

Artículos

- [Introducción](#)
- [Trombofilia](#)
- [Factores hereditarios](#)
- [Factores adquiridos](#)
- [Factores de riesgo de significado incierto](#)
- [Conclusiones](#)
- [Bibliografía](#)

Medicina interna

Trombosis venosa profunda. I Trombofilia

Fecha de recepción: 31/12/2000
Fecha de aceptación: 31/12/2000



[Carlos Goldstein](#)
cargolds@cantv.net
Médico Internista-Hematólogo

La aparición de una Trombosis Venosa Profunda es motivo de alta preocupación para médicos y pacientes al surgir, inmediatamente el espectro del embolismo pulmonar y sus graves consecuencias. Cuando la oclusión venosa incide espontáneamente, sin ningún determinante patológico, médico o quirúrgico aparente, existe una alta probabilidad de que la persona afectada pudiera albergar algún sustrato trombofílico. La tecnología analítica actual ha incorporado nuevas determinaciones de alteraciones, tanto hemostáticas como de otras moléculas circulantes. Éstos han sido íntimamente asociadas a la facilitación del fenómeno trombótico venoso, en individuos "normales" y en pacientes en los cuales esta patología vascular emerge en asociaciones con diversas entidades médicas, obstétricas y postquirúrgicas.

Introducción



Según criterios generalizados, las pesquisas para estimar la incidencia de la Trombosis Venosa Profunda (TVP), y sus complicaciones embólicas, resultan infructuosas y sus conclusiones poco confiables. La disponibilidad actual de una metodología moderna no invasiva y provista de una alta sensibilidad de detección, aún no ha permitido mejorar el panorama global del desierto diagnóstico. La inexactitud clínica es notoria en las instituciones que aún practican autopsias de manera rutinaria. En una de las recopilaciones post-mortem más recientes, basada en 2417 autopsias consecutivas, la disociación clínico-patológica se hizo patente con un 30-60% de "sobrediagnóstico" y un 84% de "subdiagnóstico" (1). En contraposición a estas discordancias, algunas publicaciones sostienen que la enfermedad afecta al menos a 1 de cada mil habitantes/año (2) y a un 10-26% de los casos hospitalizados por cualquier motivo (3), siendo los porcentajes todavía mayores en pacientes con patología cardiovascular o neoplásica (4). Sin embargo, cabe recalcar que en individuos no hospitalizados carecemos de datos concluyentes. Más recientemente, una visión etaria calcula el aumento de la incidencia desde 1/100000 en la niñez, hasta 1/100 en edades avanzadas (35). La escasez de cifras más fidedignas obedece, en gran parte, a la aceptación universal de la flebografía radiológica con contraste como único parámetro confirmatorio de la TVP, pero dado su elevado costo y potenciales complicaciones, su implementación más habitual no es factible. Tales circunstancias inciden en que en ambientes tanto hospitalarios como ambulatorios, el diagnóstico y tratamiento se sustenten mayormente sobre signos más o menos típicos, apoyados por técnicas no invasivas y en que muchas obstrucciones venosas, asintomáticas o leves, pasen usualmente desapercibidas.

Cuando los segmentos trombosados permanecen circunscritos, el cuadro agudo se limita a la zona correspondiente, sin causar manifestaciones sistémicas destacables, ni reducir el tiempo de sobrevida. La repermeabilización circulatoria sobreviene en períodos variables de 1-8 semanas, dependiendo del daño venoso preexistente y de la posibilidad de erradicar o neutralizar las causas predisponentes. En cuanto a morbilidad residual, el éstasis del retorno venoso, más asiduo en miembros inferiores, puede persistir por largo tiempo y resultar moderadamente incapacitante. Obviamente, la mayor gravedad clínica surge con el desprendimiento y migración intravascular masiva y/o continua de coágulos preformados hacia zonas corporales críticas, originando como repercusiones más serias el Embolismo Pulmonar Agudo y la Hipertensión Pulmonar progresiva.

Estadísticamente, los principales factores de riesgo incluyen una vasta patología médica, predominantemente cardiovascular y cancerosa, el reposo ortostático prolongado, el embarazo normal o complicado, el uso de contraceptivos orales y los períodos inmediatos post-quirúrgicos ortopédicos, abdominales o neoplásicos. La secuencia fisiopatológica convencionalmente aceptada asume primariamente una disfunción de células endoteliales que las induce a secretar Factor Tisular, la consecuente activación de la vía extrínseca de la coagulación y finalmente el depósito de redes de fibrina en áreas de daño venoso y/o flujo enlentecido. Contrariamente a lo que ocurre en la trombogénesis arterial, durante estas fases la participación plaquetaria es escasa.

Por mucho tiempo, y hasta épocas muy recientes, resultaba imposible identificar "a priori", durante el evento veno-oclusivo agudo o incluso posttrombótico, alguna característica sintomática, vascular o hemostática, relacionable con el inicio, la intensidad o la recurrencia de

los eventos tromboembólicos; no obstante, la simple observación clínica, sin la ayuda de los recursos técnicos actuales, ya presagiaba la existencia de una predisposición "trombofílica". Con este argumento se intentaba explicar el motivo por el cual el tromboembolismo venoso sólo afectaba a una impredecible minoría de los numerosos pacientes constantemente expuestos a las mismas condiciones médicas o quirúrgicas.

Esta teoría etiopatogénica se ha ido corroborando mediante el progresivo descubrimiento de alteraciones, heredadas o adquiridas, de un conjunto de proteínas, glicoproteínas y lipoproteínas circulantes, las cuales desequilibran el balance hemostático fisiológico, desviándolo hacia la trombogenicidad. Actualmente, con la incorporación de nuevos métodos analíticos, el laboratorio de hemostasia está en capacidad de revelar diversas condiciones protrombóticas, así como facilitar, según el tipo de alteración, la individualización de medidas profilácticas y terapéuticas. Sin embargo, la exploración de estas anomalías, en extensos grupos poblacionales "sanos", ha originado interesantes enigmas interpretativos debido a las incongruencias detectadas en las expresiones genotipo/fenotipo.



Una conclusión inesperada de estas pesquisas enfatiza que la sola presencia de mutaciones típicas y reproducibles, en individuos aislados o en grupos familiares, no implica la ocurrencia inevitable de complicaciones vasculares pasadas, presentes o futuras, al evidenciarse numerosos portadores de avanzada longevidad, que jamás han experimentado un evento trombótico. Curiosamente y quizás en relación con desplazamientos antropológicos ancestrales, varios de estos

defectos tienden a concentrarse preferencialmente en diversas regiones del planeta. Entre los expertos en hemostasia, estos hallazgos suscitan frecuentes divergencias en cuanto a la relevancia clínica de cada nueva anomalía molecular descubierta y sobre la justificación de decidir una anticoagulación profiláctica y por tiempo indefinido, en personas asintomáticas, las cuales han sido diagnosticadas fortuitamente.

Esta revisión incluye selectos aspectos básicos, con algunas implicaciones terapéuticas sobre estos factores trombofílicos.

Trombofilia

Con este término se definen las diversas anomalías heredo-familiares o adquiridas cuya presencia predispone estadísticamente a fenómenos trombóticos venosos o arteriales. La Tabla 1 recoge una clasificación detallada de aquellas que han adquirido mayor preponderancia en el espectro etiológico actual.

