

Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias*

Hereditary thrombophilias: The profile of necessary tests.

Ángel Gabriel Vargas-Ruiz

Resumen

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirida, que aumenta el riesgo de tener trombosis o de recurrir en ella. En este artículo se revisan las trombofilias genéticas de importancia y las recomendaciones actuales para su búsqueda por estudio de laboratorio. Se discute, además, sobre las pruebas de trombofilia congénita que actualmente no se recomienda realizar y sobre las pruebas que buscan condiciones protrombóticas adquiridas que siempre es necesario solicitar. Por último, se discute la utilidad actual de la búsqueda de trombofilia para determinar la duración adecuada de la anticoagulación.

PALABRAS CLAVE: Trombofilia; mutación; proteína C; factor V Leiden; protrombina; anticuerpos antifosfolipídicos; *Agkistrodon*.

Abstract

Thrombophilia is a congenital or acquired disorder of coagulation that increases the thrombosis risk. In this article we review the genetic thrombophilia and the current laboratory recommendations for the thrombophilia evaluation. We also review the non-recommended tests of congenital thrombophilia and the obligatory test about acquired prothrombotic conditions. Finally, we review the current utility of thrombophilia test in order to determine the optimal anticoagulation duration.

KEYWORDS: Thrombophilia; Mutation; Protein C; Factor V Leiden; Prothrombin; Antiphospholipid antibodies; *Agkistrodon*.

* Presentado en el Simposio del LX Congreso Nacional de Hematología, 24-28 de abril de 2019. Chihuahua, Chihuahua, México.

Internista y hematólogo. Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Ángel Gabriel Vargas Ruiz
contacto@angelvargashematologo.com

Este artículo debe citarse como

Vargas-Ruiz AG. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):79-85.
<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096>

ANTECEDENTES

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirida, que aumenta el riesgo de trombosis o de recurrir en ella.¹ En la actualidad se reconoce que el riesgo de recurrencia depende principalmente de los factores de riesgo asociados con la manifestación del evento inicial de trombosis (la trombosis idiopática tiene riesgo de recurrencia de hasta 30%, las trombosis asociadas con causas médicas, 10-15% y las trombosis asociadas con eventos quirúrgicos recuren en < 3%).² La anticoagulación se recomienda en forma indefinida para tratar las trombosis idiopáticas y sólo durante tres a seis meses para tratar las trombosis asociadas con eventos quirúrgicos. No está claro cuánto tiempo anticoagular a los pacientes con trombosis por causas médicas.³ Además, las enfermedades protrombóticas adquiridas (como el síndrome de los anticuerpos antifosfolipídico) también elevan sustancialmente el riesgo de recurrencia y pueden determinar la anticoagulación indefinida.

La búsqueda de trombofilia genética es recomendable sólo para los pacientes con trombosis en los que por factores clínicos no está claro cuánto tiempo es conveniente anticoagular, por ejemplo, los pacientes con trombosis asociadas con causas médicas (hospitalización por causa médica, administración de hormonales, viajes en avión mayores de 6 horas, embarazo y puerperio, etc.).⁴ También puede ser útil para los pacientes con trombosis idiopática en los que se planea el retiro de la anticoagulación. La única condición en la que podría recomendarse la búsqueda de trombofilia genética en individuos que nunca han tenido trombosis es en el caso de mujeres en edad reproductiva, que tengan a su padre o su madre afectados por trombofilia de riesgo alto, como deficiencia de antitrombina, mutación homocigota para el factor V Leiden o para mutación del gen de la protrombina, o bien, heterocigoto compuesto para ambas mutaciones.⁴

Si se diagnosticara a estas mujeres con alguna de estas trombofilias, deben evitar los anticonceptivos hormonales y recibir trombopprofilaxis en el embarazo.

