



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Trombofilias

■ COORDINADORES

Dra. Gallo, María Del Carmen
(emecegallo@yahoo.com.ar)
Dra. Sánchez Luceros, Analía
(sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar)

■ AUTORES

Dra. Altuna, Diana
Dr. Ceresetto, José
Dr. Fassi, Daniel
Dr. Ferro, Hugo
Dr. Fondevila, Carlos
Dra. Giumelli, Carla
Dr. Maneyro, Alberto
Dra. Viñuales, Susana

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

José Ceresetto: Declara haberse desempeñado como asesor y/o haber dictado conferencias para los siguientes laboratorios: GlaxoSmithKline, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Bayer, Novo Nordisk.

Hugo Ferro: Declara desempeñarse en el área de investigación clínica del laboratorio BioSidus.

Carlos Fondevila: Declara haber dictado conferencias para los siguientes laboratorios: Raffo, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

Clasificación	
Hereditarias	Adquiridas
Deficiencia de antitrombina (AT)	Síndrome antifosfolípido (SAF)
Deficiencia de proteína C (PC)	Resistencia a la proteína C activada (RPCA) adquirida
Deficiencia de proteína S (PS)	Hiperhomocisteinemia (HHcy)
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A (PT20210)	
Hiperhomocisteinemia (HHcy)/homocistinuria	

DEFINICIÓN

Desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
SAF	FVL heterocigota
Deficiencia de AT	PT20210 heterocigota
Deficiencia de PC	RPCA adquirida
Deficiencia de PS	HHcy
FVL homocigota	
PT20210 homocigota	
Dobles heterocigotas (FVL/PT20210) y otras trombofilias combinadas	

arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico. La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual. Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc. Algunos tratamientos

específicos también predisponen a la trombosis: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, etc.

Según el riesgo trombótico asociado, se clasifican en:

Existen ciertas alteraciones, como el polimorfismo del promotor del gen del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), la prueba de respuesta fibrinolítica a la isquemia, la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia [2A].

A QUIÉN ESTUDIAR

a. Individuos sintomáticos

- Primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) espontáneo en individuo menor de 50 años [1].
- Primer episodio de TEV asociado a factor de riesgo transitorio y de magnitud desproporcionada al factor desencadenante en individuo menor a 50 años [1].
- TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio [1].
- TEV recurrente espontáneo o provocado por factor de riesgo transitorio bajo trombopprofilaxis adecuada [2A].
- TEV a cualquier edad con fuerte historia de TEV en familiares de primer grado (2 o más afectados antes de los 50 años sin causa) [2A].
- Individuo menor de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante [2B].
- Trombosis espontánea en vena central y/o ramas de la retina en individuo menor de 45 años sin factores de riesgo cardiovascular ni locales [2A].
- Trombosis venosa esplácnica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes [2A].
- Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) [2A].
- Individuo menor de 50 años con trombosis venosa espontánea de miembro superior y/o cuello, no asociada a uso de catéter o a mecanismo compresivo [2A].
- Mujer con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas. [2B]
- Mujer con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por: 1) uno o más nacimientos prematuros de neonatos

morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa; b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no stress o del doppler obstétrico sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentilo 10 para edad gestacional); 2) desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (abruptio placentario). No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación [1].

- Individuo menor de 50 años con un evento trombótico arterial en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso [2A].
- Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K [2A].
- En pacientes pediátricos:
 - Neonatos con púrpura fulminans [2A]
 - Neonatos con TEV espontáneo extenso [2A]
 - Niños y adolescentes con TEV espontáneo [2A]
 - Niños y adolescentes con TEV recurrente [2A]
 - Niños y adolescentes con TEV asociado a factor de riesgo transitorio, NO relacionado con catéter venoso central. Se sugiere considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño acerca del impacto de los resultados en el manejo individual y de la familia. [2A]
 - Niños y adolescentes con trombosis arterial: sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones en este grupo

b. Individuos asintomáticos

- Aquellos adultos familiares en primer grado de un individuo con historia de TEV (especialmente si fueron eventos espontáneos) y trombofilia hereditaria conocida [2A].

