

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



HIPERCOAGULABILIDAD: ESTUDIO Y TRATAMIENTO

Dr. Diego Mezzano Abedrapo
Profesor Titular
Depto. Hematología-Oncología
Unidad Docente Asociada de Laboratorio Clínico
Pontificia Universidad Católica de Chile

El término hipercoagulabilidad, sinónimo de trombofilia, indica aumento de riesgo de trombosis venosa (TV) y tromboembolismo pulmonar (TEP). Se ha demostrado que algunas condiciones que determinan el estado de hipercoagulabilidad aumentan también el riesgo de trombosis arterial en pacientes con arteriosclerosis subyacente. El mayor riesgo trombótico se establece por una estimulación de los mecanismos procoagulantes o por deficiencia de uno o más mecanismos anticoagulantes naturales.

El síndrome de hipercoagulabilidad puede ser hereditario o adquirido. Las condiciones que hacen sospechar trombofilia hereditaria se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1 SOSPECHA DE TROMBOFILIA HEREDITARIA.
<ul style="list-style-type: none">• TV o TEP en menores de 45 años.• TV recurrente.• Historia familiar de TV/TEP.• TV de localización inusual: cerebral, axilar, mesentérica.• TV superficial.• Trombosis arterial en menores de 30 años.• Púrpura fulminante neonatal.• Otros.
TV: Trombosis venosa TEP: embolia pulmonar

Los defectos hereditarios más importantes que deben investigarse se enumeran en la Tabla 2. Debe hacerse notar que el riesgo de arteriosclerosis y trombosis arterial inducido por la hiperhomocisteinemia es mayor que el riesgo de TV y TEP. Además, los defectos del plasminógeno y la disfibrinogenemia son de muy escasa frecuencia en la población, por lo que no se investigan rutinariamente.

TABLA 2 ESTUDIO DE LABORATORIO PARA TROMBOFILIA HEREDITARIA.
<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia de proteína C• Deficiencia de proteína S• Deficiencia de antitrombina III.

- Resistencia a proteína C Activada. Si ésta es positiva se debe investigar factor V Leiden.
- Mutación G20210A del gen de la protrombina.
- Homocisteína plasmática en ayuno.
- Otros.

Las condiciones adquiridas que predisponen a la trombosis se enumeran en la Tabla 3. Se debe consignar además que existen cuadros de hiperhomocisteinemia que son adquiridos y que si se sospecha un síndrome antifosfolípido debe investigarse la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

TABLA 3
CONDICIONES ADQUIRIDAS QUE PREDISPONEN A LA TROMBOSIS.

- Síndrome antifosfolípido.
- Cirugía.
- Embarazo y post-parto.
- Anticonceptivos orales.
- Trauma.
- Inmovilización prolongada.
- Cáncer diseminado.
- Hiperhomocisteinemia.
- Insuficiencia cardíaca.
- Síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Síndrome de hiperviscosidad.
- Otros.

En la última década ha ocurrido un desarrollo explosivo en el conocimiento de la patogenia de los defectos hereditarios y una continua descripción de nuevos cuadros de trombofilia familiar. La aceptación del papel de la hiperhomocisteinemia leve o moderada como factor de riesgo de TV y arterial, su alta frecuencia en población aparentemente sana y su relación con deficiencias adquiridas de folatos y vitaminas B₆ y B₁₂ han sido también hitos recientes. También hemos presenciado avances significativos, aunque aún insuficientes, en el conocimiento de la patogenia de la trombosis del síndrome antifosfolípido, y del valor de las pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico asociado.

