimo día.
4. A continuaci3n reanudar tratamiento antiagregante, a dosis previa, si clínicamente se considera oportuno

Indicadores

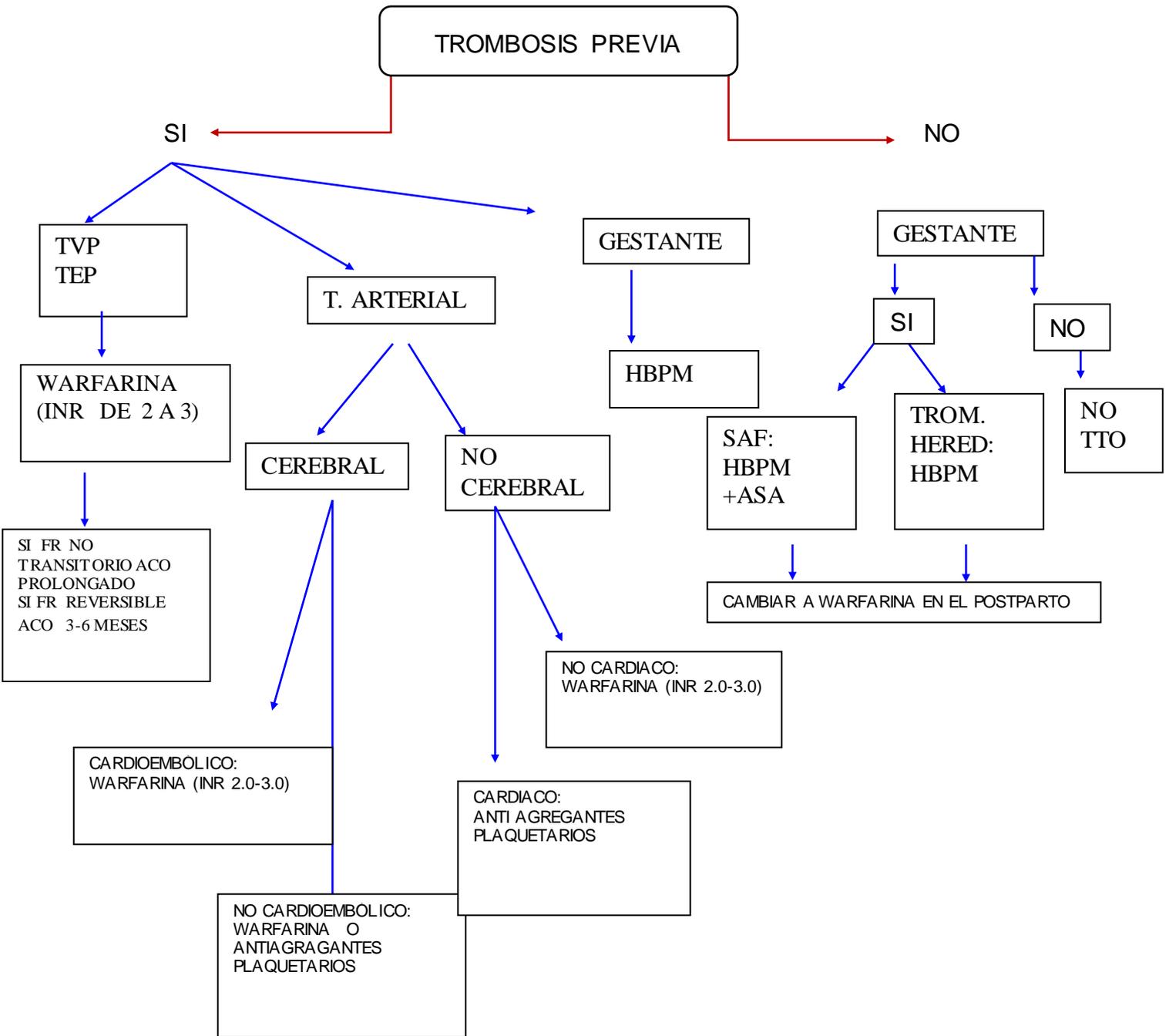
Indicadores de Estructura		Estándar
Recursos humanos	% de Hematólogos y personal entrenado en el tema	95%
Recursos materiales	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el protocolo	95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicaci3n de investigaciones al debut y seguimiento.	95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de planillas incorporadas a la base de datos electr3nica	100 %

Indicadores de Procesos	Estándar
% de pacientes con trombofilia clasificados correctamente	>90%
% de pacientes con trombofilia que han cumplimentado programa de estudios	>90 %
% de pacientes con trombofilia que recibirán el tratamiento	>90%
% de pacientes con trombofilia que deberán cumplir el seguimiento programado, ingresado o ambulatorio.	>90 %
Indicadores de Resultados	Estándar
% de pacientes con trombofilia con una buena respuesta al tratamiento (no aparición de nuevos trombos)	>75%
% de pacientes con trombofilia con respuesta no satisfactoria (nuevas trombosis u otras manifestaciones de trombofilia y mala respuesta al tratamiento anticoagulante)	<25%
% de pacientes con trombofilia sin recurrencia de nuevas trombosis con INR adecuado mantenido	>95%

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LAS TROMBOFILIAS



ANEXO 2: ALGORITMO TERAPEÚTICO EN LAS TROMBOFILIAS



Bibliografía

Ahlbäck B. (2008) Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*; 112:19.

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.

Cramer TJ, Gale AJ. (2012) .The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thromb Haemost*; 107:15.

Danese S, Vetrano S, Zhang L, et al. (2010). The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood*; 115:1121.

García D;Libby E; Crowther M. (2010). The new oral anticoagulants. *Blood*, 7 January . Volumen 115, Nro 1.

Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. (2012) Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol*; 87 Suppl 1:S108.

Linnemann B, Meister F, Schwonberg J, et al. (2008). Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost*; 100:440.

Lozano F, Arcelus JI, Monreal M (2010). Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*; 62(1):26-32.

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.

Mannucci PM, Franchini M. (2015). Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*; 114:885.

Marongiu F, Barcellona D. (2005). The future of anticoagulation clinics: a journey to thrombosis centers. *Haematologica*; 90:298

Méndez L, Max; Salazar S, L; Parras P, Juan. (2013). Trombofilia hereditaria. Mejorando el diagnóstico basado en evidencia. *Rev Costarr.Cardiol*. Julio-Diciembre, vol 15, Nro 2.

Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. (2013). Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol*; 32:111.

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)

Rodríguez A, María; Rodríguez W, F (2011). Riesgo protrombótico. *Med Int mex*; 27(3):281-283.