A QUIÉN ESTUDIAR	QUÉ ESTUDIAR
TEV antes de los 50 años: - Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante - Que ocurre bajo tromboprofilaxis adecuada - TEV con fuerte historia familiar - TEV asociado a estrogenoterapia o embarazo/puerperio	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los 50 años.	AT – PC – PS

A QUIÉN ESTUDIAR	QUÉ ESTUDIAR
Trombosis vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de 45 años.	IL, ACL, anti-β2GPI – HHcy [3]
Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores locales.	AT – PC – PS [2B] IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 [2A] Screening de hemoglobinuria paroxística nocturna y mutación Jak2 V617F
Trombosis senos venosos cerebrales en ausencia de factores loco-regionales.	AT – PC – PS [2B] IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy [2A]
TVP de miembro superior y/o cuello antes de los 50 años, no asociada a catéter o compresión.	IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
2 o más abortos antes de las 10 semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética.	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] – FVL – PT20210 [3]
Un aborto de más de 10 semanas sin causa; o insuficiencia vascular placentaria (descrita en pág. 3)	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] RPCA / FVL – PT20210 – PS – HHcy [2B] AT – PC [3]
Fallas de implantación	No estudiar
Pacientes con trombosis arterial antes de los 50 años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular.	IL, ACL, Antiβ2GPI – HHcy
Necrosis cutánea asociada al uso de antagonistas de la vitamina K.	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con púrpura fulminans.	PC – PS
Neonatos con TEV espontáneo.	AT – PC – PS
Niños y adolescentes con TEV espontánea.	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210
Niños y adolescentes con TEV recurrente.	De ser negativos los estudios anteriores:
Niños y adolescentes con TEV asociado a factor de riesgo transitorio NO relacionado a la presencia de catéter venoso central (individualizado).	HHcy – lipoproteína (a)

A QUIÉN ESTUDIAR	QUÉ ESTUDIAR
Niños asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210
Trombosis arteriales en pediatría	No hay evidencia suficiente para realizar recomendaciones en este grupo

IL: inhibidor lúpico; ACL: anticuerpos anticardiolipina; Antiβ2GPI: anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1

CUÁNDO ESTUDIAR

Los NO	Los SI
<ul style="list-style-type: none"> - No en agudo (con excepción de la púrpura fulminans neonatal) - No durante la anticoagulación con dicumarínicos o heparina (excepto las determinaciones por biología molecular) - No hasta, al menos, 2 días de suspendida la heparina o 15 días de suspendido el dicumarínico. (confirmar con coagulograma normal). Deberá balancearse, en cada paciente, el beneficio de un resultado positivo versus el riesgo de suspender el tratamiento - No antes de 90 días post parto - No antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudiar al menos 3 meses después del evento trombotico - Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular). Para el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos, deberán transcurrir al menos 12 semanas. En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado. - Para la interpretación de los estudios de trombofilia en pediatría deberá tenerse en cuenta el concepto de desarrollo de la hemostasia, especialmente en menores de 6 meses. La anomalía de los resultados deberá tener en cuenta los valores medios para cada edad - En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres para corroborar el diagnóstico

- Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia hereditaria

Inhibidor lúpico	⇒	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos • Demostración del efecto inhibitorio en mezclas de Plasma paciente/Plasma normal • Demostración que el inhibidor es sensible a fosfolípidos
Anticuerpos anticardiolipina (aCL)	⇒	ELISA cuantitativo IgG e IgM en título >40 UPL o > percentilo 99°
Anticuerpos anti beta 2-glicoproteína1 (aβ2GP1)	⇒	ELISA cuantitativo IgG e IgM en título >20 UI/mL o >percentilo 99°
Antitrombina Proteína C	⇒	Dosaje funcional (sustratos cromogénicos)
Proteína S	⇒	PS inmunológica libre
Resistencia a Proteína C activada	⇒	Dahlback modificado (plasma def. en FV)
Homocisteína en ayunas	⇒	Cromatografía líquida de alta performance
Factor V Leiden Protrombina 20210	⇒	Biología molecular

conocida sintomática [2A].