Prevalencia de defectos hereditarios y riesgo de trombosis

En donantes de sangre caucásicos se ha encontrado deficiencia de AT III en 0,16%, de PC en 0,14-0,4%, de PS en 0,7% y de factor V Leiden en 2,4 — 7%. La prevalencia de factor V Leiden en población hispanoamericana es menor (2,2%) y en estudiantes de medicina chilenos de 1,2% (6 en 500 alumnos). La prevalencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina es de 0,95% en una población chilena. La incidencia acumulada de trombosis

(porcentaje de portadores afectados de TV o TEP a los 40 años) es de 72% para los portadores de deficiencia de AT III, de 65% para PC, de 10% para PS, y de 10% para factor V Leiden. Un estudio reciente comparó el riesgo de trombosis entre individuos con sistema hemostático normal y con alteraciones de tipo trombofílico: la portación de deficiencias de AT III, PC, PS y factor V Leiden conllevan un riesgo de TV/TEP 8,1 — 7,3 — 8,5 y 2,2 veces mayor, respectivamente, que el de individuos sin estas alteraciones. El riesgo de trombosis en individuos portadores de alguna de las deficiencias anteriores es menor si no tienen historia familiar de trombosis (por ejemplo, los reclutados entre donantes de banco de sangre), que si proceden de familias afectadas por eventos trombóticos.

Alrededor de 50% de los episodios trombóticos en pacientes con defectos hereditarios se asocian a algún factor de riesgo adquirido, reconocible y reversible o manejable (cirugía, embarazo, trauma). La otra mitad se presenta en forma aparentemente espontánea. Estas cifras dan origen a un concepto importante en la evaluación y manejo de pacientes con hipercoagulabilidad: la portación de una anomalía genética no debiera ser considerada "causa" sino "factor de riesgo" de TV o TEP. Como se indicó antes, el riesgo relativo asociado es variable para cada defecto. Se ha observado también que la conjunción en un mismo paciente de dos anomalías hereditarias o la asociación de un defecto genético con un factor de riesgo adquirido, tienen un efecto potenciador y no meramente aditivo, sobre el riesgo de trombosis.

En relación a trombofilia hereditaria durante el embarazo, la trombosis se ha observado en 18%, 7% y 0% de mujeres con deficiencias de AT III, PC y PS, respectivamente. Estas cifras suben a 33%, 19% y 17%, respectivamente, en el período postparto. El riesgo de TV y TEP en relación a embarazo y uso de anticonceptivos en mujeres con F V Leiden parece ser igual o mayor que con otras deficiencias familiares.

El diagnóstico de laboratorio en pacientes con trombosis clínicamente compatible con trombofilia hereditaria ha sido exitoso hasta en 60% de ellos, cuando pacientes seleccionados son referidos a centros especializados. La proporción disminuye drásticamente en pacientes de mayor edad, en pacientes no seleccionados, en episodios únicos de trombosis o en presencia de factores adquiridos de riesgo asociados (embarazo, cirugía, trauma, uso de anticonceptivos). En grupos no seleccionados de pacientes con trombosis se comunican prevalencias de deficiencia de AT III de 1,1%, de PC de 3,2%, de PS de 2,2% y de F V Leiden de 21%. En Chile no hay estudios de este tipo, pero una estimación preliminar indica que la frecuencia de trombosis asociada a F V Leiden es menor que la cifra anterior.

En pacientes no seleccionados, el riesgo de recurrencia de TV luego de tratamiento de 3 meses con anticoagulantes es de 17,5% en 2 años, de 24,6% en 5 años y de 30,3% después de 8 años. Estas cifras son mucho mayores que las observadas en población control de la misma edad (0,1% por año). Por tanto, el haber sufrido previamente una TV constituye el mayor riesgo de TV. El riesgo de recurrencia es mayor si el evento previo fue idiopático, no influido por un factor de riesgo reversible (como embarazo o cirugía), y aumenta en un 25% si el paciente tuvo previamente más de un episodio trombótico. En pacientes con trombofilia hereditaria, el riesgo de recurrencia no ha sido confiablemente evaluado, pero es probablemente mayor que el observado en pacientes no seleccionados.

