

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trombofilias de interés quirúrgico* Trombophilia and surgery

Dr. RAÚL POBLETE S.

El concepto original de trombofilia, propuesto por Egberg en 1963 para designar sólo el trastorno que predisponía a los eventos trombóticos en el déficit congénito de antitrombina III ha sido ampliado, permitiendo definirlo ahora como aquella condición clínica, hereditaria o adquirida, que se caracteriza por una tendencia exagerada al tromboembolismo arterial o venoso, el que a su vez tampoco es posible seguir considerándolo en forma genérica, sino en relación con su causa específica. Así, ésta definición incluye prácticamente todas aquellas anomalías congénitas o adquiridas con potencialidad para interferir el delicado y normal balance entre los procesos de hemostasia primaria, o coagulación, y la fibrinólisis.

La incidencia global de trombosis venosas se estima de un evento por cada 1.000 personas/año, aunque en niños sea uno por 100.000 y en ancianos, uno cada 100¹. Tal dispersión sólo refleja la presencia de factores causales congénitos subyacentes que eventualmente pueden interactuar en el transcurso de la vida con otros, adquiridos o medio ambientales. Hasta hace una década muy poco se sabía de las trombofilias hereditarias, a las que se podía atribuir sólo algunas trombosis idiopáticas. Sólo desde 1993, y luego del descubrimiento del fenómeno de resistencia a la proteína "C" activada y en 1996 de la mutación del gen de la protrombina, nuestra capacidad diagnóstica se ha perfeccionado tanto para confirmar una sospecha de trombofilia congénita o adquirida como para hacerlas responsables de cerca del 50% de las trombosis, dato no menor si consideramos que ahora es posible establecer su causa hasta en el 90% de ellas.

Años atrás comunicamos haber encontrado algunas trombosis atípicas y recurrentes, arteriales y venosas, asociadas a un déficit de antitrombina III², concepto que luego ampliamos al analizar algunas implicancias vasculares de las trombofilias³. Posteriormente han surgido numerosas evidencias nuevas que confirman o modifican algunas apreciaciones erróneas o definen otros aspectos acerca de las peculiares características de éstas enfermedades, poco conocidas pero de gran impacto en la patología quirúrgica y vascular. Hoy parece suficientemente establecido cuando y en quiénes es imperioso sospechar su presencia y merecen estudiarse como tales, particularmente aquéllos que presentan episodios trombóticos, y en especial venosos antes de los 50 años y con mayor razón cuando sean niños, en las trombosis recurrentes o sin una causa clara, en aquéllas que se presentan en localizaciones inusuales y ante antecedentes familiares de tromboembolismo. Un estudio completo que intente explorar todas las variantes reconocidas a través de sus exámenes específicos es casi impracticable, lo que aconseja realizar éstos en forma secuencial y ajustada al tipo de trombosis o bien, seleccionando inicialmente aquéllos que pueden detectar las variantes más frecuentes.

Un aspecto práctico digno de tener en cuenta es que el resultado de algunos tests realizados en forma muy precoz puede ser afectado tanto por el evento trombótico mismo que deprime transitoriamente el nivel de antitrombina III, proteína "S" y "C", como también por la terapia anticoagulante con heparina convencional que deprime transitoriamente el nivel de antitrombina III y por la terapia oral,

*Recibido el 14 de septiembre de 2004 y aceptado para publicación el 10 de diciembre de 2004

que deprime el nivel de proteína "S" y "C", por lo que las muestras para éstos estudios debieran obtenerse idealmente antes de iniciar cualquier anticoagulante. Cuando éstos ya se iniciaron debe recordarse que prácticamente todos los tests, excepto los niveles de proteína "C", proteína "S" y anticoagulante lúpico pueden realizarse durante anticoagulación oral, la que también podrá ser suspendida en forma transitoria y reemplazada por heparina de bajo peso molecular si se considera necesario⁴. Además, debe recordarse que durante una terapia con heparina convencional o de bajo peso molecular (HBPM), sólo es posible estudiar los niveles de proteína "S" y proteína "C" hasta algunos días después de suspenderla, momento en el cuál será posible completar los exámenes, incluso bajo anticoagulación oral, salvo el anticoagulante lúpico que requiere de la ausencia de toda anticoagulación.

Las trombofilias pueden clasificarse según su etiología, precisada ya en la mayoría de los casos, en dos grupos: congénitas y adquiridas. La causa de las congénitas, las que a su vez se podrán manifestar en cualquier momento de la vida, es la preexistencia de una condición genética de frecuencia variable, aunque de suyo permanente e inmodificable, que transforma a los afectados en portadores y cuya presencia, tanto en forma aislada como a veces combinada puede, bajo ciertas condiciones, interferir tan fuertemente los procesos de homeostasis como para producir trombosis. Por el contrario las adquiridas, por carecer de toda base genética son de hecho menos constantes y reflejan la presencia una amplia gama de condiciones de diversa naturaleza susceptibles de presentarse a lo largo de la vida, aunque todas capaces de modular el riesgo individual de trombosis.

