ARTÍCULO DE REVISIÓN

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS: DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA

Hereditary thrombophilias: antithrombin deficiency

AUTOR: Tania Escamilla Tercero[1] y Erick Alfonso García Vázquez[1]

RESUMEN

Las trombofilias hereditarias son un grupo de enfermedades que predisponen a los pacientes a desarrollar trombos tanto venosos como arteriales, esto debido al mal funcionamiento de factores de la coagulación, anticoagulantes o procoagulantes.

La deficiencia de antitrombina corresponde al grupo de trombofilias hereditarias, pero es poco prevalente. Esta glicoproteína inhibe a la trombina y factores de la coagulación que ayudan a que no se formen trombos, no obstante, al haber deficiencia habrá diferentes trombosis venosas en diversos sitios, sean usuales o inusuales; así mismo, se encuentra resistencia a la heparina.

Palabras clave: Trombofilia, antitrombina, trombosis, heparina

ABSTRACT

Hereditary thrombophilias are a group of diseases that predispose patients to develop both venous and arterial thrombi, due to the malfunction of coagulation factors, anticoagulants, or procoagulants.

Antithrombin deficiency corresponds to the group of hereditary thrombophilias, but it is not very prevalent. This glycoprotein inhibits thrombin and clotting factors that help prevent the formation of thrombi, however, when there is a deficiency, there will be different venous thrombosis at different sites, whether they are usual or unusual, as well as resistance to heparin.

Keywords: Trombofilia, antitrombina, trombosis, heparina

INTRODUCCIÓN

Hace casi 150 años, fue formulada una hipótesis por Virchow, en donde la trombosis puede ser causada por cambios en: la pared del vaso, el flujo y las composiciones sanguíneas. Esta hipótesis fue la base para el desarrollo de un concepto conocido como *"balance trombohemorrágico"*, el cual es el equilibrio entre la formación de la fibrina y su disolución, así como cualquier fenómeno que afecte y desvíe su balance predisponiendo a la trombosis[1]. El déficit de antitrombina fue una de las primeras trombofilias hereditarias descritas en el año de 1965 por Egeberg, quien se encargó de dar a conocer este grupo familiar donde se presentaban episodios trombóticos repetidos, y así 25 años después encontrándose el defecto genético que se debía al reemplazo de un nucleótido en la tripleta que codificaban para la antitrombina, denominada tripleta de Oslo[2].

GENERALIDADES

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirida, que aumenta el riesgo de trombosis o de recurrir a ella. Así los pacientes con trombofilia pueden dividirse en dos grupos: pacientes con desórdenes trombóticos heredados y pacientes con desórdenes hipercoagulables adquiridos, siendo como tal, la deficiencia de antitrombina una etiología perteneciente al primer grupo.

La antitrombina es una glicoproteína de síntesis hepática, y es el principal inhibidor de la trombina y de los factores X, IX, XI de la coagulación.[3]

Más de 127 mutaciones son responsables del déficit, la causa es su herencia autosómica dominante. Se clasifica en 2 tipos: el tipo 1 con niveles plasmáticos bajos de la antitrombina, pero con buen funcionamiento de la proteína, y el tipo 2 con niveles normales plasmáticos, pero con una proteína no funcional.[4]

EPIDEMIOLOGÍA

La trombofilia por deficiencia de antitrombina es muy poco prevalente con un porcentaje de 0.02-0.2%, y cerca del 1% en pacientes con antecedentes de eventos trombóticos. Sin embargo, es una de las trombofilias más potentes ya que eleva la posibilidad de presentar un evento trombótico en la vida a un 50%, y la posibilidad de recurrencia a 70%. Además, el riesgo de presentar trombosis en las pacientes afectadas durante el embarazo y puerperio es de 40 a 60%5. Siendo el riesgo en pacientes embarazadas para déficit de tipo 1 con relación 1: 2,8 pacientes y con relación 1:42 para el tipo 2. Comúnmente se presenta con trombosis venosa de miembros inferiores en pacientes jóvenes con pico en la segunda década de vida, mientras la trombosis arterial se presenta en un 1%.[6,7]