Estudio de laboratorio

Pruebas recomendadas para estudio de potencial trombofilia hereditaria son:

- Antitrombina III: se puede medir concentración y función.
- Proteína C : se puede medir concentración y función.
- Proteína S : se puede medir su concentración libre y total (libre + unida a proteína ligante de C4b). Debe preferirse la medición de PS libre, pues ésta es el cofactor de la PC, y la que determina el riesgo.
- Resistencia a proteína C activada (PCA): estudio coagulométrico que mide la prolongación del TTPA por la PCA. Este efecto refleja la capacidad de PCA de inactivar al factor V activado. Un efecto insuficiente generalmente traduce la presencia de factor V Leiden, mutación R506G del factor V que bloquea acción de PCA.
- Factor V Leiden: detecta dicha mutación por reacción de polimerasa en cadena (PCR).
- Mutación G20210A del gene de la protrombina: se detecta por PCR.
- Homocisteína plasmática en ayunas: algunas condiciones hereditarias determinan hiperhomocisteinemia, condición asociada a trombosis arterial y venosa. La más frecuente es la mutación C677T del gen de la metileno-tetrahidro folato reductasa (MTHFR), que reduce la disponibilidad de metil-tetrahidrofólico para la remetilación de la homocisteína.
- Mutación C677T de MTHFR: por PCR.
- Se puede evaluar disfibrinogenemia y medir concentración y función de plasminógeno, ambas condiciones ocasionalmente relacionadas a trombosis.

Pruebas recomendadas para el estudio de trombofilia adquirida son:

- Anticoagulante lúpico: a pesar de su nombre, originado en pruebas *in vitro*, su presencia se asocia a aumento de riesgo de trombosis arterial y venosa.
- Anticuerpos anticardiolipina o anti- β_2 glicoproteína I: complementan o son alternativos a la presencia del anticoagulante lúpico.
- Homocisteína plasmática: su aumento traduce frecuentemente deficiencias adquiridas de folato, vitaminas B₁₂ y B₆, insuficiencia renal y otras condiciones.
- Otras pruebas para diagnóstico de enfermedades asociadas a hipercoagulabilidad: hemograma (hiperviscosidad y síndromes mieloproliferativos), pesquisa de cáncer oculto, confirmación de embarazo, folato, B₁₂ y B₆ séricos, etc.

Aspectos prácticos en el diagnóstico de laboratorio de la trombofilia

Las pruebas diagnósticas son de alto costo, por lo que se debe conocer bien su indicación. Idealmente, se recomienda efectuar el estudio en un tiempo alejado del cuadro agudo de trombosis y en ausencia de tratamientos anticoagulantes: AT III disminuye durante el tratamiento con heparina y puede aumentar levemente por efecto de cumarinas. PC y PS son dependientes de vitamina K, al igual que varios factores procoagulantes, y su concentración baja durante el tratamiento con cumarinas. Además, los anticoagulantes interfieren en las pruebas de coagulación *in vitro*, por lo que se recomienda avisar al laboratorio respecto al tratamiento que recibe el paciente y, en caso de duda, consultar antes de la extracción de la muestra.

En caso de haberse iniciado una terapia por el evento trombótico, se puede postponer el estudio para cuando se haya suspendido el tratamiento anticoagulante, 3 ó 6 meses después. Si el diagnóstico de trombofilia hereditaria es importante para decidir la conducta anticoagulante (por ejemplo, tratamiento por tiempo limitado o indefinido), se recomienda usar la siguiente secuencia:

- Durante el tratamiento con heparina, solicitar PC y PS, pues estas mediciones no son interferidas por dicha terapia.
- Durante el tratamiento con cumarinas, cinco días después de suspender la heparina, solicitar AT III. También, en este momento se puede estudiar la resistencia a la PCA, informando de dicha terapia al laboratorio; en este caso, se obvia el problema efectuando la medición con plasma deficiente en factor V.
- El tratamiento anticoagulante no interfiere en la medición de homocisteína ni en las reacciones de polimerasa en cadena para detectar factor V Leiden, mutaciones G20210A de la protrombina y C677T de MTHFR.
- Ambos tratamientos anticoagulantes interfieren en la pesquisa de anticoagulante lúpico, no así en la detección de anticuerpos anticardiolipina o anti-beta2 glicoproteína I.