Una clasificación actualizada de las trombofilias debe considerar como congénitas de mayor prevalencia, al menos la resistencia a la proteína "C" activada, la mutación del gen de la protrombina, los déficits de antitrombina III, proteína "C" y "S", la hiperhomocisteinemia, la desfibrinogenemia y la elevación del nivel del factor VIII. Este grupo engloba a la mayoría de sus variantes tanto sintomáticas como asintomáticas y nos permite realizar diversas consideraciones diagnósticas y terapéuticas de gran utilidad práctica, como es establecer su presencia, número y causas, la eventual afectación de los consanguíneos, definir la modalidad, intensidad y duración de su terapia a la luz de los conocimientos actuales que balancean los riesgos específicos de recurrencia, morbilidad y mortalidad de cada una con las posibilidades de hemorragia, planificar una secuencia ordenada de los estudios de laboratorio indispensables para demostrarlas y tempori-

zarlos racionalmente ya que debemos, a veces, adecuarlos a una imperiosa necesidad de iniciar una terapia anticoagulante de inmediato. Existen otras formas congénitas muy poco prevalentes, y que por ello rara vez pudieran requerir de una investigación, entre las que se incluyen las mutaciones de la trombomodulina, el déficit y disfunción del plasminógeno y de su activador tisular, el déficit del cofactor II de la heparina, las anomalías del plasma y factores de coagulación, como la elevación del factor IX, XI y del activador inhibidor-1 del plasminógeno, el déficit del factor XII y del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina y la elevación de la lipoproteína (a). Por su rareza, sus implicancias clínicas poco claras hasta el momento y difícil estudio de laboratorio son aún de interés limitado⁵.

Entre las trombofilias adquiridas cabe considerar hoy diversas condiciones médicas como los S. antifosfolípidos, la hemoglobinuria paroxística nocturna, el S. nefrótico, las enfermedades inflamatorias intestinales, el S. de Behçet, las vasculitis y mesenquimopatías, las tumorales, el embarazo, las medicamentosas y la trombocitopenia inducida por heparina, además de otras medioambientales como la cirugía, los traumatismos y viajes prolongados. Son las principales condiciones adquiridas capaces de modular el riesgo individual de trombosis y, pese a ser parcialmente conocidas han despertado ahora un renovado interés por su alta prevalencia, la necesidad que sean internalizadas y aplicadas sus consideraciones emergentes al momento de evaluar nuevas trombosis por los innegables beneficios que ofrece su manejo contemporáneo, si bien su diagnóstico no suele requerir habitualmente de los estudios de laboratorio complejos y costosos que exigen las congénitas. Revisaremos en forma somera los aspectos novedosos de las principales trombofilias que parecen ser de mayor interés quirúrgico, recalcando el máximo riesgo de trombosis que ha hecho evidente en los portadores de determinadas variantes.

Trombofilias congénitas prevalentes

Resistencia a la proteína "C" activada (factor V Leyden).

Siendo la trombofilia congénita más frecuente⁶ ha llegado a ser el principal factor de riesgo trombotógico identificado hasta ahora y se le atribuye casi 20% de todas las trombosis venosas (TV) pese a existir una baja prevalencia en la población general del factor V Leyden, a cuya forma heterocigota se considera su causa primaria, de 4,8% en caucásicos, 2,1 en hispano americanos y 0,05 en los africanos y asiáticos, mientras que su forma homocigota sólo

se encuentra en 0,02% de los individuos. En el 95% de los casos ésta trombofilia se debe a la aparición de una mutación puntual en la posición 506 del gen del factor V, cuya consecuencia es una substitución de "G" por "A" que lo transforma en factor V Leyden, el que tendrá alterado un sitio de clivaje de las cadenas largas del factor Va provocando una reducción de su actividad proteolítica y, debido a ello, un incremento de la producción de trombina y del riesgo de trombosis. El 5% de portadores de resistencia a la proteína "C" activada restantes, aún careciendo del factor V Leyden, también presentan un mayor riesgo trombogénico.

El riesgo relativo de trombosis según el estudio de trombofilia controlado de Leyden es de 6 a 8 en los heterocigotos y hasta 80 en los homocigotos⁷, en comparación con 2,7 en hombres adultos sanos, 3,5 en quienes han tenido un solo episodio de trombosis espontánea, 2,4 en las trombosis recurrentes y 7,0 en los mayores de 60 años. El Estudio Physicians' Health, tras un seguimiento de 8,6 años de individuos previamente sanos pero con el factor V Leyden, encontró una tasa de riesgo de tromboembolismo de 2,7 que se elevó a 3,5 cuando las trombosis fueron espontáneas, y aumentó con la edad llegando a ser de 7,0 en mayores de 60 años. Además, el riesgo de recurrencias alcanzó a 2,4 en los heterocigotos. Otros estudios de seguimiento luego de ocurrido un primer episodio venoso trombotico profundo han encontrado además mayor riesgo de recurrencia (tasa 5,4) cuando a ésta condición se le asocia la mutación del gen de la protrombina, y también mayor riesgo trombogénico cuando el factor V Lyden coexiste con un déficit de proteína "C", déficit de proteína "S" o antitrombina III, por su capacidad para afectar el fenotipo clínico de éstas familias.

Se sostiene que el factor V Leyden puede asimismo modular el riesgo trombotico en portadores de homocistinuria, de la variante homocigota del polimorfismo termolábil MTHFR, la elevación de lipoproteína(a) y aparición del genotipo HR-2 del factor V. Aunque la presencia de éste alelo se relaciona con una reducción leve tanto del nivel del factor V como del rol inactivador del factor VIIIa por la proteína "C" activada se ha demostrado que, en forma aislada o asociada a otras trombofilias congénitas no aumenta el riesgo de trombosis, lo que sí ocurre cuando se asocia con los heterocigotos del factor V Leyden, y los doble heterocigotos de éste genotipo y del factor V Leyden, llevando la tasa del riesgo de trombosis a 10,9 y la O.R. del mayor riesgo a 16,3 tal como lo ha demostrado el Estudio Longitudinal de la Etiología del Tromboembolismo.