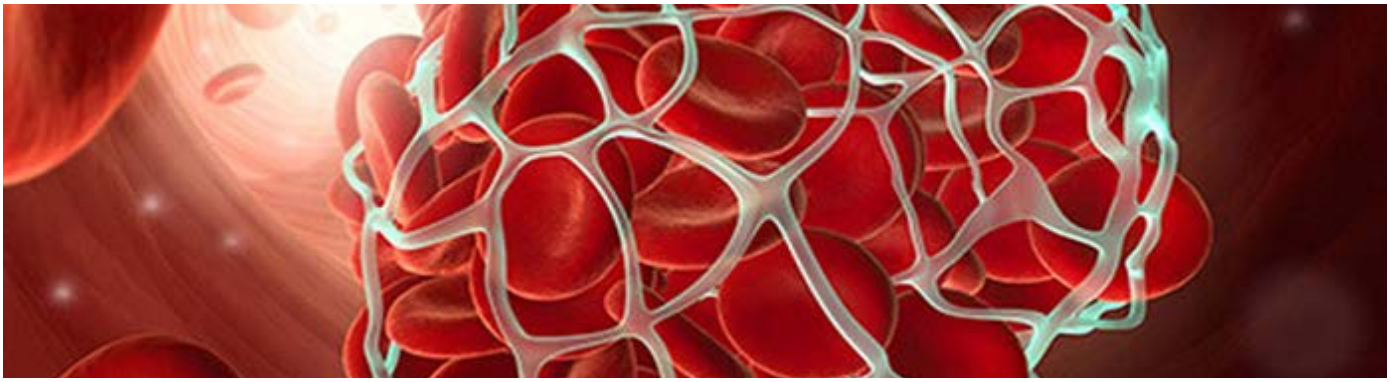
FISIOPATOLOGÍA

La antitrombina es una glicoproteína perteneciente a la familia de las serpinas. Es dependiente de vitamina K, sintetizada en el

Autor de correspondencia: *Erick Alfonso García Vázquez

Correo electrónico: erick_gav19@hotmail.com

[1] Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.



hígado, que actúa como inhibidor natural de la coagulación, mediante una 2 unión irreversible a la trombina, el factor X, y en menor medida los factores IX, XI, XII, plasmina y calicreína8. La heparina acelera la acción de la antitrombina aproximadamente 500-1000 veces. Causa un cambio conformacional en la antitrombina que resulta en una mejor exposición del sitio activo de la antitrombina para interactuar con la enzima. Algo importante a destacar es que la heparina de bajo peso molecular inactiva solamente al factor X, y la heparina convencional tiene capacidad de inactivar tanto la trombina como el factor X **(Figura 1)**. [9,10]

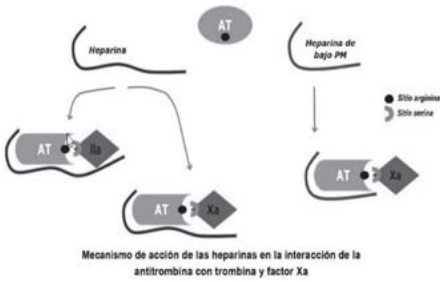


FIGURA 1. Mecanismos de acción de la Heparina y la Heparina de bajo peso molecular.

La deficiencia de antitrombina se hereda de forma autosómica dominante y se clasifica en 2 tipos: el tipo 1 que es una deficiencia en cantidad, y el tipo 2 que es una deficiencia en el funcionamiento de la AT. Su deficiencia se relaciona con trombosis venosas en cualquier sitio o incluso sitios inusuales y con resistencia a la heparina.[11]

CUADRO CLÍNICO

La clínica de las trombofilias hereditarias tiene varias manifestaciones llegando a ser incluso asintomática. Tanto en pacientes adultos y pediátricos se presenta trombosis venosas profundas a repetición, comúnmente en miembros inferiores **(Figura 2)**. [8,10]

Sin embargo, una característica propia de la

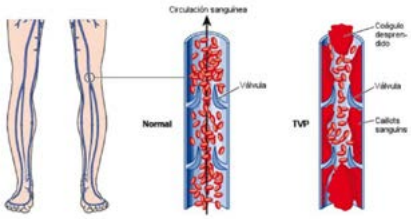


FIGURA 2. Trombosis venosas profundas en miembros inferiores.