Hereditarias	Adquiridas	De significado incierto
Deficiencia de ATIII Factor V R506Q (factor Leiden) Factor II G20210A Deficiencia de proteínas C y S Hiperhomocistinemia Disfibrinogenemia Alteraciones del sistema fibrinolítico Aumento del factor VIII (factor antihemofílico A)	Resistencia a la proteína C activada Deficiencia de ATIII Anticuerpos antifosfolípidicos Hiperhomocistinemia Aumento de fibrinógeno Criofibrinogenemia	Aumento del factor II (protrombina) Glicoproteína rica en histidina Deficiencia del Factor XII (Hageman) Cofactor II de la heparina

Tabla 1
Alteraciones Trombofílicas

La investigación simultánea de todas o incluso de la mayoría de estas alteraciones, aunque ideal, es poco práctica y económicamente muy onerosa. Una orientación clínica, basada en los antecedentes personales, familiares y en pormenores de los eventos trombóticos, permite seleccionar las pruebas in vitro más lógicas, determinando así el costo beneficio más razonable en cada situación (Tabla 2).

<p>Historia familiar de trombosis venosa Trombosis "idiopática" recurrente Primer episodio personal o familiar en edad temprana "Resistencia" al tratamiento anticoagulante Aparición de trombosis sin causa obvia o con eventos triviales Asociación simultánea de trombosis venosas y arteriales Asociación de trombosis con pérdidas fetales Trombosis venosa en sitios poco comunes Necrosis dérmica inducida por Warfarina Púrpura neonatal fulminante</p>

Tabla 2
Aspectos clínicos sugestivos de Trombofilia

Factores hereditarios

Antitrombina | Factor Leyden (Resistencia a la proteína C activada) | Factor II (protrombina) G20210A |
Deficiencias de proteínas C y S | Hiperhomocistinemia (Homocistinuria) | Disfibrinogenemia | Alteraciones del sistema fibrinolítico | Aumento del factor VIII (factor antihemofílico A)

Antitrombina III (ATIII)

Cronológicamente, el descubrimiento de una disminución de la actividad de la ATIII representó el primer paso para el reconocimiento de la Trombofilia. Esta glicoproteína es el máximo inhibidor fisiológico de la trombina generada por la cascada de la coagulación. Su efecto enzimático neutralizante también abarca los factores activados IIa (protrombina), Xa, IXa y XIIa (Hageman). En condiciones hemostáticas normales, su inhibición de la trombina es relativamente lenta (actividad inactivante de trombina), pero en presencia de heparina, este proceso se intensifica en una magnitud de 1000-10000 veces (actividad de cofactor de heparina). La presencia de ATIII es indispensable para que, al unirse fuertemente a ella, la heparina pueda ejercer sus efectos. Esta cohesión "obligada" explica la rara observación de una aparente resistencia al efecto heparínico cuando ocurren severas deficiencias o disfunciones de la ATIII.



La molécula de ATIII es codificada por medio de 7 exones y 432 codones y contiene 432 aminoácidos (2). Sus funciones antienzimáticas principales se concentran alrededor de 2 dominios funcionales:

1) Un centro reactivo (arg393 - ser394), que actúa como receptáculo de inserción de la trombina y de los otros factores preactivados. Para el inicio de la actividad anticoagulante, estas enzimas se adosan y escinden enlaces específicos de este centro reactivo, creando compuestos estables enzimáticamente inactivos de la ATIII con cada uno de ellos, los cuales van siendo removidos rápidamente de la circulación, probablemente a través del sistema retículo endotelial.

2) La región captadora de heparina ubicada dentro de 2 áreas contiguas de la zona terminal de la molécula.

Como fenómeno compartido por casi todas las proteínas de la coagulación, los distintos defectos moleculares se manifiestan básicamente por:

(Defecto tipo I)

A) Una disminución conjunta y proporcional del antígeno y de sus correspondientes funciones

B) Alteraciones funcionales sin modificaciones de las concentraciones del antígeno (Defecto tipo II).

Por los momentos, y de acuerdo al tipo y localización de las mutaciones, se han identificado 4 alteraciones hereditarias claramente diferenciables (Tabla 3). Para precisarlas se emplean 2 prototipos de ensayos: los funcionales, que evalúan específicamente y por separado la capacidad de interacción con la trombina y la heparina y los inmunológicos, que utilizan anticuerpos purificados anti-ATIII para cuantificar al antígeno (inmunodifusión, método de Laurell, etc.) y analizan las características del patrón de precipitación inmune durante la migración en un campo eléctrico (inmunolectroforesis cruzada) (5). Las mutaciones correspondientes a cada uno de estos defectos solo pueden verificarse mediante la tecnología de amplificación y partición del ácido desoxirribonucleico (ADN) (6). Para evitar resultados falsamente negativos, todas estas determinaciones deben practicarse a suficiente distancia del empleo de transfusiones sustitutivas.

Tipo de defecto	I	II	III	IV
Sitio de la alteración genética		centro reactivo	captación de heparina	pleomórfica
Actividad de cofactor de heparina	d	d	d	d
Actividad inhibidora de trombina	d	d	n	d
Antígeno antitrombina III	d	n	n	d
Antitrombina III por inmunolectroforesis cruzada	n	n	a	a

d = disminuida n = normal a = anormal

Tabla 3
Deficiencia de Antitrombina III

La incidencia de la deficiencia de ATIII en donantes de sangre es aproximadamente de 1/5000. El defecto tipo I que predispone a complicaciones tromboticas es poco frecuente, al mismo tiempo la aparición de la variedad tipo II heterocigota, caracterizada por un defecto en la captación de heparina y no asociada a riesgo trombotico, se ha estimado en una proporción de hasta 1/700 en individuos normales.

En el manejo de estos defectos no existe una terapia antitrombotica preventiva, debido a que únicamente se logran mantener niveles hemostáticos de ATIII mediante el suministro repetido de plasma o concentrados comerciales purificados. Al no disponerse de antemano de una confirmación de laboratorio, en muchos casos se aplican estas transfusiones durante todo el período de duración de los episodios de trombosis o embolismo, asumiendo la sospecha diagnóstica por los antecedentes tromboticos personales o familiares. Idealmente, es aconsejable obtener las muestras sanguíneas para los análisis apropiados antes de la administración de transfusiones o de la terapia con heparina. La presencia de esta última en la circulación sólo invalida las pruebas de laboratorio funcionales, sin afectar apreciablemente la determinación del antígeno ATIII. Conviene resaltar que en los defectos puramente cuantitativos (disminución del antígeno ATIII, defecto tipo I), la

tendencia trombotica ya empieza a manifestarse con reducciones relativamente moderadas (25-30%) por debajo de los valores hemostáticos usuales.

Factor Leyden (Resistencia a la proteína C activada)

Sobre la superficie de células endoteliales vasculares, y con la indispensable presencia de trombomodulina (TM), la acción enzimática de la trombina se encauza hacia la vía anticoagulante, mediante la activación de la proteína C. Las actividades enzimáticas procoagulantes clásicas de la trombina, independientes de la TM, consisten en la partición del fibrinógeno en fibrina y en intensificar la activación de los factores V, VIII y XIII. Esta proteína C activada (PCa), integrante principal de uno de los sistemas anticoagulantes fisiológicos naturales, ejerce su efecto neutralizante sobre los factores de coagulación V y VIII previamente activados (Va y VIIIa).



A partir de 1993 comenzaron a reportarse varias series de pacientes con episodios de Trombosis Venosa Profunda que exhibían "in vitro" una resistencia inusual del factor Va a la inactivación por la PCa. Con la ampliación de estas investigaciones, se comprobó que este defecto es muy común y que se expresa con gran frecuencia (hasta 15%) en varios países europeos. La anomalía genética responsable de este fenómeno se ubica predominantemente (>90%) en una mutación puntiforme del factor V (FV 506Q), denominada factor "Leyden", por la ciudad en la cual fue inicialmente descrita. Al menos 2 mutaciones adicionales recientemente descubiertas en otras regiones de la molécula ("Cambridge" y "Hong Kong"), también pudieran resultar trombofílicas, aunque por los momentos su significación clínica es incierta (2).