Clínicamente ésta trombofilia se ha relacionado íntimamente con la trombosis venosa profunda (TVP) aislada (O.R. 10,0) como, con menor frecuencia, con embolias pulmonares (EP) aisladas (O.R. 1,8) o asociadas a éstas (O.R. 5,5) y también aunque con frecuencia mucho menor, con trombosis de la porta, de venas cerebrales y TV superficiales. A menudo, éstas pueden ser relacionadas con la concurrencia de algún otro factor habitual de riesgo trombogénico, aunque dicha relación no parece ocurrir con el cáncer, el trauma o la cirugía.

Mutación del gen de la protrombina (polimorfismo G20210A)

Es la segunda trombofilia genética en frecuencia y parece responsable de 7,1% de las TV. Su prevalencia varía entre 1,7% y 3% en el norte y sur de Europa, es muy baja en africanos y asiáticos y su riesgo relativo de trombosis, de acuerdo al estudio de trombofilias de Leyden, es 2,8. Ocurre por la aparición de un polimorfismo en la región 3' de la posición 20210 del gen de la protrombina, donde también una "G" reemplaza a una "A", lo que eleva el nivel de protrombina, promueve la generación de fibrina e inhibe la capacidad inactivadora del factor Va que es una característica de la proteína "C" activada^{8,9}.

Clínicamente se manifiesta a través de TVP, EP a veces recurrentes, y por TV cerebrales, en especial en mujeres bajo terapia anticonceptiva. Su condición homocigota ha sido relacionada tanto con recurrencias tromboticas (tasa de riesgo 2,4) como con las flebitis recurrentes, aunque éstas parecen ser menos graves que aquéllas que provocan los déficit de proteína "S" y "C".

Déficit de antitrombina III

El déficit de ésta proteasa anticoagulante natural fue descrito en 1939, aunque sólo en 1965 se le asoció con la aparición de diversas complicaciones tromboembólicas. Se le atribuye 1,9-8% de los tromboembolismos, y su prevalencia general se estima de 1-2,5x 5.000 para el tipo I y 7x 5.000 para el tipo II, aunque en la población china llega al 3,5%. Sin embargo, su potencial riesgo de provocar trombosis venosas es extremadamente alto, y además éste se eleva lo largo de la vida desde un 50% a los 21 años hasta llegar a ser de 75- 90% entre los 50 y 60 años^{10,11}. La antitrombina III es una globulina alfa-2 formada por 432 aminoácidos cuyo gen, en cuya secuencia de DNA se han identificado hasta ahora varios polimorfismos, se localiza en la rama larga del cromosoma 1. Es primariamente

inhibidora, en forma progresiva e irreversible, de la trombina y otros factores procoagulantes relacionados con la generación de trombina, como son los factores IXa, Xa, XIa y XIIa, y su acción se ve potenciada por la heparina y el sulfato de heparan de las células endoteliales a la cuáles que se une. Una reducción de su actividad, incluso moderada, disminuye la neutralización de la trombina y otros procoagulantes y favorece la tendencia a la trombosis. Se explica su déficit en las variantes congénitas por una síntesis defectuosa, y en las adquiridas por un aumento de consumo como ocurre en la coagulación intravascular diseminada, TVP extensas y embolias masivas, o por una pérdida desde el compartimento intravascular como sucede en las enfermedades renales y el hipercatabolismo.

Sus déficits se clasifican como de tipo I, y mayoritario en sus variantes congénitas, el que corresponde a la reducción simultánea del antígeno junto a su actividad, y tipo II y propio de las variantes adquiridas, en el cuál el nivel del antígeno puede ser normal pero su actividad marcadamente reducida. Prácticamente sin excepciones, los individuos heterocigotos de ambos tipos serán susceptibles de presentar TV, ya que los homocigotos son incompatibles con la vida, salvo aquéllos de tipo II con déficit de sitios de fijación de la heparina quienes se comportarán como los heterocigotos.

Clínicamente las trombosis aparecen preferentemente en individuos muy jóvenes, un 66% entre los 10 y 35 años y especialmente en el territorio venoso donde suelen provocar trombosis recurrentes. Entre éstas presentan TVP (89%), EP (56%), TV superficiales (44%), de venas mesentéricas (10%), de extremidad superior (4%), cava (4%), venas renales (2%) y, en forma excepcional, en las venas retinales. La afectación arterial es casi desconocida.

Déficit de proteína "C"

Es algo más frecuente que la anterior y, aunque su prevalencia en la población general es de sólo 0,2-0,4% se atribuye entre 3,7-10% de las TV a la presencia de su condición congénita heterocigota que se caracteriza por una reducción de su nivel de 30-60%, aunque también algunos déficits pueden ser asintomáticos^{12,13}. Su forma homocigota, así como la muy infrecuente doble heterocigota (tipo I y II), se han relacionado con la presencia de niveles extremadamente reducidos de proteína C y la aparición de púrpura fulminante neonatal, síndrome con graves trombosis cerebrales y manifestaciones cutáneas que evolucionan hacia la necrosis, habitualmente fatal y refractario a anticoagulantes o

antiplaquetarios. Las variantes adquiridas se observan en la coagulación intravascular diseminada, EP, trombosis extensas, daño hepático crónico, postoperados, infecciones, neoplasias, púrpura trombocitopénica, distress respiratorio del adulto, síndrome hemolítico urémico y durante terapia con l-asparaginasa.