La interpretación de los resultados debe también considerar las condiciones no hereditarias que afectan los niveles de AT III, PC, PS y resistencia a PCA:

- AT III disminuye en coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis masivas por consumo no compensado. Se pierde en el síndrome nefrótico y su síntesis está reducida en la insuficiencia hepática grave. Algunas drogas inducen también un déficit adquirido: heparina, estrógenos, L-asparaginasa.
- PC disminuye su síntesis y actividad en enfermedad hepatocelular y deficiencia de vitamina K, incluida la inducida por cumarinas; se consume excesivamente en infecciones bacterianas y virales graves y cuadros de CID. También sus niveles bajan en el período post-operatorio y en cuadros de distrés respiratorio.
- PS disminuye su síntesis y actividad en enfermedad hepatocelular y deficiencia de vitamina K, incluida la inducida por cumarinas; se consume excesivamente en CID y tromboembolismo agudo. El aumento de proteína ligante de C4b durante las reacciones inflamatorias de fase aguda y en el curso del síndrome nefrótico, reduce la fracción libre de PS. Durante el embarazo y uso de anticonceptivos orales, así como en el tratamiento L-asparaginasa se observa reducción de PS.
- Resistencia a PCA no dependiente de factor V Leiden se observa ocasionalmente en cuadros inflamatorios sistémicos, embarazo, presencia de anticoagulante lúpico.

Se recomienda confirmar el diagnóstico con un segundo estudio, especialmente cuando los valores se encuentran próximos al valor de referencia normal. Asimismo, la investigación familiar es necesaria tanto para precisar definitivamente la naturaleza hereditaria del defecto como para consejo y prevención en los miembros afectados.

Manejo del paciente trombofilico

Conceptos importantes a considerar frente al manejo de un paciente trombofilico son:

- Portar un defecto trombofílico, hereditario o adquirido, implica un mayor riesgo de trombosis, pero no la seguridad de tener una trombosis futura. El conocimiento del riesgo asociado a cada defecto específico en diferentes situaciones clínicas ayuda a la decisión respecto al tratamiento.
- La conjunción en un mismo paciente de 2 o más factores de hipercoagulabilidad (hereditarios, adquiridos o combinados) potencia, y no sólo suma, el riesgo relativo de TV o TEP asociado a cada uno de ellos.

Partiendo de esta base se facilita la decisión terapéutica. La presencia de trombofilia añade un nuevo factor de riesgo a considerar en la decisión terapéutica a largo plazo pero, habitualmente, no modifica la terapia inmediata. En esta monografía otros autores han revisado las drogas a usar y las formas de tratamiento de TV y TEP. Sólo comentaremos algunas peculiaridades de la portación de un defecto trombofílico y su incidencia en la elección del tratamiento y extensión de la anticoagulación.

Pacientes con muy bajos niveles de AT III pueden tener resistencia a la acción anticoagulante de la heparina, pues esta droga actúa formando un complejo y activando la AT III. Los pacientes con deficiencia de PC o PS siempre deben protegerse con heparina al iniciar tratamiento con cumarinas, para evitar la necrosis de piel asociada a cumarinas observada preferentemente en estos cuadros. Los pacientes con trombofilia adquirida debido a síndrome antifosfolípido, neoplasias diseminadas o válvulas mecánicas protésicas responden menos al tratamiento anticoagulante, por lo que deben ser mantenidos con INR superiores al resto de los pacientes.