En cuanto a la proclividad trombotica, el factor Leyden aparenta ser la alteración más comúnmente asociada a Trombofilia. La variedad heterocigota del alelo mutante induce un incremento de 5-10 veces del chance de desarrollar trombosis venosa, mientras que en los que nacen homocigotos, esta probabilidad aumenta a unas 50-100 veces. Un estudio multicéntrico sobre coincidencia entre trombosis venosa y factor

Leyden detectó la anomalía en >40% de pacientes incluidos por poseer antecedentes tromboticos familiares y en un 20% de los casos no seleccionados, mientras que la incidencia en la población normal correspondiente solo fue de 5% (2). La anomalía no conlleva a un riesgo aumentado de trombosis arteriales, a menos que se encuentre asociada a hábitos tabáquicos u otros factores predisponentes, en cuyo caso, estas coincidencias pueden facilitar la aparición de infartos cardíacos en gente joven (7).

En proporción relativamente alta el defecto Leyden coexiste con otras anomalías genéticas de la coagulación, tales como las deficiencias de proteína C, S, antitrombina y la hiperhomocistinemia. Cuando se presentan estas combinaciones, el riesgo trombofílico puede magnificarse significativamente y generar consecuencias clínicas severas. De ahí la importancia de ampliar el espectro de las pesquisas de laboratorio al mayor número posible de factores conocidos, cuando los indicadores clínicos así lo sugieran (Tabla 2) (31).

Técnicamente, la constatación de resistencia a la PCa se ha simplificado mediante la introducción de modificaciones en algunos procedimientos básicos de coagulación, tales como el Tiempo Parcial de Tromboplastina. Ocasionalmente, cuando las interpretaciones de los resultados proporcionados por estas pruebas "simples" de despistaje son inconclusas, se recurre a la demostración de la mutación específica (8). Esta contribución de los análisis de biología molecular pueden requerirse también para demostrar ciertos fenotipos adquiridos de resistencia a la PCa, no asociados al factor Leyden. Tales situaciones han sido detectadas esporádicamente durante el empleo de anticonceptivos orales, en presencia de Lupus Eritematoso Diseminado o de un Anticoagulante lúpico asintomático y en asociación con elevaciones marcadas del factor VIII.

Raramente se ha descrito también una variedad de resistencia a la PCa de carácter familiar, ajena al factor Leyden, lo que permite asumir la existencia de múltiples variantes genéticas del propio factor V o de otros factores, que comparten una misma expresión funcional (2).

La terapia anticoagulante coumarínica rutinaria no está indicada en los pacientes heterocigotos, a menos que experimenten episodios tromboticos, o quizás cuando exista una historia familiar extensa de tendencia trombotica. Una vez diagnosticados, incluso preventivamente, los casos homocigotos deben ser anticoagulados de por vida.

Factor II (protrombina) G20210A



Este defecto representa una sustitución G A en el nucleótido 20210 del gen de la Protrombina. Su incidencia es solo ligeramente menor a la del factor Leyden, lo cual, según la información más reciente, la ubica como la segunda causa más frecuente de trombofilia hereditaria (2), aun cuando su presentación homocigota es muy rara. La heterocigosidad del alelo ha sido documentada en un 18% de pacientes cuyos familiares adolecen de trombofilia, (solo 1% en grupos controles), y en un 6.2% de pacientes no seleccionados que experimentaron un primer episodio de TVP, (2.2% de prevalencia en controles). De manera similar a lo observado con el factor Leyden, su distribución muestra predilección europea, más confluyente hacia zonas mediterráneas. Su ocurrencia no predispone regularmente a trombosis arteriales, aunque similarmente, al coexistir con otras alteraciones puede acentuarse el riesgo de enfermedad coronaria en gente joven. Casi todos los casos reportados cursan con una elevación simultánea de la concentración de protrombina total, generalmente en un rango de 20-30% por encima de los valores usuales.

Al ser reconocida la hiperprotrombinemia como un factor independiente de riesgo trombotico arterial, se tiende a imputar la acción trombogénica venosa, más bien a estas elevaciones, que a la presencia de la molécula alterada. La demostración inequívoca de esta alteración sólo se

obtiene por las técnicas genéticas clásicas de amplificación (PCR) y digestión enzimática del ARN y la comparación con las sondas moleculares apropiadas.

La experiencia general con esta anomalía todavía es limitada y persisten algunas incógnitas en cuanto a su real significado clínico y a las medidas terapéuticas aplicables a heterocigotos y homocigotos. Es lógico suponer que durante episodios tromboticos, en casos previamente diagnosticados, las transfusiones de plasma estarían justificadas, aun cuando se desconoce el volumen, la frecuencia y el tiempo de administración necesarios, debido a la imposibilidad de cuantificar el defecto secuencialmente. Desde el punto de vista preventivo, no existe evidencia suficiente para recomendar un régimen anticoagulante continuo.

Deficiencias de proteínas C y S

Dentro del balance hemostático, estos componentes vitamina K dependientes, integran un sistema anticoagulante fisiológico de gran importancia, que limita los efectos procoagulantes de los factores activados V y VIII (Va, VIII) y dentro del cual, la proteína C es el actor glicoprotéico principal y la proteína S su cofactor enzimático.

La proteína C (PC) está conformada por una cadena liviana y una cadena pesada, que agrupan en conjunto un total de 417 aminoácidos. La cadena liviana contiene los dominios involucrados en la unión con fosfolípidos y calcio, así como 2 dominios homólogos al factor de crecimiento epidérmico (FCE). Dentro de la cadena pesada está incluida la acción de serino-proteasa y cuando es activada por la trombina, en presencia de TM, pierde un péptido, generándose de esta manera su capacidad inhibitoria sobre los factores Va y VIIIa (7).



La concentración plasmática normal de proteína C es alrededor de 3-5 mg/l y su deficiencia es demostrable en un 2-5% de pacientes con enfermedad tromboembólica, aunque en personas mayores de 40 años con trombosis recurrentes, la incidencia sube a 10-15%. Se han descrito cerca de 200 mutaciones del gen de la PC asociadas con ausencias parciales o totales (defecto tipo I) o alteraciones funcionales de la molécula (defecto tipo II). La primera variedad es más frecuente, aunque no se han reportado diferencias en la expresión clínica de las distintas mutaciones. Las presentaciones habituales en los individuos heterocigotos incluyen la TVP, la Tromboflebitis superficial y las complicaciones tromboembólicas pulmonares (9).

Globalmente, el defecto induce un riesgo 7 veces mayor de desarrollar trombosis venosa y no incrementa significativamente la predisposición a sufrir de trombosis arteriales. La aparición de episodios veno-occlusivos tiende a aumentar con la edad y con el uso de contraceptivos orales. Curiosamente, aun cuando el embarazo estimula la síntesis de PC, en aquellas mujeres que padecen la deficiencia, las trombosis siguen siendo comunes, tanto durante el progreso del embarazo como en el período postparto.

La variedad homocigota de deficiencia de PC es rara, pero muy grave, e incide en la población general aproximadamente en 1 de cada 200.000-400.000 individuos. Se detecta casi sin excepción en el recién nacido, desde las primeras horas de vida, con un cuadro severo de "Púrpura Fulminante Neonatal", caracterizado por lesiones necróticas dérmicas reflejadas por un sustrato anatómico de oclusiones capilares. Se han documentado, además, trombosis cerebrales y oculares perinatales, que pueden iniciarse "in utero" durante las últimas semanas de la vida fetal. Ante la ausencia completa del sistema protector anticoagulante en el balance hemostático, la cascada de coagulación desinhibida suele condicionar, también, la aparición simultánea de fenómenos de Coagulación Intravascular Diseminada y lesiones multiorgánicas graves.