Fue descubierta en 1960, como una proteína dependiente de la vitamina K de síntesis hepática y se ha localizado su gen en el cromosoma 2, al cuál hasta el momento se le han descrito numerosos polimorfismos y mutaciones capaces de afectarlo. La proteína "C" es activada por la trombina, con participación de la trombomodulina endotelial, y su forma activada inactiva simultáneamente los factores Va y VIIIa reduciendo la generación de trombina y aumentando la actividad fibrinolítica. Se han descrito también dos variantes de éste déficit, un tipo I y más común, caracterizado por una reducción simultánea tanto del antígeno como su nivel de actividad y un tipo II, que se manifiesta por una reducción mínima del nivel pero muy significativa de su actividad debido a la generación de moléculas de proteína "C" defectuosas.

Al igual que en la resistencia a la proteína "C" activada su manifestación preferente son las TVP (54%) y TV superficiales (59%), EP (43%), trombosis de venas mesentéricas (6%) y de la extremidad superior (9%). Estas se presentan en individuos jóvenes, 50% antes de 36 años y 75-90% antes de los 50-60 años, y hasta un 43% son espontáneas y, con frecuencia, recurrentes. Las trombosis arteriales son raras, al igual que su otra manifestación, la necrosis superficial inducida por warfarina que debe advertir de su presencia.

Déficit de proteína "S"

Se considera al déficit de éste anticoagulante natural como causa del 2,3% de las TV aunque su prevalencia en la población general es sólo de 0,0003%, salvo en la población china donde llega a 3,5%. Su forma congénita heterocigota presenta una gran tendencia a las trombosis mientras que la forma homocigota, muy infrecuente, se ha relacionado con la aparición del púrpura fulminans^{14,15}. La proteína "S" es una glicoproteína dependiente de la vitamina K cuyo gen, susceptible de presentar múltiples polimorfismos se localiza en el cromosoma 3 y cuyo déficit recién fue identificado en 1984. En parte, actúa como un cofactor que incrementa la afinidad de la proteína "C" activada por los fosfolípidos electronegativos de las membranas con los que forma un complejo que potencia la capacidad inactivadora de los factores Va y VIIIa,

mientras que el 60% de proteína "S" restante se une a la proteína C4b del complemento, en forma independiente de su rol de cofactor. El déficit adquirido suele relacionarse, como el de las otras proteínas dependientes de la vitamina K con el uso de los antiprotrombóticos, que la reducen junto a la proteína "C" hasta un 40-60% ya a las 48 h de administrarlos, aunque después se recupera espontáneamente alcanzando 70% después de dos semanas, de manera que cuando ello no ocurre debe hacernos sospechar un déficit congénito. Otras causas adquiridas son la coagulación diseminada, la diabetes tipo I, el síndrome nefrótico, la terapia estrogénica y anticonceptiva y la trombocitosis.

La mayoría de los déficits clínicos son de tipo I, caracterizados por una reducción tanto del nivel total del antígeno proteína "S" como de su nivel libre (aquel no unido al complemento), aunque a veces son sólo de la proteína libre. Los de tipo II, y menos comunes, tienen niveles normales tanto del antígeno de la proteína total como libre, aunque un déficit funcional de ésta. Debe tenerse presente, para evitar errores, que algunos autores han propuesto denominarlos en forma inversa, y a diferencia de lo que se hace con la antitrombina III y la proteína "C", denominando tipo II al déficit cuantitativo y tipo I al cualitativo.

Las trombosis son preferentemente venosas e incluyen TVP (63%), EP (53%), TV superficiales (68%), de extremidad superior (6%), de venas mesentéricas (4%) y cerebrales (2%), las que se presentan a edades menores que en otras trombofilias, 50% antes de los 25 años y un 75-90% entre 50 y 60 años y, además, hasta el 56% son espontáneas. Rara vez se ha asociado con la necrosis de piel y grasa inducida por warfarina.

Hiperhomocisteinemia

Se ha encontrado una elevación leve o moderada de su nivel en 5% de los adultos normales y hasta el 10% de los tromboembolismos, el que parece ocurrir debido a la presencia de defectos genéticos en dos enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína, que no es sino una forma reducida de la metionina que ha ingresado al compartimento intracelular donde es remetida a metionina o transulfurada a cistation mediante la participación tanto de la metilentetrahidrofolato reductasa como de la cistationbeta sintetasa. Se sabe que la elevación leve o moderada de la homocisteína se debe a la presencia de un déficit homocigoto de la última enzima, situación muy poco frecuente en la clínica (1x200), y que su elevación más significativa, prevalente y acompañada

de homocisteinuria a la presencia homocigota de una variante termolábil del gen de la primera, a consecuencias de la sustitución por "C" de la "T" de su posición 677, fenómeno que se ha encontrado en el 5-12% de la población caucásica y el 1,4% de la africana. Una elevación de la homocisteína incrementa la formación de trombina por su capacidad para potenciar la actividad de los factores XII y V, inhibir tanto la expresión de trombomodulina como la activación de la proteína "C", incrementar la expresión del factor tisular, y reducir la expresión endotelial del sulfato de heparan^{16,17}.

Clínicamente puede provocar TVP con o sin EP (64%), TV superficial (24%) y TV cerebral o mesentérica (12%). El estudio de trombofilias de Leyden ha dejado en evidencia un riesgo de TV inicial 2,5 veces mayor en la elevación de homocisteína por sobre el percentil 95, así como otro meta análisis de casos controlados ha establecido una O.R. de 2,95 para idénticas condiciones.