etiología hereditaria es trombosis en sitios anatómicos poco usuales como: seno venoso sagital, miembros superiores, vena renal, venas mesentéricas, sistema portal, venas de drenaje suprarrenal, venas retinianas, y se encuentra un patrón de inicio a edad temprana sin algún factor de riesgo que se le pueda atribuir. En los cuadros clínicos leves se han destacado las manifestaciones cutáneas. El *livedo reticularis*, se caracteriza por un aspecto similar a una red vascular violeta en miembros inferiores, presentándose en deficiencia de antitrombina, tanto de proteína C y proteína S.[12,3]

DIAGNÓSTICO

Se es recomendable investigar la presencia de trombofilia hereditaria en las siguientes condiciones: Antecedentes familiares de trombofilia en pacientes sanos, o historia familiar de trombosis en pacientes que cursan un evento tromboembólico agudo; primer episodio idiopático, enfermedad tromboembólica recurrente (más de 2 episodios), en pacientes menores de 45 años, preeclampsia severa de instalación 3 precoz, historia de mortinatos y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) no constitucional[13,1,9]. Se debe realizar una adecuada historia personal, para continuar con el análisis inicial de laboratorio que debe incluir análisis de la coagulación con tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, tiempo de tromboplastina activada, tiempo de trombina y fibrinógeno, así como exámenes de función hepática, renal, biometría hemática completa y análisis de orina. La medición de antitrombina por el laboratorio se realiza de 3 formas: una cuantitativa y dos funcionales. La cuantitativa se realiza mediante determinación antigénica, mientras que la cualitativa se realiza por 2 técnicas[8]. La primera es conocida como ensayo de cofactor heparina: se mide la inactivación de la trombina o el factor X en presencia de heparina; la segunda se conoce como ensayo progresivo de la antitrombina: se mide la actividad de la antitrombina a bajas dosis de heparina o en ausencia de ella. Para el diagnóstico de la deficiencia de antitrombina se recomienda realizar la determinación funcional. [8,9]

Si la actividad de la antitrombina resulta baja, entonces, se procede a medir la antitrombina

antigénica mediante un inmunoensayo, esto para distinguir entre los tipos 1 y 2. Hay tipos y subtipos de las deficiencias de antitrombina, sus tipos de defectos cuantitativos o cualitativos, su relación con los resultados en pruebas de laboratorio y epidemiología **(Tabla 1)**. Cabe resaltar que se pueden hacer diagnósticos erróneos de deficiencia de antitrombina cuando, después de un evento trombótico agudo se hace tratamiento durante varios días con heparina ya que se producen se producen niveles bajos de antitrombina reducidos hasta en un 50%. [8,3,4]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La deficiencia de antitrombina puede corresponder a una deficiencia en la concentración, actividad, o ambos, también puede ser hereditaria, congénita o adquirida. La deficiencia adquirida se puede presentar en pacientes con enfermedades hepáticas, coagulación intravascular diseminada, síndrome nefrótico, *bypass* cardiopulmonar, sepsis o con historia de nacimiento prematuro. Es importante definir, una vez confirmado la deficiencia de antitrombina, el tipo ya sea 1 o 2 como se describió en el método diagnóstico[4].

PRONÓSTICO

Si se toma la presencia de la mutación del gen únicamente, el riesgo anual de desarrollar un evento trombótico es de 0.3%, pero si ese mismo grupo de pacientes se somete a un factor de riesgo ambiental, se incrementará a un 20.3% por año. Los eventos tromboembólicos se han descrito en el 50% de casos de forma espontánea y es particularmente alto durante el embarazo con 33%. El riesgo de recurrencia es alto una vez finalizada la anticoagulación ubicándose entre el 10 y 17% por año[2,5].

TRATAMIENTO

En el manejo de un paciente con trombofilia que presenta un evento trombótico venoso o un tromboembolismo pulmonar agudo, se inicia con un manejo agudo estándar con heparina o heparina de bajo peso molecular, manteniendo la terapia con Warfarina, con un INR entre 2 y 3. Ante los pacientes con una duración a largo plazo de la anticoagulación se ha estratificado

TABLE 1. Subtipo de deficiencias congénitas de antitrombina..