Deficiencia de antitrombina

Es una trombofilia muy poco prevalente (0.02-0.2%); sin embargo, es una de las trombofilias genéticas más potentes porque eleva hasta 16 veces el riesgo de tener una trombosis venosa de primera vez y hasta 3.6 veces el riesgo de recurrencia.⁵

La antitrombina es un inhibidor de serinproteasas (serpina) que inhibe a la trombina, al factor Xa y a otros factores, como el IXa, XIa y XIIa. Su actividad inhibitoria se acelera 1000 veces en presencia de heparina. La deficiencia de antitrombina se hereda de forma autosómica dominante y se clasifica en dos tipos, el tipo 1 que es una deficiencia en cantidad (pacientes heterocigotos) y el tipo 2 es una deficiencia en el funcionamiento de la antitrombina, ya sea por mutación en el asa de centro reactivo (el sitio donde se une la trombina), en el sitio donde se une la heparina o en ambos. La deficiencia de antitrombina se relaciona con trombosis venosas en cualquier sitio, incluso los sitios inusuales y con resistencia a la heparina.⁶

Deficiencia de proteína C y de proteína S

Son trombofilias muy raras, con prevalencia de 0.14 a 0.5% y confieren riesgo de trombosis venosa de incluso 7.5 veces mayor para un primer evento y 2.9 veces para trombosis recurrente, aunque el riesgo de deficiencia de proteína S parece ser menor.⁵ Suelen relacionarse, además, con trombosis en sitios inusuales y con necrosis cutánea inducida por cumarínicos.

El sistema de la proteína C tiene como finalidad inhibir a los cofactores solubles de la coagula-

ción, el factor V y el factor VIII y es iniciado por el efecto de la trombina sobre la trombomodulina del endotelio sano que rodea al área de lesión. La proteína C activada (PCa) por el complejo trombina-trombomodulina es la serinproteasa que inhibe a los factores VIIIa y Va.

La proteína S es un factor dependiente de vitamina K que funciona como cofactor de la proteína C activada. El 70% de la proteína S está unida a la proteína de unión a C4 (C4BP, un regulador del complemento) y el 30 % restante se encuentra libre y disponible para funcionar como cofactor de la proteína C activada.

La deficiencia de proteína C y la de proteína S se heredan en forma autosómica dominante. Los pacientes homocigotos tienen la deficiencia más grave y en la edad neonatal manifiestan púrpura fulminante. Los adultos suelen ser heterocigotos y la deficiencia puede ser de tipo 1 (cuantitativa) o tipo 2 (déficit funcional). En el caso de la deficiencia de proteína S existe, además, un tipo 3 caracterizado por deficiencia sólo de la fracción libre de proteína S.⁷

Mutación del factor V Leiden

Se trata de un factor V de la coagulación que muestra un cambio en el aminoácido de la posición 506, la arginina normal es sustituida por una glutamina. La proteína C activada, al no encontrar a la arginina en la posición 506, tiene que buscar otros sitios de corte, lo que hace que el factor Va sea inactivado en forma lenta y permite la generación de trombina más prolongada. Esta inactivación lenta se debe a que el factor V de Leiden muestra resistencia a la inactivación por la proteína C activada.⁸ Es una trombofilia genética frecuente, que afecta sobre todo a la raza blanca. En Europa llega a manifestarse en 4 a 5% de la población. En México no es frecuente, afecta a menor de 1% de la población en general.⁹ El 95% de quienes la padecen tienen

la mutación en el estado heterocigoto, lo que aumenta el riesgo de tener trombosis venosa de primera vez en 2 a 4 veces. Los homocigotos tienen riesgo incluso 10-11 veces más alto de tener trombosis de primera vez. Los individuos que son heterocigotos para factor V Leiden y a la vez también para mutación del gen de la protrombina se denominan heterocigotos compuestos y tienen riesgo de trombosis venosa de primera vez 3-4 veces más alto. La mutación del factor V Leiden no incrementa el riesgo de recurrencia.¹⁰ Se considera una trombofilia de riesgo bajo, en el estado heterocigoto, 90% de los individuos portadores nunca tendrán trombosis en su vida. La trombosis venosa afecta fundamentalmente el sistema venoso profundo, pero puede afectar el territorio pulmonar, el territorio venoso cerebral o el esplácnico.