Desfibrinogenemia

Se produce por la presencia de fibrinógeno funcionalmente anormal, hecho muy poco frecuente en la población normal (<0,01%) y su prevalencia en las trombosis es sólo 0,8%¹⁸. Tanto la reducción de la actividad fibrinolítica, como de la actividad de su activador, pueden predisponer a la formación de trombos ya que reducen el nivel del plasminógeno y la actividad de su activador tisular (t-PA), y elevan la actividad del inhibidor de la fibrinólisis. La anomalía que se ha encontrado en los pacientes con fibrinógeno alterado consiste en un defecto funcional del proceso de conversión del fibrinógeno en fibrina, que se ha atribuido tanto a unión defectuosa de la trombina con un fibrinógeno anormal que eleva el nivel de trombina, como también a una estimulación defectuosa de la fibrinólisis mediada por el activador del plasminógeno tisular ante la presencia de fibrina anormal, hechos que han permitido poder definir hasta ahora casi un centenar de variantes de la enfermedad. En las formas adquiridas se encuentra reducción de la actividad fibrinolítica en la aterosclerosis generalizada, el infarto agudo, diabéticos, escleroderma, púrpura idiopática, EP, TV recurrentes, el postoperatorio y terapia anticonceptiva, e inhibición del activador de la fibrinólisis en postoperados, infectados o con diversos procesos inflamatorios, el escleroderma y las púrpuras.

Hasta el 53% de los portadores de disfibrinogenemia son asintomáticos, un 26% presenta sólo trastornos hemorrágicos de diversa cuantía y hasta el 21% diversas trombosis, con o sin hemorragias,

en su mayoría venosas y con cierta tendencia familiar y, sólo excepcionalmente, arteriales.

Elevación del nivel del factor VIII

La prevalencia de la elevación de éste reactante de fase aguda en individuos normales es de 11% y en aquéllos con trombosis de 25%, casos en los que además se mantiene elevado en forma persistente e independiente de la respuesta en la fase aguda, sin que haya sido posible hasta ahora establecer claramente su rol patogénico en las trombosis. Es un procofactor capaz de acelerar la activación del factor X por el IXa y se postula que sus niveles elevados pueden incrementar la producción de trombina y causar además una suerte de resistencia adquirida a la proteína "C" activada^{19,20}. El estudio de Leyden ha identificado su nivel por encima de 150 IU/ml como factor de riesgo independiente de TV. Otro estudio controlado de 17 casos ha encontrado además una clara predisposición familiar a los eventos trombóticos, los que se presentaron entre 17 y 67 años como TVP¹⁶, EP², trombosis con EP² o trombosis de la cava¹. El 47% fueron espontáneos.

Trombofilias adquiridas prevalentes

Síndrome antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de inmunoglobulinas, la que incluye tanto los anticuerpos anticardiolipinas como los mal llamados anticoagulante lúpicos, ambos dirigidos contra los complejos proteína-fosfolípidos y cuyas manifestaciones clínicas se traducen a través de dos síndromes trombóticos diferentes aunque estrechamente relacionados entre sí, uno por los anticuerpos anticardiolipinas y otro por el anticoagulante lúpico. Aunque se les considera casi similares, prácticamente nunca concurren en forma simultánea en un mismo individuo, diferenciándose uno del otro por sus diferentes causas, prevalencias, características bioquímicas y clínicas, de laboratorio y manejo. La prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en la población general es 2-4% y la del anticoagulante lúpico algo menor, aunque en las trombosis venosas éste puede alcanzar hasta 8,5-14%²¹. Debido a su heterogenicidad la patogenia de éste síndrome parece multifactorial, y se atribuye a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de membrana plaquetarios, interferir con la liberación de la prostaciclina endotelial, inhibir la activación de anticoagulantes naturales como la proteína "C" al deprimir la trombomodulina y de

inhibir además la actividad de la antitrombina III, la activación de la prekalicreína y la liberación de t-PA, hechos que les permiten afectar en forma especial a la protrombina y la beta 2-glicoproteína I. Su vasculopatía se caracteriza básicamente por la trombosis de las pequeñas venas y/o arterias, y es muy similar a la vasculitis aunque con menor componente inflamatorio. Se ha establecido que la coexistencia del factor V Leyden incrementa el riesgo trombótico de ésta condición. Ambos síndromes antifosfolípidos pueden coexistir con el lupus y enfermedades del colágeno, afecciones autoinmunes, tumorales, con inmunodeficiencias o asociarse al empleo de drogas como fenitoína, quinina, hidralazina, fenotiazinas o cocaína y se consideran secundarios a éstas, aunque la mayoría son primarios ya que se presentan en individuos previamente sanos.

El S. anticardiolipinas es hasta cinco veces más frecuente que el anticoagulante lúpico y se asocia en partes iguales con enfermedad arterial y venosa, mientras el segundo especialmente con las TV. Cabe esperar la ocurrencia de diversos eventos trombóticos, y muchos recurrentes, en el 25-58% de los portadores del anticoagulante lúpico y hasta un 73% de aquéllos con anticuerpos anticardiolipinas, como también una prevalencia de 4,5-18% en los portadores de lupus generalizado sin síndrome antifosfolípidos y hasta de 46% cuando los tienen. Un estudio prospectivo de pacientes seguidos durante cuatro años ha establecido una prevalencia de trombosis de 2,5% por paciente-año, la mitad con algún evento venoso y con frecuencia recurrente o múltiple: 53% son TVP, 23% EP, 18% TV superficiales, 6% TV hepáticas y, excepcionalmente TV retinales y cerebrales. También se les atribuyen, con menor frecuencia, trombosis de pequeñas y medianas arterias como carotídeas y vértebrobasilares, coronarias, mesentéricas, de arteria hepática, retinales, renales y esplénicas.