Tipo de deficiencia*	Tipo de defecto	Resultados de las pruebas de laboratorio	Epidemiología	Observaciones
I	Cuantitativo y cualitativo	Determinación antigénica: disminuida Cofactor de heparina: disminuido Ensayo progresivo: disminuido	Corresponde al 12% de todas las deficiencias de antitrombina Alrededor del 53% de pacientes desarrollan tromboembolismo venoso	El estado homocigoto es incompatible con la vida Reducción aproximada del 50% en la actividad y la concentración
IIa (punto de reacción)	Cualitativo	Determinación antigénica: normal Cofactor de heparina: disminuido Ensayo progresivo: disminuido	Alrededor del 58% de pacientes desarrollan tromboembolismo venoso	Anomalía del punto de reacción Los niveles cuantitativos por lo general son normales
IIb (punto de unión a heparina)	Cualitativo	Determinación antigénica: normal Cofactor de heparina: bajo Ensayo progresivo: normal	Alrededor del 6% de pacientes desarrollan tromboembolismo venoso	Anomalía en el punto de unión heparina-antitrombina Los niveles cuantitativos por lo general son normales
IIc (efecto pleiotrópico)	Cualitativo	Determinación antigénica: normal Cofactor de heparina: disminuido Ensayo progresivo: variable	Alrededor del 66% de pacientes desarrollan tromboembolismo venoso	Proteína disfuncional, en conjunto con disminución de su concentración

a los pacientes en categorías de riesgo **(Tabla 2).**

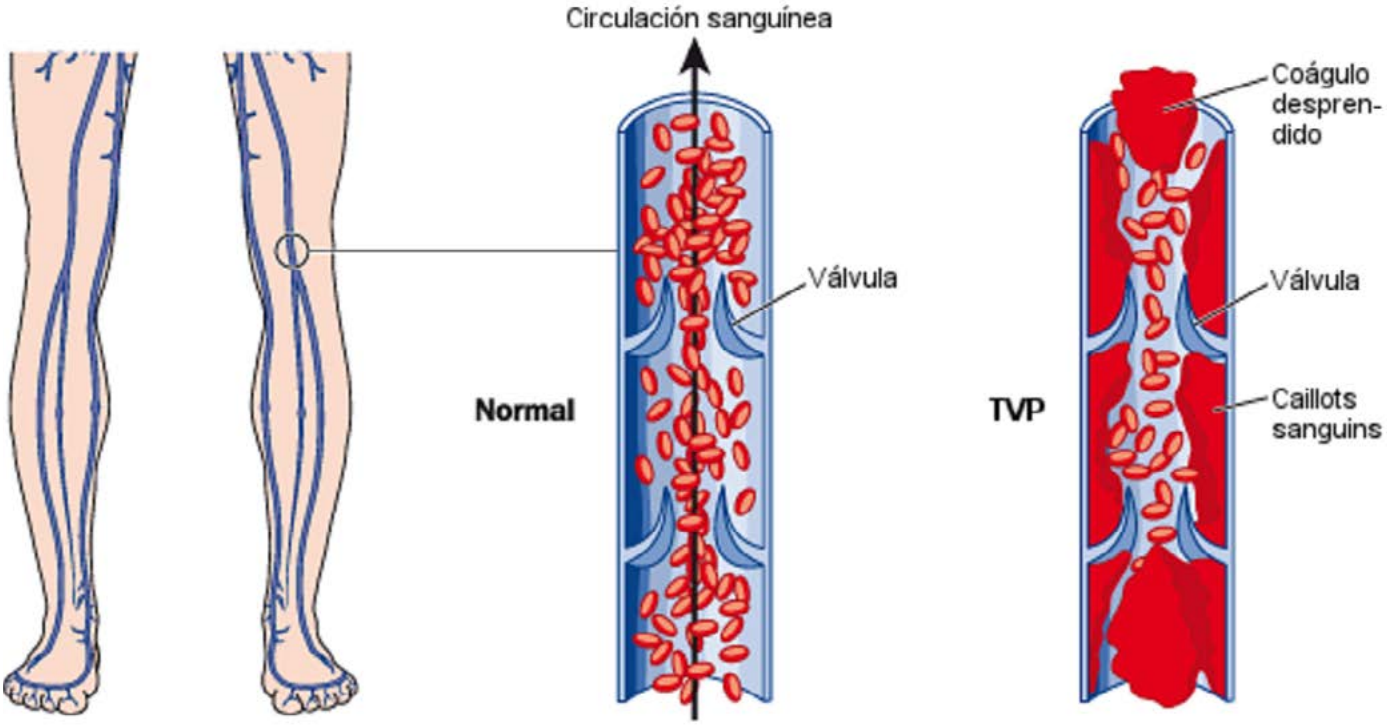
TABLE 2. Estratificación de riesgo y manejo de pacientes con trombofilia.