Mutación del gen de la protrombina

Es una mutación que no afecta a la molécula de protrombina, afecta la transcripción de ARN mensajero para la protrombina, incrementando 30% las concentraciones de protrombina en plasma. La mutación ocurre en la región 3' no codificante, en la posición 20210, donde una adenina es sustituida por una guanina.¹¹ Es una mutación frecuente en la raza blanca europea, en donde llega a afectar entre 2 y 4% de la población. En otras razas y lugares es poco frecuente. Los individuos heterocigotos representan 95% de los que tienen la mutación y esto incrementa el riesgo de trombosis venosa por 3. Sólo los homocigotos tienen riesgo 6 a 7 veces mayor. Los heterocigotos compuestos que comparten esta mutación y la del factor V Leiden tienen riesgo 3 a 4 veces mayor. No es una mutación que incremente el riesgo de recurrencia y se considera, al igual que la mutación del factor V Leiden, una trombofilia de riesgo bajo, que expone fundamentalmente a trombosis venosa profunda, trombosis portal y trombosis venosa cerebral.¹²

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de trombofilia genética

Para el diagnóstico de la deficiencia de antitrombina se recomienda realizar la determinación funcional, ésta se realiza midiendo la trombina o el factor Xa residuales después de enfrentar la antitrombina del paciente con un exceso de heparina y trombina o factor Xa. La actividad residual se mide mediante un sustrato cromogénico. Si la actividad de antitrombina resulta baja, entonces debe procederse a medir mediante un inmunoensayo la antitrombina antigénica, esto para distinguir entre tipos 1 y 2 de deficiencia.¹³

Para el diagnóstico de la deficiencia de proteína C se recomienda realizar la determinación funcional mediante un ensayo en el que el veneno de la víbora *Agkistrodon contortrix* (serpiente con cabeza de cobre) activa a la proteína C cuando es agregado al plasma del paciente y la función de esta proteína C activada es medida a través de su acción sobre un sustrato cromogénico. La actividad normal es de 70-140% y los pacientes con deficiencia de proteína C están por debajo de estos valores. Si la actividad de la proteína C resulta baja, entonces debe procederse a medir el antígeno de proteína C mediante un inmunoensayo, esto para distinguir entre los tipos 1 y 2.¹⁴

Para el diagnóstico de la deficiencia de proteína S puede solicitarse la determinación funcional, que es una prueba cogulométrica que determina el grado de prolongación del TTPa después de agregar al plasma del paciente proteína C activada. Si la proteína C es funcional, el TTPa prolongará; sin embargo, ésta es una prueba muy imperfecta, con alta tasa de falsas deficiencias (por ejemplo, los pacientes con mutación del factor V de Leiden y los sujetos con elevación de factor VIII al no prolongar o acortar el TTPa aparentan tener deficiencia de proteína S). Debido a estos problemas con el ensayo, algunos expertos sugieren medir en forma inicial la

proteína S libre, misma que, si se encuentra por debajo de 30 UI/dL, es indicador de deficiencia con riesgo de trombosis.^{15,16}

La determinación funcional de proteína C, proteína S o antitrombina no debe ser medida en el evento agudo de trombosis, porque en este momento sus concentraciones suelen ser bajas. Antes de dar por hecho que una disminución de la actividad de antitrombina, proteína C o proteína S es de origen genético, deben descartarse afecciones adquiridas que reduzcan sus concentraciones, como la cirrosis, el síndrome nefrótico, las enteropatías perdedoras de proteínas, las quemaduras graves (que reducen antitrombina), la administración de L-asparaginasa (que reduce antitrombina), la administración de cumarínicos o la deficiencia de vitamina K (que reducen proteína C y proteína S sin afectar las concentraciones de antitrombina). La inmadurez hepática del periodo neonatal puede ocasionar reducción de las concentraciones de estas proteínas, en particular la proteína C y la proteína S. La administración de heparinas (incluidas las de bajo peso molecular) pueden reducir las concentraciones de antitrombina. La administración de anticoagulantes orales de acción directa (nuevos anticoagulantes) puede falsamente dar concentraciones normales de proteína S y antitrombina cuando en realidad exista deficiencia. La administración de anticonceptivos orales y el embarazo normal disminuyen las concentraciones de proteína S.¹⁶