Este complejo sintomático sistémico resulta casi siempre fatal a corto plazo y la única posibilidad de tratamiento consiste en la administración de suficiente plasma fresco o de, según su disponibilidad, los concentrados comerciales de PC. Aún bajo terapia óptima la posibilidad de recuperación es mínima y una vez que el efecto transfusional desaparece, al persistir el déficit original, los episodios trombóticos tienden a reincidir con la misma intensidad.

Se ha comprobado que la disminución de la PC también facilita la aparición de los procesos de trombosis microvascular y Coagulación Intravascular Diseminada, las cuales acompañan a diversos cuadros sépticos y neoplásicos, notándose una estrecha relación entre la magnitud de la deficiencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas respectivas (9). Como complicación adicional "sui generis" en muchos de estos casos, a las pocas horas de iniciada la terapia con Warfarina, aparece un fenómeno paradójico de severas lesiones necróticas de piel. Esta patología se origina por un imbalance transitorio, de breve duración, entre los mecanismos pro y anticoagulantes, debido a la relativa corta vida media de la PC (8 horas), en comparación con la más prolongada (20-24 horas), correspondiente a los factores procoagulantes cuya síntesis aun no ha sido inhibida suficientemente (factores II, IX, X).



Durante este breve período de imbalance crítico de inducción warfarínica, a la preexistente reducción de la actividad funcional de la PC, se sobreponen niveles aún inalterados de los otros factores; esta combinación adversa incrementa la actividad procoagulante y permite la aparición de trombosis microvasculares dérmicas.

Algunos investigadores pregonan la existencia de dos fenotipos bien diferenciados de la deficiencia hereditaria de PC. En el primero, clínicamente dominante, los heterocigotos son sintomáticos y hasta un 50% de sus familiares exhiben trombosis antes de los 40 años; la prevalencia general se estima en 1/16.000 y se asume que la forma homocigota es sumamente rara (9). En el segundo tipo, de herencia recesiva, los heterocigotos son usualmente asintomáticos, con una incidencia de 0.1 - 0.3% en donantes de sangre y solamente los homocigotos, o los heterocigotos dobles, desarrollan complicaciones clínicas. Es interesante notar que en distintos grupos estudiados, ambas variedades, dominantes y recesivos, exhiben los mismos defectos genéticos (11).

La proteína S (PS) representa una glicoproteína relativamente simple, integrada por 635 aminoácidos. Alberga dominios específicos para su unión con el calcio y algunos fosfolípidos y una región sensible a la acción de la trombina, relacionada estructuralmente con el FCE. En el interior de esta última se realiza la acción enzimática como cofactor de la proteína C. Presenta además una zona homóloga a la globulina captante de hormonas sexuales, la cual se une a una fracción proteica del complemento (proteína unida al C4b) (11).

Se atribuyen múltiples funciones a la proteína S, algunas aparentemente extrahemostáticas:

- Acelera de 2-25 veces la inactivación del Factor Va por la PCa.
- Aumenta de manera variable la capacidad de inactivación del factor VIIIa por la PCa.
- 3) Ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la protrombina.
- Probablemente anula la acción protectora del factor X sobre el factor V, facilitando su degradación por la PCa.
- Anula la acción protectora del factor IXa sobre el factor Xa.
- Un 60% de la PS circula unida en forma de complejo con una proteína reguladora del sistema complemento (C4b-BP), sugiriendo su participación en funciones inmunes sobre la superficie de células endoteliales activadas.

Sólo la forma libre de la PS es capaz de actuar enzimáticamente como cofactor anticoagulante, mientras que la fracción combinada a proteínas es inerte. La concentración plasmática de la PS varía generalmente entre 20-25 mg/l, aunque tiende a ser muy fluctuante, incluso en condiciones fisiológicas.

En la población general, la deficiencia de PS aparenta ser menos común que la de PC, pero en pacientes con trombosis venosa las cifras de ambas tienden a equipararse. La herencia es autosómica dominante y los heterocigotos presentan una mayor predisposición a trombosis sintomáticas, calculándose que padecen de un riesgo del 50% de enfermarse antes de los

45 años de edad (14). Los homocigotos cursan con cuadros clínicos muy severos, incluyendo la Púrpura Fulminante Neonatal, previamente descrita. La presentación de la deficiencia de PS exhibe características muy similares a la correspondiente deficiencia de PC, con la excepción de que un 5-13% de individuos heterocigotos pueden desarrollar, además, eventos trombóticos arteriales.

Existe una probable influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre la síntesis de PS, ya que los niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en mujeres menores de 45 años, en embarazadas y durante la ingestión de anticonceptivos orales.

Aparte de los defectos tipo I y II, una variedad especial (tipo III), quizás la más común, se caracteriza por exhibir una relación muy anormal entre sus fracciones circulantes, encontrándose la libre muy reducida y la ligada a proteínas relativamente elevada, sin alteraciones importantes en la concentración total. El tipo I y II parecen coexistir entremezclados en la gran mayoría de las familias estudiadas, por lo cual se los considera variedades fenotípicas de una misma patología genética. Todavía no se ha identificado alguna mutación específica asociada al tipo III.

Dada la diversidad de combinaciones fenotípicas posibles, el diagnóstico de laboratorio de ambas deficiencias debe incluir su determinación antigénica y funcional. El enfoque terapéutico está basado en la sustitución transfusional con plasma o concentrados comerciales durante las fases de trombosis aguda y la administración prolongada de Warfarina para los heterocigotos sintomáticos y los casos raros de homocigotos que logran sobrevivir.

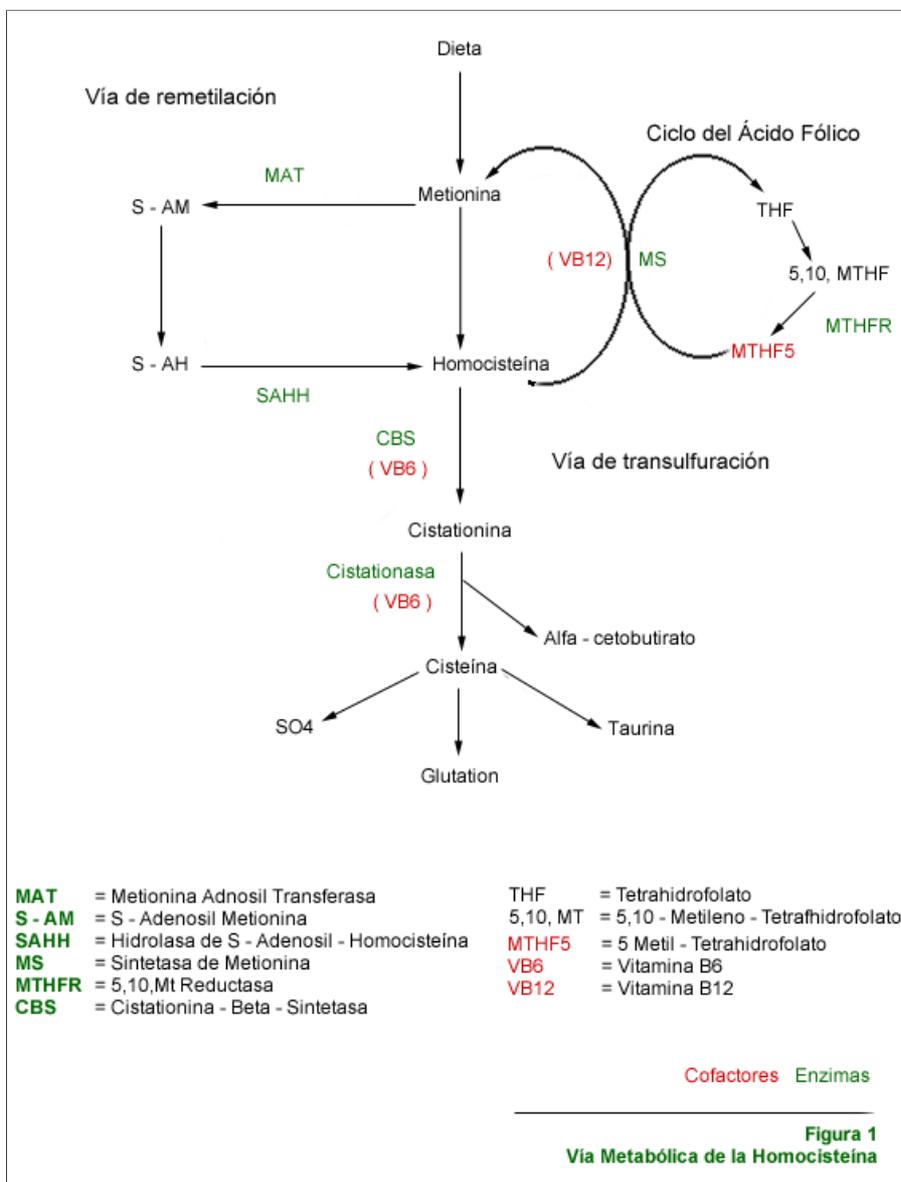
Hiperhomocistinemia (Homocistinuria)