Grado de Riesgo	Tratamiento
Riesgo Alto	
Dos o más eventos espontáneos.	Anticoagulación indefinida.
Un evento espontáneo amenazante para la vida: TEP, trombosis cerebral, mesentérica, portal.	
Un evento espontáneo asociado con síndrome antifosfolípido, deficiencia de antitrombina o más de un defecto genético.	
Riesgo Moderado	
Un evento con desencadenante. Asintomático.	Intensa profilaxis en situaciones de riesgo.

*Adaptado con autorización de la referencia 21; TEP: tromboembolismo pulmonar.

En los pacientes que, por estudio familiar, se encuentra un defecto heredado sin evento trombótico previo, se limita a medidas profilácticas en situaciones de riesgo, siendo muy efectivas ya que alrededor del 50% de los episodios trombóticos en trombofilia heredada son precipitados por un factor desencadenante.

No obstante, la terapia profiláctica con anticoagulantes no es recomendada en pacientes asintomáticos, puesto que el riesgo de sufrir una tromboembolia venosa fatal es menor que el riesgo de hemorragia fatal[9,13].



REFERENCIAS

[1] Castaño A. Trombofilia: una historia para volver a contar. Revista colombiana de cancerología. [Internet] Bogotá, Colombia. [2 de diciembre de 2002; citado 30 de noviembre 2020] Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n1/v7n1a05

[2] Carlos M., et al. Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. ELSEVIER [Internet] D.F, México. [octubre de 2010; citado 20 de abril de 2020] Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-trombofilia-primaria-mexico-experiencia-una-X018510631090302X

[3] Julia A., Julia A. Anderson, Kerstin E. & Jeffrey I. HYPERCOAGULABLE STATES. En Hematology: Basic Principles and Practice(2076-2078). United States: ELSEVIER. 2018

[4] Marc R. & Robert M. Coagulation Disorders in Pregnancy . En Maternal-Fetal Medicine(960). United States: ELSEVIER. 2019

[5] L. Mazzola & M. Duchosal. Hereditary Thrombophilia and Venous Thromboembolism: Critical Evaluation of the Clinical Implications of Screening. National Library of Medicine [Internet] [octubre de 2007; citado 10 de abril de 2021] Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17588784/

[6] Wingeyer, S, et al. Trombofilia hereditaria y pérdidas de embarazo. Estudio de una cohorte de Argentina. ELSEVIER [Internet] Buenos Aires, Argentina [abril de 2019; citado 10 de abril 2020]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S002577531830071X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

[7] Kiekebusch H, Gustavo, Perucca P, Ernesto. TROMBOFILIAS HEREDITARIAS. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 68(5), 424-429 [Internet] Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Barros Luco-Trudeau. [noviembre de 2003] Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000500012

[8] Medicina y laboratorio. Antitrombina III. Medicina y laboratorio; 21(9-10). ABC del laboratorio. [Internet] [citado 29 de noviembre del 2020]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/907793/abc-del-laboratorio-antitrombina-iii.pdf

[9] Galanis T, Merli G. Contemporary Treatment of Venous Thromboembolic Disease. ELSEVIER. [Internet] [febrero de 2015; citado 10 abril 2021]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439330/

[10] Noroña Calvachi, Carlos Danilo. Trombofilias hereditarias. Revista Científica Ciencia Médica, 18(1), 43-49. [Internet] Centro de Biomedicina, Universidad Central de Ecuador. [30 de agosto de 2014; citado 29 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100009

[11] Vargas A. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Rev Hematol Mex. 20(2):79- 85-. [Internet] Chihuahua, México. [25 de marzo de 2019; citado 29 de noviembre del 2020] Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192c.pdf

[12] Forastiero R. Inhibidores fisiológicos. HEMATOLOGÍA; 21:43-47. Departamento de Fisiología, Universidad Favaloro, Fundación Favaloro, Buenos [Internet] Aires, Argentina. [agosto de 2017; citado 01 de diciembre del 2020] Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/09-Vol%2021-extra.pdf

[13] Méndez M, Salazar L, Porras J. Trombofilia primaria: mejorando el diagnóstico basado en evidencia. Rev. Costarr. Cardiol;15(2). Universidad de Costa Rica [Internet] [24 de enero de 2014; citado 01 de diciembre del 2020] Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v15n2/art04v15n2.pdf