

# ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS

Por: Andrea González Ceballos  
 Revisado y editado por el Dr. Salvador Campos

## INTRODUCCIÓN

Las trombofilias, que también se conocen como estados de hipercoagulabilidad, engloban una serie de trastornos hereditarios o adquiridos que condicionan un mayor riesgo de trombosis. En el caso de los trastornos hereditarios, se deben a mutaciones y polimorfismos que resultan en la deficiencia de un factor antitrombótico, o el aumento de un factor protrombótico. Por lo general, un episodio de trombosis se desencadena cuando se agrega un estímulo hipercoagulable adquirido (secundario) al estado primario previo (hereditario). Los trastornos hereditarios se pueden encontrar hasta en la mitad de los pacientes que tienen tromboembolismo venoso antes de los 40, especialmente en aquellos sin ningún factor de riesgo importante (como cirugía e inmovilización).<sup>1</sup>

Se debe sospechar de una trombofilia hereditaria en pacientes que presentan trombosis en sitios poco usuales, como las venas cerebrales o mesentéricas, aquellos que presentan trombosis recurrentes, y también si presentan necrosis cutánea por iniciar un tratamiento con warfarina. También es de relevancia médica cualquier paciente que haya sufrido un episodio de trombosis y tenga una historia familiar de parientes con tromboembolismo pulmonar o ingesta prolongada de terapia anticoagulante.<sup>2</sup>

La **imagen 1** es un esquema sencillo del proceso de coagulación, en donde se pueden localizar las 2 proteínas cuya alteración será motivo de trombofilias hereditarias: la antitrombina y la protrombina.<sup>3</sup>

## DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA (AT)

La antitrombina es el principal inhibidor endógeno de trombina y otros factores de la coagulación activados, como el factor Xa, y su acción se ve potenciada hasta 1,000 veces en la presencia de heparina.

Esta glucoproteína es sintetizada en el hígado y las células endoteliales, y el gen que la codifica (SERPINC1) se localiza en el brazo largo del cromosoma uno. Su deficiencia causa una actividad excesiva de formación de fibrina.<sup>1</sup>

El patrón de herencia de la deficiencia de antitrombina es autosómica dominante, y la mayoría de las personas son heterocigotas con concentraciones de antitrombina del 40-60% de los valores normales. La deficiencia congénita de antitrombina tiene una prevalencia aproximada de 1/2000 casos y se encuentra en el 2% de todos los casos de trombosis. La deficiencia congénita de AT se divide en dos diferentes tipos.<sup>1</sup>

La deficiencia de tipo I consiste en una reducción en la síntesis de antitrombina de características normales. Puede haber una reducción hasta del 50% de la actividad normal de esta proteína. Por lo general, esta deficiencia se debe a un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas; se han identificado hasta 113 mutaciones.<sup>1</sup>

La deficiencia tipo II se caracteriza por niveles normales de la proteína, pero con actividad disminuida debido a una alteración en su conformación. También se debe a una combinación de mutaciones

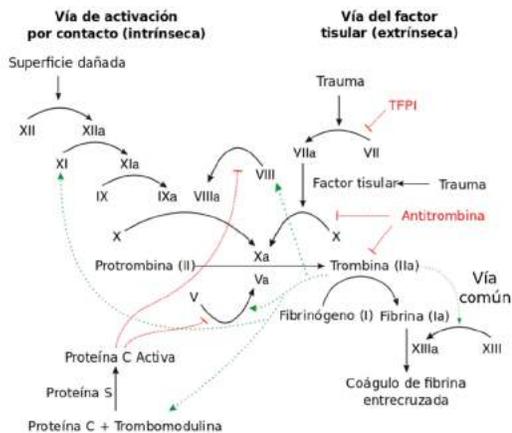
sin sentido que generan sustituciones de aminoácidos. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de transformación que sufre la proteína, dependiendo si involucra el asa central reactiva o el sitio de unión de la heparina. Por ejemplo, las alteraciones en el asa reactiva se caracterizan por una reducción en la actividad de la antitrombina independientemente de la presencia de heparina o no, mientras que las alteraciones en el sitio de unión de la heparina se asocian con una reducción en la actividad de la antitrombina en presencia de heparina, pero actividad normal en su ausencia.<sup>1</sup>

La deficiencia congénita de antitrombina puede causar tromboembolismo venoso espontáneo, pero por lo general los episodios de trombosis ocurren durante el embarazo y el puerperio, debido al uso de anticonceptivos orales, o en estados post-quirúrgicos.<sup>4</sup>

## GEN PROTROMBINA 20210

La protrombina es una proteína del plasma que forma parte del proceso de coagulación y es transformada por la enzima tromboplastina en trombina.

Una sustitución de guanina por alanina en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina genera una elevación de la protrombina en plasma, que a su vez condiciona un mayor riesgo de estados tromboticos al aumentar la generación de protrombina y al interferir con la función de la proteína C de inactivar el factor Va. Los mecanismos por los cuales esta mutación genera un incremento de protrombina varían, pero pueden incluir una formación 3' más eficiente, un aumento de estabilidad del RNA mensajero, un aumento en la eficiencia de la traslación, o una combinación de todos los anteriores.<sup>1</sup>



**Imagen 1.** Vía de coagulación. Podemos observar el rol tanto de la antitrombina, como de la protrombina, ambas involucradas en las trombofilias revisadas en este artículo.