La homocisteína se genera como un metabolito intermediario del procesamiento de la metionina (aminoácido esencial). Las reacciones bioquímicas y metabólicas pertinentes a la homocisteína se encuentran esquematizadas en la Figura 1. Fundamentalmente su acumulación excesiva ocurre por defectos en los mecanismos enzimáticos responsables de su conversión final a cisteína y glutatión. Durante los procesos de metilación que van transformando la metionina ingerida en homocisteína y cisteína, intervienen como cofactores importantes los folatos, la piridoxina y la vitamina B12 (figura 1).

La asociación de la Homocistinuria Hereditaria severa con la aterotrombosis prematura y las trombosis venosas profundas está bien documentada (15). Se presume que la toxicidad trombogénica de la homocisteína pudiera ejercerse a través de variados mecanismos que interfieren simultáneamente sobre procesos fisiológicos de células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación (tabla 4). La deficiencia congénita homocigota de la cistationina beta-sintetasa (CBS), de expresión autosómico-recesiva, origina la patología más grave, típicamente diagnosticada en la temprana infancia, y manifestada clásicamente por dislocación del cristalino, glaucoma, retardo mental, osteoporosis, lesiones arteriales ateroscleróticas e infartos múltiples, los cuales se evidencian desde edades jóvenes. Otras deficiencias enzimáticas transmitidas por herencia homocigota, tales como la de 5,10-MTHF, inducen hiperhomocistinemia cuya severidad y consecuencias trombóticas son similares (34). La variante heterocigota de la deficiencia enzimática de CBS cursa con elevaciones menores de la homocisteína circulante y los cuadros clínicos respectivos son más solapados y básicamente limitados al lecho vascular.

Se han identificado además defectos genéticos leves y de menor intensidad sintomática de algunas enzimas participantes en los pasos metabólicos esquematizados en la Figura 1. La homocistinemia ocasionada por estos defectos puede reducirse exitosamente con dosis altas de una combinación de las co-enzimas vitamínicas respectivas (tabla 4).

Por lo menos un 50% de los episodios trombóticos en la Homocistinuria Hereditaria ocurren en la circulación venosa (16), siendo la incidencia mucho menor en la deficiencia homocigota de MTHFR causada por la mutación c677 de su gen estructural (34). Las asociaciones con otras causas de trombofilia, especialmente con el factor Leyden, predisponen a una patología trombótica severa y recurrente. Las causas adquiridas de hiperhomocistinemia se describen en detalle en el párrafo correspondiente.



Endotelio vascular	Plaquetas:	Coagulación
Generación de agua oxigenada (cobredpendiente) de toxicidad celular directa. Inhibición de la síntesis y secreción de óxido nítrico. Inhibición de la síntesis y secreción de prostaciclina.	Interferencia en el metabolismo del ácido araquidónico con aumento de la producción de tromboxano A2.	Aumento de la síntesis del factor tisular Activación del factor V endotelial Inhibición de la expresión endotelial de trombomodulina Inhibición de la activación de la proteína C Supresión de la expresión endotelial del sulfato de heparán Interferencia en la adhesión endotelial del activador tisular de plasminógeno

Tabla 4
Posibles efectos tóxicos de la homocisteína

Disfibrinogenemia (17)

El fibrinógeno es una glicoproteína soluble que al gelificarse por efecto de la partición enzimática de la trombina, constituye el sustrato del coágulo. Está integrado por 3 polipéptidos que incorporan un total de 1500 aminoácidos y codificado por la acción coordinada de 3 genes coparticpativos. Las alteraciones genéticas estructurales de la molécula pueden ocurrir en cualquier región de las secuencias lineares u originarse por alteraciones del ARN genómico o por defectos durante el proceso de transcripción. Ciertas modificaciones post-ribosomales, mucho menos frecuentes, pueden inducir además alteraciones de las zonas ocupadas por los carbohidratos.

Hasta la fecha de preparación de esta revisión, se han descrito mas de 250 fibrinógenos cualitativamente anormales (disfibrinogenemias), en los cuales la mayoría se origina por alteraciones en la secuencia de aminoácidos, mientras que un grupo relativamente reducido exhibe deleciones o inserciones segmentarias. Casi sin excepción, su presentación genotípica es heterocigota y fenotípicamente predominan ampliamente las variantes asintomáticas. Usualmente se descubren de manera accidental, al investigar el significado de un tiempo de trombina marcadamente prolongado, cuyo grado de alteración no guarda relación alguna con la incidencia ocasional de manifestaciones hemorrágicas.



Existen situaciones excepcionales en las cuales los fibrinógenos anormales se asocian con sangramientos clínicos importantes, con deshicencia de heridas y, en mucho menor grado, con una predisposición trombogénica. En este último grupo, mayormente integrado por casos aislados se destacan los siguientes: "Argenteuil", "Bergamo II", "Chapel Hill I, III y V", "Copenhague", "Dusard o Paris V", "Haifa", "Malmö", "Marburg", "Milano II o Naples", "New Albany", "New Orleans II", "New York I", "Nijmegen", "Oslo I", "Poitiers" y "Richfield". Por convención internacional esta nomenclatura se establece según el sitio de identificación, o de acuerdo al apellido del individuo o grupo familiar afectado.

Como es de suponer, estas mutaciones conforman un conglomerado interesante de errores genéticos, que han contribuido a dilucidar las interacciones fisiológicas trombina-fibrinógeno. Pero, dada su rareza, al encontrarse limitadas a una sola persona, o a pocos miembros de una misma familia, poseen poca repercusión clínica en el despistaje rutinario de trombotosis. Para explicar la tendencia trombótica de estos fibrinógenos anormales, algunos experimentos in vitro sugieren las siguientes posibilidades:

- Una fibrinólisis inadecuada sobre coágulos estructuralmente modificados (variante Dusard).
- Una captación defectuosa de los activadores del plasminógeno (variante Nijmegen).
- Una adhesión incompleta de la trombina a los coágulos, responsable de un aumento en su concentración circulante (variante New York) (18).

El diagnóstico se sospecha inicialmente con el descubrimiento de un tiempo de trombina o protrombina alargados, mientras que la confirmación de la disfunción hemostática se obtiene por medio de métodos que evalúan la capacidad y velocidad de polimerización de las cadenas polipeptídicas. Una vez demostradas las anomalías de polimerización, en los centros especializados en biología molecular, se prosiguen los estudios para demostrar el tipo de mutación y su ubicación exacta en alguna de las 3 cadenas polipeptídicas. Finalmente, para cooperar en la catalogación internacional se cotejan las particularidades moleculares encontradas con las correspondientes a las disfibrinogenemias previamente descritas.