La mutación del factor V Leiden se diagnostica mediante prueba genética a través de PCR. Los pacientes con esta mutación tienen incapacidad para prolongar su TTPa al añadir *in vitro* a su plasma proteína C activada y esto se conoce como prueba de resistencia a la proteína C activada; sin embargo, al ser una prueba cogulométrica, podría resultar positiva en ausencia de la mutación del factor V Leiden en pacientes con aumento de factor VIII (como en los estados inflamatorios),

por la administración de cualquier anticoagulante o cuando existe un inhibidor lúpico.¹⁷

La mutación del gen de la protrombina también se diagnostica mediante prueba genética por PCR. Aunque esta mutación incrementa las concentraciones de protrombina, no es útil medir la actividad de protrombina para diagnosticar la mutación, porque no hay un nivel de corte entre las concentraciones normales y las concentraciones que la mutación ocasiona.¹⁷

Otras pruebas recomendadas en el estudio de trombofilia

La trombofilia genética es rara; son mucho más frecuentes las afecciones adquiridas relacionadas con trombosis y entre éstas destaca el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Este síndrome se considera la trombofilia adquirida más frecuente incrementando el riesgo de trombosis de primera vez en 2 a 10 veces y el de trombosis recurrente de 2 a 3 veces; es decir, tiene un efecto protrombótico más poderoso que la mayor parte de las trombofilias genéticas. Por ello, en todo paciente con trombosis se recomienda la búsqueda del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos mediante la determinación de anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, anticuerpos anti- β 2GI IgG e IgM y anticoagulante lúpico. Si alguna de estas pruebas resulta positiva, debe confirmarse que continúa positiva tras 12 semanas de la prueba inicial, porque se han descrito pruebas positivas transitorias en relación con fármacos, infecciones, inflamación o incluso en individuos sanos. De cualquier manera, el síndrome requiere, además de la positividad de las pruebas de laboratorio, la existencia de trombosis (arterial o venosa) o de morbilidad gestacional (abortos, pérdidas fetales, preeclampsia, etc.). Los pacientes con el riesgo trombotico más alto son los que tienen positivos los tres exámenes de laboratorio (triples positivos) o los sujetos con anticoagulante lúpico positivo. Debe tenerse precaución de realizar la prueba de anticoagulante lúpico fuera del efecto de cual-

quier anticoagulante, en particular heparinas de bajo peso molecular o anticoagulantes de acción directa, como rivaroxabán o apixabán, porque esto ocasiona resultados falsos positivos.^{16,17}

En los casos de trombosis venosas en sitios inusuales (vena porta-mesentérica, venas suprahepáticas y senos venosos cerebrales) es recomendable añadir a la búsqueda de afecciones protrombóticas la mutación de JAK-2 (en busca de policitemia vera o trombocitosis esencial subclínicas) y la búsqueda por citometría de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna.¹⁷

Aunque no se considera un estudio de trombofilia, el seguimiento del dímero D después de suspender la anticoagulación puede ser útil para predecir recurrencias.¹⁸

Pruebas de trombofilia no recomendadas

Se trata de pruebas con utilidad mínima, dudosa o nula, por tanto, no recomendadas actualmente.^{16,19,20}

Actividad del factor VIII. Las concentraciones aumentadas del factor VIII incrementan el riesgo de trombosis; sin embargo, no existe un nivel de corte que defina en dónde comienza el riesgo aumentado, aunque algunos autores sugieren 250 UI/dL. Además, las concentraciones de este factor incrementan en forma reactiva ante inflamación, infección, cirugía, traumatismo, embarazo etc., y las personas con grupo sanguíneo O tienen menor factor VIII que otros grupos sanguíneos. Todo esto vuelve difícil la interpretación de estas concentraciones.^{21,22}