Clínicamente la mayoría de los S. anticardiolipinas son primarios y se manifiestan tanto por TV que incluyen TVP de los miembros superiores e inferiores, EP, TV craneanas, hepáticas y de cava inferior (S. de Budd-Chiari), porta, venas renales y retinales, como por trombosis arteriales principalmente coronarias, carotídeas, cerebrales, retinales, subclavias, axilares, braquiales, mesentéricas, aórticas y periféricas²²⁻²⁴. Además se les ha relacionado con el 18% de la enfermedad coronaria precoz y la oclusión precoz y tardía de angioplastias e injertos, con trombosis arteriales y venosas recurrentes y, en algunos casos con la refractariedad a la terapia antiprotrombica, hecho que debe hacerlos sospechar su presencia. Sus manifestaciones

trombóticas cutáneas, identificadas en forma reciente, son de interés ya que suelen comprometer los miembros inferiores y se han encontrado en el 25% de los portadores de anticoagulante lúpico, e incluso en un 41% como el primer signo de enfermedad y alcanzando en el 40% un compromiso multisistémico durante su evolución. Se clasifican como gangrenas o úlceras periféricas, tromboflebitis, hemorragias y púrpuras necrotizantes, y guardan estrecha relación con la livedo reticularis y la atrofia blanca. A sus manifestaciones maternas, se les atribuye hasta el 60% de los abortos y pérdidas fetales a repetición, las vasculitis placentarias y la trombocitopenia materna.

En contraste, y aunque la mayoría de los S. anticoagulantes lúpicos son también primarios, incrementan básicamente el riesgo de tromboembolismos que se manifiestan tanto por EP como por TVP, las que afectan no sólo las extremidades sino también las venas mesentéricas, renales, hepáticas, la porta y cava. Sólo excepcionalmente comprometen las arterias coronarias, cerebrales, carótidas, aorta, mesentéricas, renales y de las extremidades. En ambos síndromes suele encontrarse una trombocitopenia moderada o acentuada, aunque de frecuencia variable ya se presenta en el 10% de los primarios y hasta el 50% de los secundarios y, pese a la cuál predominan los episodios trombóticos y no los hemorrágicos. Parece de origen autoinmune y debida a sensibilización plaquetaria por los anticuerpos unidos a los fosfolípidos de superficie.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Aunque muy infrecuente, ésta enfermedad del sistema hematopoiético puede generar también trombosis graves y atípicas²⁵. Entre sus principales manifestaciones clínicas un estudio de 220 pacientes le ha atribuido una incidencia de TV de 28% con una edad media de presentación de 33 años. En su gran mayoría fueron síndromes de Budd-Chiari (44%), trombosis del sistema venoso central (29%) y TVP periféricas (29%).

Síndrome nefrótico

Se le asocia una incidencia de tromboembolismo venoso de 10-40%, la que se atribuye tanto a una reducción del nivel de diversas proteasas anticoagulantes como antitrombina III y proteína "S" libre y de los niveles del plasminógeno, alfa2-antiplasmina y albúmina debido a su pérdida urinaria exacerbada por la hiperpermeabilidad glomerular, a lo que se une la activación del sistema hemostático renal por sobre expresión del factor tisular de los

monocitos y macrófagos estimulados por los linfocitos T en los glomérulos, cuyos capilares dañados por el depósito de complejos inmunes activan el sistema de coagulación²⁶.

Clínicamente las trombosis comprometen las venas superficiales, las profundas del miembro inferior y la pelvis, la cava inferior y, con frecuencia, las venas renales, llegando a señalar incluso una prevalencia de 44% para ésta última localización.

Enfermedades inflamatorias intestinales

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se han relacionado con un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y, aunque su patogenia no se encuentra aclarada por completo, se ha encontrado que el 63% de los portadores de Crohn tienen niveles de proteína "S" libre bajo lo normal y, buena parte, niveles elevados del factor VIII, lipoproteína(a) y fibrinógeno. En contraste, a las colitis ulcerosas sólo se les ha encontrado elevado el nivel del factor VII²⁷. La incidencia de tromboembolismo, según un estudio de seguimiento basado en la tasa de riesgo de 20.000 pacientes-año es 4,7 para TVP y 2,9 para EP en el Crohn, y 2,8 para TVP y 3,6 para EP en la colitis ulcerosa.

Síndrome de Behcet, vasculitis y otras mesenquimopatías

Se ha reportado hasta un 38,9% de TVP en una serie de 113 pacientes con enfermedad de Behcet, las que en su mayoría se presentan en los miembros inferiores. Estas parecen ocurrir casi exclusivamente debido al estado protrombótico provocado por el daño de las células endoteliales que caracteriza tanto a ésta como a otras vasculitis²⁸. El lupus sistémico también se asocia estrechamente con diversas complicaciones trombóticas²⁹ que la mayoría de las veces se han atribuido a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, ya que constantemente en ellos se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas (50-60%), mientras que en otros, además, niveles elevados de homocisteína y factor V Leyden.

Tumorales

Muchas neoplasias, en especial las mieloproliferativas, los adenocarcinomas y tumores cerebrales se asocian con la aparición de diversos episodios trombóticos, que en ocasiones revisten formas muy poco comunes como tromboflebitis migratorias, trombosis endocárdica, de la porta o

las venas hepáticas y que además, como lo ha comprobado un estudio prospectivo, en el 3% de los casos son espontáneas y sin factores de riesgo. Otro estudio poblacional controlado hasta por cinco años encontró una prevalencia de malignidad de 11% en pacientes con TVP en comparación con 7,5% en aquéllos sin trombosis^{30,31}. Su patogenia parece deberse tanto a la activación directa de los factores tisulares por las células tumorales interactuando con el factor VIIa, estimulación indirecta de los mononucleares y, quizás, a activación del endotelio por las células tumorales, la trombocitosis o anomalías de la función plaquetaria, la hemoconcentración o la estasia venosa por obstrucción.