Alteraciones del sistema fibrinolítico

La función esencial de la fibrinólisis fisiológica reside en la disolución de los coágulos de fibrina que continuamente se van acumulando en la microcirculación, debido a la activación, normalmente muy restringida, de la cascada de coagulación. La plasmina, originada por el fraccionamiento enzimático del plasminógeno por activadores endoteliales, es la enzima responsable en disolver los coágulos, aunque su acción proteolítica también abarca las moléculas de fibrinógeno y algunos factores de la coagulación. Es lógico asumir que dentro del balance hemostático natural una actividad fibrinolítica deficiente, congénita o adquirida pudiera favorecer la aparición de trombotosis o, al menos, prolongar su curso evolutivo.

Los defectos del sistema fibrinolítico pueden originarse por:

- Secreción endotelial deficiente de activadores del plasminógeno
- Algunas disfibrinogenemias raras como la "Dusard"(ver párrafo correspondiente)
- Hipoplasminogenemia (defectos tipo I) ó displasminogenemia (defecto tipo II)
- Aumento excesivo de la actividad de los inhibidores de la fibrinólisis (PAI-1)



La repercusión clínica de estas alteraciones, sobre todo de aquellas relativas al plasminógeno ha sido muy debatida. Varios grupos de investigadores han reportado hipoplasminogenemias individuales o familiares, de transmisión heterocigota, con características claras de herencia autosómica dominante, las cuales aparecen indudablemente asociadas con una alta proporción de trombotosis venosas espontáneas o post-quirúrgicas (25,26). Otros autores interpretan opuestamente hallazgos similares de laboratorio, negando por completo su importancia trombogénica (27). Dentro del panorama general de las condiciones trombotofílicas, la incidencia de estos defectos parece insignificante. En las escasas series analizadas, las manifestaciones tromboticas no son disímiles de las observadas en otras causas de trombofilia, aunque se ha sugerido que algunas localizaciones muy atípicas, tales como las trombotosis de venas retinianas y de senos venosos cerebrales, o los abortos repetidos por trombotosis placentarias, pudieran señalar la presencia de este tipo de defecto (25). La confirmación de laboratorio no es muy complicada y, en particular, la dosificación del plasminógeno y las pruebas generales de fibrinólisis son de fácil ejecución.

Una vez establecida, la trombotosis se trata de manera convencional. La posibilidad de usar fibrinolíticos parenterales en casos definitivamente comprobados de deficiencia o alteraciones del plasminógeno aun no han sido evaluadas.

Aumento del factor VIII (factor antihemofílico A)

Este conocido factor, cuya deficiencia origina el síndrome clásico de Hemofilia "A", ha sido incorporado recientemente a la lista de trombofilia. Varios estudios prospectivos han comprobado que su aumento constituye un factor de alto riesgo independientemente de otros concomitantes. En una de las casuísticas más recientes (32) en 360 pacientes consecutivos que habían padecido un solo episodio de TVP, se observó que a niveles del factor VIII encima del percentil 90 de lo normal, el riesgo se incrementa 7 veces.

En contraste con los resultados obtenidos para el factor Leyden, la relación factor VIII/trombotosis no es directamente lineal y la posibilidad de recurrencia trombotica varía entre 5-20% por año (33). Parece muy probable que cuando las concentraciones superan las 150-175 u/dl la incidencia de trombotosis empieza a elevarse apreciablemente. Se desconocen los estímulos que determinan un aumento de la síntesis del factor VIII, pues no existe una relación aparente con las reacciones de fase aguda.

Teóricamente se invoca una predeterminación genética, aunque desconocemos las oscilaciones naturales de los niveles plasmáticos durante el ciclo vital, empezando por la infancia, e ignoramos lo que ocurre secuencialmente en los meses o años después de uno o varios episodios de trombotosis. (32). Una vez transcurrido el período usual de terapia anticoagulante post-trombotica (habitualmente 3-6 meses), en ausencia de recurrencias, y en vista de que aún no se han efectuado los estudios prospectivos adecuados, tampoco existe suficiente evidencia para justificar su empleo profiláctico más prolongado o indefinido.

Factores adquiridos

[Deficiencia de antitrombina III](#) | [Anticuerpos antifosfolípidos](#) | [Hiperhomocistinemia](#) | [Hiperfibrinogenemia y Criofibrinogenemia](#)

Resistencia a la proteína C activada: (Ver párrafo sobre factor Leyden en factores hereditarios)

Deficiencia de antitrombina III

Ocasionalmente, se observan deficiencias adquiridas de la ATIII y trombosis venosas asociadas, en síndromes nefróticos severos, debido a su excesiva excreción urinaria, como un componente más de la proteinuria masiva. Las mismas consideraciones terapéuticas abordadas en el capítulo de defectos hereditarios, son aplicables a estas situaciones excepcionales. Cuando la patología nefrótica, o al menos la proteinuria, no pueden ser aliviadas, la terapia sustitutiva preventiva, por motivos obvios, no puede proseguirse indefinidamente, restringiéndose su uso solamente al período de duración de los episodios trombóticos.

Anticuerpos antifosfolípidicos

La denominación de estos anticuerpos es inapropiada, ya que la mayoría exhibe una afinidad inmunológica más bien dirigida hacia el componente protéico adosado a la fracción lipídica. El término de Síndrome Antifosfolípídico (SAFL) fue introducido para describir una serie de pacientes que presentaban trombosis arteriales y venosas recurrentes, pérdidas fetales repetidas, trombocitopenias leves o moderadas y un incremento importante en los títulos de anticuerpos lúpicos y/o "anticardiolipinas" (19). Inicialmente, esta constelación clínica fue estrechamente relacionada con la presencia simultánea, o el desarrollo subsiguiente, del Lupus Eritematoso Diseminado. A medida que se ampliaron las investigaciones clínicas y de laboratorio, las mismas manifestaciones fueron constatadas dentro del panorama de otras enfermedades autoinmunes y más recientemente se ha adoptado la denominación de Síndrome Fosfolípídico Primario cuando, en iguales circunstancias, no se logra demostrar una patología subyacente.



Pareciera que esta variedad primaria incide, sobre todo en mujeres, con igual o mayor frecuencia en comparación con la que coexiste como parte integral del Lupus Eritematoso u otras entidades. Generalmente, los fenómenos trombóticos, aunque recurrentes, ocurren de manera muy espaciada, en períodos que oscilan entre meses y años después de la aparición de la primera obstrucción arterial o venosa. Se describen sin embargo presentaciones excepcionales, muy agudas, multisistémicas, con extensas zonas de trombosis, las cuales causan una alta mortalidad y aparecen definidas en la literatura médica como "SAFL catastrófico" (20).

Las oclusiones venosas observadas no se limitan sólo a los miembros inferiores, en cuanto algunas complicaciones, más raras y serias, dependen de trombosis más o menos extensas de venas esplénicas, porta, cavas o suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari).

Para dilucidar en detalle los distintos aspectos del Síndrome, en las pruebas actuales de laboratorio se incluye la detección de anticuerpos lúpicos, la cuantificación de inmunoglobulinas antifosfolípídicas A, G y M y la búsqueda de anticuerpos dirigidos a subfracciones de estas lipoproteínas, tales como la Anticardiolipina-2-GPI. La experiencia adquirida a través de estas determinaciones aún no ha definido claramente cuáles son los métodos más útiles para clasificar los distintos tipos de SAFL, ni ha permitido seleccionar aquellos que indican más fielmente la tendencia trombótica.