Polimorfismos de la Metilen tetrahidrofolato reductasa (MTFHR). La mutación de esta enzima interfiere con el ciclo de la remetilación de la homocisteína y genera hiperhomocistinemia. El aumento de homocisteína en algunos estudios se ha visto que incrementa en forma marginal

el riesgo de recurrencia de la trombosis, siendo un factor de riesgo muy débil.²³ Sin embargo, las concentraciones de homocisteína pueden aumentar por otras muchas causas adquiridas, como fármacos, síndrome metabólico, anemia megaloblástica, insuficiencia renal, etc.^{19,20,24}

Síndrome de la plaqueta pegajosa. Presunta enfermedad definida por hiperagregabilidad plaquetaria en respuesta a muy bajas concentraciones de ADP, adrenalina o ambas en la agregometría de luz.²⁵ No existe una base genética demostrada para este síndrome y tampoco existen estudios clínicos controlados con suficiente poder estadístico que demuestren el incremento del riesgo de trombosis. Además, existen muchas condiciones adquiridas asociadas con hiperagregabilidad plaquetaria, como las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas, la fibrilación auricular, el síndrome metabólico, etc.

Polimorfismo G4/G5 del PAI-1. En la región promotora del gen del PAI-1 en la posición -675 debe de haber 5 guaninas (5G) lo que permite que el factor de transcripción esté unido a una proteína represora, manteniendo la síntesis del PAI-1 normal. Si en esta posición ocurre la delección de una guanina (G4), la represión se pierde y las concentraciones de PAI-1 incrementan generando hipofibrinólisis y riesgo de trombosis. El 60 % de la población general es heterocigoto para G4/G5 del PAI-1 y 15% son homocigotos para G4, lo que incrementa levemente el riesgo de trombosis, comportándose como un factor de riesgo muy débil.²⁰

Polimorfismos del factor XIII.

CONCLUSIÓN

La búsqueda de trombofilia en un paciente con trombosis no debe ser vista como un simple panel de pruebas de laboratorio que se soli-

citan en búsqueda de alteraciones genéticas que predisponen a trombosis. Debe concebirse como la evaluación de las condiciones clínicas, antecedente familiar, antecedentes personales, enfermedades concomitantes y afecciones genéticas del paciente. La finalidad del estudio debe ser identificar los factores predictores de recurrencia y determinar la duración adecuada de la anticoagulación.

REFERENCIAS

1. Lim MY, Moll S. Thrombophilia. *Vasc Med* 2015;20(2):193-6.
2. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710-6.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016;149(2):315-352.
4. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-20.
5. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015;135(5):923-32.
6. Kumar R, Chan AKC, Dawson JE, et al. Clinical presentation and molecular basis of congenital antithrombin deficiency in children: a cohort study. *Br J Haematol* 2014;166(1):130-9.
7. Persson KEM, Dahlbäck B, Hillarp A. Diagnosing protein S deficiency: analytical considerations. *Clin Lab* 2003;49(3-4):103-10.
8. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
9. Lacayo-Leñero D, Hernández-Hernández D, Valencia-Martínez A, Barrales-Benítez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: a single tertiary referral hospital experience. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2016;27(8):920-924.
10. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004;140(5):330-7.
11. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet* 2001;28(4):389-92.
12. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined

- effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013;28(8):621-47.
13. Muszbek L, Bereczky Z, Kovács B, Komáromi I. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2010;48 Suppl 1:S67-78.
 14. Kisiel W, Kondo S, Smith KJ, McMullen BA, Smith LF. Characterization of a protein C activator from *Agkistrodon contortrix contortrix* venom. *J Biol Chem* 1987;262(26):12607-13.
 15. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. *Am J Hematol* 2011;86(5):418-21.
 16. Favaloro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(7):695-710.
 17. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(12):1177-1187.
 18. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205.
 19. Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(4):499-503.
 20. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost* 2016;115(1):25-30.
 21. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2012;157(6):653-63.
 22. Cristina L, Benilde C, Michela C, et al. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004;124(4):504-10.
 23. Hickey SE, Curry CJ, Toriello H V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med* 2013;15(2):153-6.
 24. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)* 2017;14(1):78.
 25. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014;40(5):526-34.