Los pacientes sometidos a quimioterapia también tienen un mayor riesgo de trombosis, que termina con ésta y se estima de 4-15%, contra un 0-2%, el que puede deberse a la acción deletérea sobre el endotelio de agentes como bleomicina, carmustina, vincristina y BCNU, la eventual interacción de algunos de éstos con algunos anticoagulantes naturales como lo hacen la l-asparaginasa, que reduce la antitrombina III, y la thalidomida que eleva de 4% a 18% el riesgo de trombosis en los mielomas cuando es asociada a otras drogas³². El uso del tamoxifeno incrementa hasta 3,1 el riesgo relativo de TEP en las mujeres menores de 50 años, y hasta 1,6 en aquéllas de todas las edades, mientras que el raloxifeno³³ como modulador selectivo de receptores de estrógenos lleva el riesgo tromboembólico hasta 3,1.

Embarazo

El riesgo de trombosis en la embarazada supera cinco veces el de la no grávida, y aumenta en la medida que transcurre el embarazo, en forma tal que la mitad se producen en el tercer trimestre, y no deja de llamar la atención el hecho que hasta 84% de las TVP de las embarazadas afectan su miembro inferior izquierdo. Se reconoce una incidencia global de TV de 71-85 eventos, y de EP de 15 eventos (7 ante natales y 8 post natales) por cada 100.000 partos^{34,35}, cuya patogenia no sólo considera la estasia venosa, sino también el daño mecánico de las venas pelvianas durante el parto, la hipercoagulabilidad, la reducción de la proteína "S" y la inhibición de la fibrinólisis que acompaña a ésta condición. Se ha establecido claramente que al coexistir alguna trombofilia hereditaria el riesgo trombogénico se acrecienta³⁶. Así, el factor V Leyden eleva la tasa de riesgo de la embarazada y puerpera a 9,3 y la mutación del gen de la protrombina hasta 15,2, y con la combinación de ambos llega a 107. También según algunos estu-

dios retrospectivos la frecuencia de TEP llega a 4,1% en la embarazada con déficit de antitrombina III, proteína "C" o proteína "S", contra un 0,5% de aquéllas sin éstos déficits.

Cirugía y trauma

Se ha destacado la alta incidencia de TVP durante la cirugía sin profilaxis, la que puede variar de acuerdo a los diversos procedimientos aunque alcanzando cifras cercanas al 25% en la cirugía general, 16% en la ginecológica, 54% en los reemplazos de cadera, 64% en los de rodilla y 22% en la neurocirugía, cifras que la profilaxis con HBPM permiten reducir hasta la cuarta parte en el caso de la cirugía general y a la mitad en los reemplazos de rodilla³⁷. La incidencia de EP parece menor, del orden del 1,6% en la cirugía general, un 0,9% de la cual es fatal.

La incidencia de TVP en los politraumatizados supera el 50%³⁸, mientras la de EP alcanza al 2%, además de representar la tercera causa de muerte entre quienes sobreviven inicialmente al trauma. Se ha identificado a la edad, la necesidad de transfusión y cirugía, las fracturas de fémur y tibia y las lesiones medulares como sus principales factores de riesgo.

Viajes prolongados

Al menos un estudio prospectivo y controlado ha identificado claramente un mayor riesgo de tromboembolismo y EP de hasta 3,98 entre quienes han viajado por avión durante más de cuatro horas en las cuatro semanas precedentes, mientras que otro estudio retrospectivo reciente que cubrió los arribos al aeropuerto Charles de Gaulle mostró una incidencia de TEP de 1,5 casos por millón entre quienes viajaron 5.000km o más, contra 0,01 en quienes viajaron menos^{39,40}. Se supone que éstos se deben a la inmovilización, la estasia venosa, la hemoconcentración secundaria a la deshidratación motivada por la baja humedad relativa de las cabinas, así como a alteración de la fibrinólisis y activación de la coagulación por la reducida presión y concentración de oxígeno.

Terapia hormonal

Los anticonceptivos de primera generación con 50 microgramos de estrógeno y noretindrona elevan la incidencia anual de trombosis, en su mayoría venosa, desde 0,8 hasta 2-3 casos por 10.000 y se les atribuyen 10,5 eventos por millón/año de EP fatal, lo que representa una tasa de

riesgo relativo de 9,6. Esto ocurre por una reducción transitoria, y atribuible a su uso, de la antitrombina III, la proteína "S" y de la actividad de la proteína "C" activada, unida a elevación de los procoagulantes. Tanto el tipo de estrógeno como su contenido parecen revestir importancia, ya que un estudio controlado a cinco años demuestra que el riesgo se eleva proporcionalmente a su dosis y al comenzar a utilizarlos y, contra lo esperado al comparar el riesgo de trombosis de aquéllos de segunda generación con sólo 35 microgramos de estrógenos y levonorgestrel y de tercera generación, con apenas 20 microgramos, y desogestrel, gestodona o norgestimate, con el de quienes no los utilizan, sus respectivas O.R. para TEP son 2,9 y 4,0, lo que sugiere que éstas variantes sólo han acrecentado el riesgo^{41,42}. Asimismo se ha destacado el peligro que reviste utilizar gestágenos en las portadoras de algunas trombofilias como la mutación del gen de la protrombina y la resistencia a la proteína "C" activada, ya que la O.R. del riesgo de TV cerebrales se eleva violentamente desde 22,1 hasta 149,3, sugiriendo que en tales casos están absolutamente contraindicados⁴³.