De acuerdo al diagnóstico de base y a las características de la sintomatología, las armas terapéuticas antitrombóticas incluyen la anticoagulación con heparina, en fase aguda, seguida por warfarina durante períodos de tiempo variable. Cuando la patología de base es de tipo inmune, según el caso, las intervenciones usuales incluyen plasmaféresis repetidas, la inmunosupresión con esteroides, ciclofosfamida o gammaglobulina intravenosa y, en situaciones muy especiales, la cirugía esplénica.

Hiperhomocistinemia



Se ha comprobado que diversas situaciones clínicas, no hereditarias, cursan con aumentos leves o moderados de la homocisteína circulante. En pacientes afectados por insuficiencia renal crónica, los niveles superan en 2-4 veces las cifras normales, debido probablemente a una combinación fisiopatológica, en la cual la disminución de la depuración renal se combina con efectos tóxicos inhibitorios sobre los procesos que catabolizan la homocisteína. Otras causas menos comunes incluyen al Hipotiroidismo, la Diabetes mellitus, la Psoriasis severa, distintos tumores malignos y el consumo de una variedad de medicaciones tales como los contraceptivos orales, la difenilhidantoína, la carbamazepina, y el methotrexate (21).

Más relevante, por su importancia epidemiológica, ha sido el reconocimiento de que más del 95% de las personas que padecen de deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 exhiben niveles elevados de homocisteína (16). En la Figura 1 puede apreciarse que este incremento es explicable por la importante acción co-enzimática de estos nutrientes en los procesos de

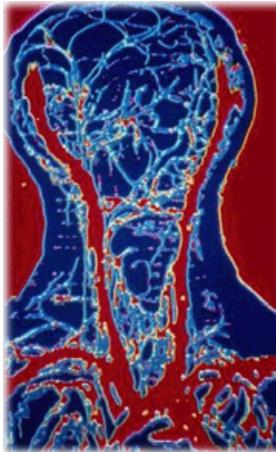
metilación, los cuales convierten a la homocisteína en cisteína, la cual carece de toxicidad vascular. Estos descubrimientos son obviamente muy significativos para aquellos grupos poblacionales que adolecen de un alto grado de desnutrición o de requerimientos vitamínicos aumentados.

Adicionalmente, se ha comprobado un progresivo incremento sérico de homocisteína en coincidencia con la insuficiencia ovárica postmenopáusica. Este conjunto de hallazgos ha introducido nuevas interrogantes que solo podrán contestarse a cabalidad cuando se conozca con mayor profundidad el impacto clínico de la hiperhomocistinemia. Quizás las más relevantes, particularmente en la adopción de medidas de salud preventiva, son las siguientes:

- 1) Son equiparables los efectos protrombóticos de las hiperhomocistinemias genéticas y adquiridas?.
- 2) Debe implementarse el empleo continuo del ácido fólico y quizás también de la vitamina B12 y de la piridoxina, particularmente en los estados de desnutrición, en el embarazo, y en la postmenopausia?. Es recomendable quizás extender esta terapia a toda persona que haya padecido de una trombosis venosa o arterial de causa incierta?
- 3) Se justifica el uso de estas vitaminas como complemento alimenticio permanente desde la infancia, sobre todo en el sexo femenino?
- 4) Pudiera explicarse la predisposición postmenopáusica a la enfermedad cardiovascular coronaria por una deficiencia crónica de ácido fólico, sin que exista necesariamente una relación directa con la deficiencia estrogénica?
- 5) Cuál es la dosis mínima necesaria para normalizar los niveles de homocisteína?. Es posible que la respuesta adecuada en este caso sea de 400 microgr/día, lo que representa aproximadamente el doble de la cantidad mínima diaria, usualmente recomendada.

Mientras se resuelven científicamente estas consideraciones, el médico en ejercicio a nivel individual y las instituciones sanitarias a nivel general, tienen la responsabilidad de adoptar las medidas que juzguen más convenientes.

Hiperfibrinogenemia y Criofibrinogenemia



El fibrinógeno, a la par de otros compuestos plasmáticos (haptoglobina, proteína C reactiva, etc.) integra un grupo de proteínas que se elevan concertadamente por el efecto de citoquinas estimulantes. Ellas son secretadas durante el desarrollo de numerosas enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, conformando un cuadro de alteraciones de laboratorio conocido como "reacción de fase aguda". La influencia de incrementos importantes del fibrinógeno en estados trombóticos ha sido documentada fundamentalmente en las trombosis de vasos arteriales y hasta en la propia génesis del proceso de aterosclerosis subyacente (22).

A pesar de constituir el sustrato anatómico del coágulo, su participación como promotor de las trombosis en la circulación venosa pareciera estadísticamente insignificante. Se cuestiona, además, la validez de las cifras de fibrinogenemia que se obtienen aisladamente, ya sea precediendo o en etapas posteriores a los episodios trombóticos. Incluso, en condiciones fisiológicas, su concentración plasmática está sujeta a amplias variaciones, dependientes entre varias posibilidades, de vaivenes

en su síntesis hepática y de su tendencia normal a aumentar con el envejecimiento. Resulta aun más incierto el significado de la hiperfibrinogenemia durante la fase álgida del proceso, en el cual suelen gestarse las típicas reacciones de fase aguda, secundarias al proceso inflamatorio peritrombótico o a la presencia de patologías subyacentes.

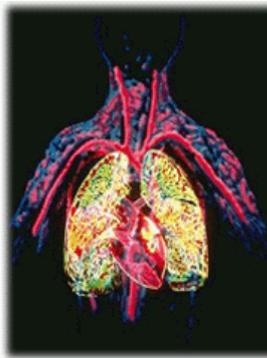
Desde una perspectiva terapéutica, nunca se ha demostrado que la reducción de la hiperfibrinogenemia altera el curso evolutivo del cuadro tromboembólico, y aún si le asignamos algún rol patogénico a estas concentraciones excesivas, no disponemos de medicaciones eficaces para normalizarlas. El uso de agentes defibrinantes (derivados mayormente de venenos de serpientes), predicado con cierto éxito en el pasado, ha sido abandonado, al no ofrecer ventajas antitrombóticas evidentes, ante la dificultad de controlar sus efectos, y debido a las frecuentes complicaciones hemorrágicas que sobrevienen con su uso prolongado. Considerando todas estas circunstancias, el fibrinógeno aparece sólo como un marcador inespecífico y de poca utilidad predictiva en el manejo preventivo o terapéutico de la trombofilia venosa.

Los criofibrinógenos conforman complejos moleculares de fibrinógeno "alterado" que precipitan a temperaturas menores de 4°C y que coinciden frecuentemente con diversos grados de hiperfibrinogenemia y elevaciones alfa-1-antitripsina y varias alfa-2 globulinas. Estos datos sugieren que fisiopatológicamente su incremento también obedece a los mismos estímulos (Interleuquina 1?), que inducen las reacciones de fase aguda. Aproximadamente un 3-5% de individuos normales sin selección explícita, exhiben niveles detectables de criofibrinógeno. Existe además una evidente asociación entre criofibrinogenemias significativas en el laboratorio (>100/mgr%) y algunas entidades clínicas como la Diabetes mellitus, distintos tipos de neoplasias, leucemias, algunas sepsis, ciertas patologías misceláneas y fenómenos trombóticos (24).

Según algunos investigadores la criofibrinogenemia incrementa en 4-5 veces el chance de padecer episodios tromboembólicos graves arteriales o venosos, curiosamente asociados en ciertos pacientes con una tendencia hemorrágica de causa imprecisa (24). En una de las revisiones más representativas, de los 49 casos de trombosis diagnosticados, más del 40% de las obstrucciones vasculares ocurrieron en el circuito venoso (23). En cuanto a su utilidad, de acuerdo a la evidencia disponible, puede concluirse que la criofibrinogenemia, quizás más que un marcador sensible de trombosis, en combinación con ella, representan un doble señuelo para incentivar la búsqueda de enfermedades neoplásicas o metabólicas subyacentes.