La mutación 20210 de protrombina es más prevalente en caucásicos (1-6% de la población) y poco frecuente en asiáticos y afroamericanos. Entre otros trastornos trombofílicos hereditarios, la mutación 20210 de la protrombina genera un incremento pequeño del riesgo de trombosis, únicamente 2.8 veces mayor a la población normal. Los pacientes heterocigotos para la mutación 20210 tienen 30% más protrombina que el resto de la población.<sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

La sospecha clínica es el punto de partida para el diagnóstico de la trombofilia. Se deben sospechar estos trastornos en pacientes con eventos tromboóticos que no se asocian a eventos de alto riesgo, o pacientes con historiales familiares de trombofilia. Las complicaciones obstétricas recurrentes también deben ser estudiadas, ya que hasta el 38% de las mujeres con abortos recurrentes puede padecer de un estado de hipercoagulabilidad.

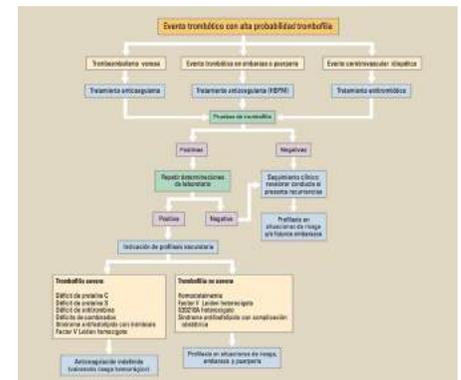
La actividad funcional de la antitrombina se mide con una reacción de trombina o del factor Xa y se analiza con base en la coagulación o con base en estudios cromogénicos. Por otra parte, la mutación 20210 de la protrombina se detecta con una prueba de reacción en cadena polimerasa (PCR).<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO

Los cuadros tromboóticos asociados a trombofilias primarias se tratan con anticoagulación estándar y agresiva (en casos graves de trombosis), y, según el contexto clínico del paciente, el tratamiento se extiende de 6 semanas a 3 meses. La anticoagulación se la realiza con heparina no fraccionada en infusión o con heparinas de bajo peso molecular, con o sin asociación con warfarina. Se considera exitoso el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular cuando la cuantificación del factor Xa resulta entre 0.5 y 1, y el tratamiento con warfarina se considera exitoso cuando el INR se establece entre 2 a 3.<sup>2</sup>

La profilaxis primaria se administra en pacientes con bajo riesgo de trombosis, o que ya han sido diagnosticados pero no han tenido ningún evento tromboótico, y se realiza con bajas dosis de aspirina, aunque aún es muy controversial su eficacia. La profilaxis secundaria, en el caso de pacientes que ya hayan tenido eventos tromboóticos previos, se realiza con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.<sup>4</sup>

**Figura 2**, Extraída del artículo de Martínez Calle y Páramo Fernández (2012), se resumen los principios básicos del diagnóstico y tratamiento de las trombofilias:



**Imagen 2.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la trombofilia.<sup>2</sup>

## CONCLUSIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad son una condición frecuente con la que tienen que lidiar médicos internos y cirujanos, y es de las complicaciones más frecuentes de la estancia hospitalaria y los procedimientos quirúrgicos. A pesar de que muchas trombofilias pueden ser adquiridas, siempre es importante considerar una etiología hereditaria, especialmente si el paciente cumple los criterios de sospecha para una trombofilia primaria.

Las trombofilias hereditarias condicionan la deficiencia de un factor antitrombótico, o el aumento de un factor protrombótico. En este artículo se revisa un ejemplo de cada una de estas alteraciones, siendo la deficiencia de antitrombina el primer caso, y la mutación 20210 de la protrombina el segundo caso.

A pesar de que las trombofilias hereditarias no tienen un tratamiento curativo, es importante identificar a estos pacientes para considerar el riesgo elevado de trombosis que presentan, e incluso considerar la administración de tratamiento profiláctico en caso de que el riesgo sea demasiado elevado.

## REFERENCIAS

- Anderson, A. J., Hogg, K. E., Weitz, J. I. Hematology: Basic principles and Practice. [libro en línea]. 7ma edición. Philadelphia: Elsevier. Capítulo 140: Hypercoagulable States [citado el 25 de abril del 2019]; pp. 2076-2087. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323357623001402?scrollTo=%23hl0000387>
- Martínez Calle, N., Páramo Fernández, J.A. Protocolo diagnóstico de la trombofilia. Medicine [En línea]. 2012 [citado el 25 de abril del 2019];11(22):1377-138. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541212704663>
- Arrontes, E. Fisiopatología y valoración diagnóstica de la Hemostasia Primaria y Secundaria. Editorial Médica Panamericana. [citado el 25 de abril del 2019].
- Connors, J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med [en línea]. 2017 [citado el 25 de abril del 2019];377:1177-1187. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1700365?articleTools>
- Laffan, M.A., Manning, R.A. Hematología Práctica. [libro en línea]. Duodécima edición. España: Elsevier. Capítulo 19: Investigación de la tendencia tromboótica [citado el 25 de abril del 2019]; pp. 410-424. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491132455000199?scrollTo=%233-s2.0-B9788491132455000199-f19-01-9788491132455>