Es fundamental la evaluación del riesgo de cada enfermo antes de la decisión terapéutica, aunque en este aspecto no hay datos definitivos. Una jerarquización sugerida de algunos riesgos de trombosis, de mayor a menor, sería la siguiente:

- Presencia de 2 defectos hereditarios concomitantes en un paciente con trombosis.
- Uno o más episodios de TV o TEP en pacientes con trombofilia hereditaria (anormalidad de AT III, PC, PS, resistencia a PCA, mutación G20210A de protrombina) o adquirida (síndrome antifosfolípido, neoplasia, síndrome nefrótico, síndrome mieloproliferativo)
- Dos o más episodios de trombosis idiopática en pacientes sin defectos de laboratorio reconocibles, particularmente si los accidentes ocurren a edad temprana, en sitios inhabituales y son idiopáticos o ante estímulos menores (viajes largos, cirugía menor o trauma).
- Portadores asintomáticos de trombofilia hereditaria con historia familiar confirmada de trombosis.
- Pacientes con un episodio de TV o TEP secundario a provocación mayor (ejemplo, cirugía mayor), sin defectos de laboratorio conocidos.

Las recomendaciones de tratamiento que siguen son sólo generales, a ser usadas como guía, y no constituyen recomendaciones rígidas para el manejo de los diferentes síndromes de hipercoagulabilidad.

Profilaxis

Se recomienda durante períodos definidos de riesgo (como cirugía), si éste es moderado. La profilaxis puede hacerse con dosis ajustada de heparina o anticoagulantes orales, (ejemplos, durante la cirugía, reposo en cama o período de inmovilización). Algunos datos recientes indican que las heparinas de bajo peso molecular podrían también ser útiles. La profilaxis estaría indicada en portadores asintomáticos de deficiencia de AT III, PC, PS factor V Leiden o mutación G20210A; en aquéllos con trombofilia adquirida y en pacientes con episodios previos de trombosis venosa.

Anticoagulación indefinida

Debe considerarse en los siguientes tipos de pacientes:

- Trombofilia familiar o adquirida con uno o más episodios de TV o TEP, excepto si la trombosis fue provocada por cirugía o trauma mayores.
- Pacientes sin alteración obvia de laboratorio, pero con episodios tromboticos múltiples, idiopáticos, en sitios diferentes o inhabituales (venas cerebrales, vena cava, mesentérica inferior), o con riesgo vital.

La indicación de tratamiento por vida se refuerza si se presentan las siguientes condiciones:

- Episodio previo de trombosis con riesgo vital.
- Tromboembolismo recurrente.
- Fuerte historia familiar de trombosis.
- Episodio previo de trombosis idiopática, sin un gatillante reconocido.
- Portadores asintomáticos de trombofilia con historia familiar de TEP fatal u otra TV grave (indicación en que no existe aún consenso).

Anticoagulación por tiempo limitado

Se recomienda a pacientes en situaciones reversibles de alto riesgo. Por ejemplo, en pacientes con trombofilia en que el episodio (o los episodios) ocurren espaciados por muchos años y desencadenados por factores de riesgo bien definidos (cirugía o trauma mayor).

[Manejo de la trombofilia en la mujer](#)

Debe evitarse el uso de anticonceptivos estrogénicos, pues aumenta varias veces el riesgo de trombosis en la mujer trombofílica. Para factor V Leiden este aumento es de 8 veces. En caso de uso, debe asociarse tratamiento anticoagulante. En la mujer postmenopáusica no está contraindicado el reemplazo estrogénico, pues los productos usados contienen baja dosis de estrógenos. El embarazo y período postparto son períodos con alto riesgo de trombosis para la mujer trombofílica y para la mujer con TV previa. En este caso, debe usarse anticoagulantes durante el embarazo y en el período postparto.

Referencias escogidas

1. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA y cols. Inherited thrombophilia. Part 1. *Thromb Haemostas* 1996; 76: 651-62.
2. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA y cols. Inherited thrombophilia. Part 2. *Thromb Haemostas* 1996; 76: 824-34.
3. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA project. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 636-40.
4. van der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemostas* 1997; 78: 631-5.
5. Griffin JH, Motulsky A, Hirsh J. Diagnosis and treatment of hypercoagulable states. *Hematology* 1996. Educational Program, Am Soc Hematol., 1996; pág. 106-111.
6. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano y cols. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353-2358.