Factores de riesgo de significado incierto

De manera aislada los factores mencionados a continuación, esporádicamente incluidos en la



literatura hemostática, probablemente no inciden significativamente en propiciar la trombogénesis venosa. Sin embargo, siempre persiste la posibilidad de que su influencia sea más obvia, aunque difícil de probar, cuando se encuentran coexistiendo con alguno de los factores trombofílicos hereditarios o adquiridos, de aceptación general.

Las elevaciones de protrombina (factor II) se encuentran probablemente asociadas a una mayor propensión a trombosis arteriales, sin que exista por los momentos evidencia similar para justificar su implicación en la formación de coágulos venosos.

Se ha sugerido que una mayor concentración plasmática de una glicoproteína no enzimática, rica en histidina, pudiera actuar como inhibidor fibrinolítico y contribuir a crear situaciones trombofílicas; los escasos estudios realizados en algunos grupos familiares no

le han asignado significado clínico a esta asociación (28).

El cofactor II de la heparina es un inhibidor de la trombina, pero de mucho menor intensidad que la ATIII. Algunos reportes anecdóticos han señalado que una deficiencia de esta proteína pudiera estar relacionada con cierta tendencia trombótica, aunque esta posibilidad ha sido rechazada por otros (29).

Algunos estudios han postulado a la deficiencia del factor XII (Hageman) como promotora de episodios trombóticos, quizás prejuiciados porque el Sr. Hageman, el propósito del primer caso originalmente descrito con la deficiencia, falleció por problemas tromboembólicos. Investigaciones epidemiológicas, posteriores, incluyendo algunas efectuadas en familiares de casos homocigotos no han confirmado esta relación (30).

Conclusiones

- La trombofilia venosa es demostrable en más del 50% de las trombosis venosas espontáneas y en un 30-40% de las que aparentan ser secundarias a patologías médicas o quirúrgicas. Los antecedentes personales y familiares relativos a la incidencia y las características de los episodios trombóticos previos o actuales, constituyen la mejor fuente de información para seleccionar cuáles pacientes deben estudiarse y cuáles las pruebas de laboratorio más indicadas.
- Consideradas sólo en base a su frecuencia, las condiciones trombofílicas hereditarias más comunes son: el factor Leiden, la deficiencia de proteína C, la protrombina G20210A, las deficiencias de antitrombina III y la hiperhomocistinemia.
- La homocistinemia elevada por deficiencia de ácido fólico y los síndromes antifosfolipídicos primarios y secundarios representan las patologías trombofílicas adquiridas de mayor incidencia e importancia clínica.
- El tópico de trombofilia está sujeto a continuos cambios, tanto en lo relativo a la identificación progresiva de nuevos factores, como a la tecnología de laboratorio disponible y a la adopción de nuevas medidas terapéuticas, por lo cual se hace indispensable el contacto permanente con la literatura pertinente.

Bibliografía

1. **Reussi, R. y col.:** La trombosis profunda y el tromboembolismo pulmonar. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 13:114,2000.
2. **Battle, J. y col.:** factor Leyden y factor II G20210A en pacientes con enfermedad tromboembólica. Revisión de la situación en España. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 12:1,1999
3. **Harenberg, J.:** Risk assesment of venous thromboembolism in medical patients. Sem Hemat 37 (suppl 5) 3:2000
4. **Baglin, T.P. y col.:** Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. J Clin Pathol 50:609,1997
5. **De Moerlose, P. y col.:** Screening tests for thrombophilic patients: which tests, for which patient, by whom, when and why?. Sem Thromb Hemost 24:321,1998
6. **Lane, D.A. y col.:** Antithrombin mutation database. 2nd (1997) update. Thromb Haemostas 77:197,1997
7. **Siscovick, D.S. y col.:** Thrombosis in the young: effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors. Thromb Haemostas 78:7,1997
8. **Michiels, J.J. y col.:** Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. Sem Thromb Hemostas 24:309,1998
9. **González, G.:** Trombofilias relacionadas al sistema anticoagulante de la proteína C. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 10:85,1997
10. **Dahlback, B y col.:** A natural anticoagulant pathway: protein C,S,C4b-BP, and thrombomodulin. En: Bloom al, Forbes C, Thomas,D, Tuddenham, E Eds. Haemostasis and thrombosis. 3ª edición. Churchill Livingstone. 671, 1994
11. **Esmon Ch. Y col.:** The protein C pathway: New insights. Tromb Haemost 78:70,1997
12. **Aiach, M y col.:** A review of mutations causing deficiencies of antithrombin protein C and S. Thromb Haemost 4:81,1995
13. **Dahlback, B.:** New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Thromb Haemost 74:139,1995
14. **Borgel, D. y col.:** Protein S deficiency. Thromb Haemost 78:351,1997.
15. **Mudd, S. H. y col.:** The natural history of homocysteinuria due to cystathionine beta-synthetase. Am J Hum Genet 37:1,1985
16. **Townend, J. y col.:** Hyperhomocysteinemia and vascular disease. Blood Rev 12:23,1998
17. **Mcdonagh, J. y col.:** Dysfibrinogenemia and other disorders of fibrinogen structure and function. En "Hemostasis and Thrombosis". Colman, Hirsch, Marder y Salzman editores. Capítulo 16, pag. 314. J. B. Lippincot co., 3ª edición, 1993.

18. **Soria, J. Y col.** : Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Nouv Rev Fr Hematol* 33:457,1991
19. **Hughes, G.R.V.** : The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 3:285,1985
20. **Asherson, R.A. y col.** : Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 cases. *Med* 77:195,1998
21. **Chanarin, I. y col.** : Cobalamin-folate interactions. *Blood Reviews* 3:211,1989
22. **Arocha-Piñango, C.L. y col.** : Relación del fibrinógeno (fg) y otros parámetros hemostáticos con eventos cardiovasculares isquémicos (eci): revisión de la literatura. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 8:183,1995
23. **Smith, S.B. y col.** : Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations and a review of the literature. *Am J Clin Path* 58:524,1972
24. **McKee, P.A. y col.** : Incidence and significance of Cryofibrinogenemia. *J Lab Clin Med* 61:203,1963
25. **Sartori, M.T., y col.** : Congenital hypoplasminogenemia and thrombosis: a study in 21 patients belonging to five new kindreds. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 7:83,1994
26. **Leebeek, F.W.G. y col.** : Severe thrombotic tendency associated with a type I plasminogen deficiency. *Am J Hematol* 30:32,1989
27. **Shigetiko, T y col.** : Type I congenital plasminogen deficiency is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 67:189,1992
28. **Hirsch, J. y col.** : Approach to the thrombophilic patient. En: Colman, Hirsch, Marder, Salzman eds. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 3ª. Edición. Philadelphia: Lippincot; 1543:1994.
29. **Bertina, R.M. y col.** : Hereditary heparin co-factor II deficiency and the risk of development of thrombosis. *Thromb Haemostas* 57:196,1987
30. **Koster, T. y col.** : John Hageman's factor and deep vein thrombosis: Leyden thrombophilia study. *Br J Haematol* 87:422,1994
31. De Stefano, V. y col.: The risk of recurrent deep vein thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leyden and the G20210A prothrombin mutation. *New Eng J Med* 341:801,1999
32. **Kyrle, P.A. y col.** : High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent thromboembolism. *New Eng J Med* 343:457,2000
33. **Kearon, C. y col.** : A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thrombosis. *New Eng J Med* 340:901,1999
34. **Alhene-Gelas, M. y col.** : Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *thromb Haemost* 81:506,1999
35. **Seligsohn, U. y col.** : Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New J. Med* 344:1222,2001

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.