La terapia de sustitución hormonal se ha evaluado a través de un estudio ciego y controlado con placebo que demuestra claramente que aquéllas tratadas con estrógenos conjugados equinos y progesterona presentan, transcurridos 4,1 años de seguimiento, 4,6 TVP y 2,0 EP por 1.000 mujeres/año contra 1,6 y 0,7 del placebo y, luego de 6,8 años, un riesgo relativo de TEP de 2,08⁴⁴. Una nueva y rara complicación de las terapias para potenciar la fertilidad es el llamado síndrome de sobre estimulación ovárica, que cursa con disfunción hepática y renal e hipoalbuminemia, ascitis e hidrotórax⁴⁵. La hemoconcentración e hiperviscosidad parecen responsables de las trombosis atípicas que suelen acompañarlo, las que afectan las venas yugulares, cerebrales, axilares, subclavas, y del miembro inferior.

Trombocitopenia inducida por heparina

Es una enfermedad susceptible de aparecer en 2-3% de quienes reciben heparina convencional o HBPM, tanto con intención profiláctica como terapéutica por 7 o más días, y parece ocurrir por una activación plaquetaria y como un efecto adverso a la misma heparina. Se le ha visto capaz de reducir su recuento hasta menos de 100.000/ml, aunque muchas veces lo haga en forma asintomática. Se ha encontrado una menor producción de anticuerpos con la HBPM que con la convencional y, si bien las posibilidades de hemorragia son excepcionales,

un 1% llega a presentar complicaciones tromboembólicas graves, las que incluso pueden preceder a la trombocitopenia y presentarse aún después de suspendida la droga, tal como lo demuestra un estudio de ésta infrecuente condición que ha encontrado una O.R. de 27,0 para el riesgo de TV proximal y de 93,4 para EP^{46,47}.

REFERENCIAS

1. Rosendaal, F. Venous thrombosis: a multicausal disease *Lancet* 1993; 353: 1167-73.
2. Poblete R, Draper, Velásquez A, *et al.* Oclusión arterial y venosa aguda asociada a déficit de antitrombina III. *Rev Chilena de Cirugía* 1991; 43(4): 389-93.
3. Poblete R. Implicancias vasculares de las trombofilias. *Rev Chilena de Cirugía* 1997; 49(6): 718-27.
4. Perry S, Ortel Th. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24: 153-70.
5. Bick R, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability *Med Clin of NA* 1998; 82: 409-57.
6. Seligsohn U, Lubetzky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-31.
7. Rosendaal F, Koster F, Vandenbroucke J. *et al.* High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leyden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
8. Lane D, Grant P. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-32.
9. Simioni P, Prandoni P, Lensing A, *et al.* Risk of subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 96: 3329-33.
10. Lane D, Mannucci P, Bauer K, *et al.* Inherited thrombophilia. Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
11. Tait R, Walker I, Perry, D, *et al.* Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-12.
12. Seligsohn U, Berger A, Abend M, *et al.* Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984; 310: 559-62.
13. Reitsma P, Bernardi F, Doig R, *et al.* Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. *Thromb Haemost* 1995; 73: 876-89.
14. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci P. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
15. Shen M, Lin, J, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leyden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Res* 1997; 87: 377-85.
16. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
17. den Heijer M, Koster T, Blom H, *et al.* Hyperhomo-

- cisteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
18. Mosesson M. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 311-9.
 19. Kamphuisen P, Eikenboom J, Bertina R. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 731-8.
 20. O'Donnell J, Mumford A, Manning R, *et al.* Elevation of FVIII:c in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000; 83: 10-3
 21. Petri M. Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin of NA* 1994; 20: 443-69.
 22. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, *et al.* Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the italian registry. *Am J Med* 1996; 100: 5306.
 23. Simioni P, Prandoni P, Zanon E, *et al.* Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant: a case-control study. *Thromb Haemost* 1996; 76: 187-9.
 24. Bowles C. Vasculopathy associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Rheumat Dis Clin of NA* 1990; 16(2): 471-87.
 25. Socie G, Mary J, de Gramont A, *et al.* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348: 573-7.
 26. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995; 70: 271-81.
 - 27.- Hudson M, Chitolie A, Hutton R, *et al.* Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 733-7.
 - 28.- Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1081-5.
 - 29.- Fijnheer R, Horbach D, Donders R, *et al.* Factor V Leyden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 514-7.
 30. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein B, *et al.* Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132: 850-5.
 31. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, *et al.* Deep venous thrombosis and occult malignancy. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
 32. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, *et al.* Increased risk of deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
 33. Cummings S, Eckert S, Krueger K, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomised trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 28: 2189-97.
 34. Ray J, Chan W. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period and the leg presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 265-71.
 35. Simpson E, Lawrenson, R, Nightingale A, *et al.* Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 56-60.
 36. McColl M, Ramsay J, Tait R, *et al.* Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.
 37. Geerts W, Heit J, Clagett G, *et al.* Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S-75S.
 38. Geerts W, Code K, Jay R, *et al.* A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
 39. Ferrari E, Chevallerier T, Chapelier A, *et al.* Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999; 115: 440-4.
 40. Lapostolle F, Surget V, Borron S, *et al.* Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-83.
 41. Rosendaal F, Helmerhorst F, Vandenbroucke J. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-23.
 42. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner, S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
 43. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, *et al.* High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and users of oral contraceptives. *New Engl J Med* 1998; 338: 1793-7.
 44. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
 45. Lamon D, Chang C, Hruska L, *et al.* Superior vena cava thrombosis after in vivo fertilization: case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 283-5.
 46. Warkentin T, Levine M, Hirsh, J, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
 47. Warkentin T, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.