- En población pediátrica asintomática con historia familiar de trombosis a edades tempranas: debe ser considerado el estudio en forma individual. Generalmente aplicable a pacientes adolescentes en situaciones de alto riesgo de trombosis (p. ej.: adolescentes en edad fértil que consideren el uso de tratamiento hormonal) [2A].

QUÉ ESTUDIAR

Las siguientes recomendaciones tienen nivel de evidencia 2A, salvo indicación en contrario.

CÓMO ESTUDIAR

Con respecto a la proteína S, aunque la medición de la fracción libre por método inmunológico es el método de elección en la mayoría de los laboratorios, debido a la reproducibilidad de los resultados, debe tenerse presente que no detectará la deficiencia de tipo II (descenso de la actividad con niveles antigénicos normales, alrededor del 5% de las deficiencias de proteína S.

PARA QUÉ ESTUDIAR

La identificación de trombofilia **PERMITE**:

1. Identificar sujetos con **MÁS RIESGO** de padecer un primer evento trombótico:
 - a. En especial de evento venoso.
 - b. En especial de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio.
 - c. En especial en familiares de un probando que haya tenido TEV
2. Identificar a algunos individuos que poseen mayor riesgo de recurrencia luego de suspendido el tratamiento anticoagulante inicial. El mayor valor predictivo positivo (VPP) se da en familias que muestran co-segregación entre recurrencia y estado de portación.

En individuos que presentan TEV espontáneo y que son portadores de trombofilias de alto riesgo trombótico (ver pág. 2, cuadro de clasificación por riesgo) se ha reportado un mayor riesgo de recurrencia por lo que en estos individuos debe evaluarse la anticoagulación indefinida.

En cambio no sería de utilidad en caso de TEV asociado a un factor de riesgo transitorio.

Luego de un primer evento de TEV, el nivel elevado de DD al mes de suspendida la terapéutica anticoagulante junto con la evidencia de trombosis residual, por ecografía doppler, demostraron tener mayor impacto en el riesgo de recurrencia que las pruebas de trombofilia per se.

3. Identificar sujetos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla.
 - a. Portadoras durante el puerperio (todas las trombofilias).
 - b. Portadoras durante **TODO** el embarazo (sólo trombofilia de alto riesgo).
 - c. Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida que impliquen estimulación hormonal.
 - d. Cirugía en <40 años, o sometidos a anestesia general de menos de media hora o procedimientos menores. Probablemente sólo válido en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y FVL homocigota.

- e. Profilaxis primaria indefinida en portadores: esta conducta no es costo / eficaz, excepto, tal vez, en familias que muestren cosegregación del fenotipo con la aparición de eventos clínicos graves o fatales.
- 4. Favorecer conductas que eviten riesgo de trombosis: Evitar uso de anticoncepción hormonal o terapia de reemplazo hormonal. No habría riesgo con la denominada "píldora del día después".

La identificación de trombofilia **NO PERMITE**:

1. Predecir cuándo se producirá el primer evento en un portador asintomático. Aún durante períodos de alto riesgo (inmovilidad, trauma, embarazo) el valor predictivo positivo (VPP) de un estudio anormal para FVL, PT20210 o FVIII es bajo. Más del 50% de los eventos será espontáneo y por lo tanto inevitable para cualquier medida de prevención.
2. Identificar con certeza sujetos con riesgo de recurrencia luego de un primer evento espontáneo o secundario.
3. Identificar sujetos con diferente riesgo de mortalidad.

La identificación de trombofilia **NO AMERITA MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE INICIAL**

1. Aún en déficit de AT. Sin embargo, conocer el status deficitario podría ser de ayuda para indicar Concentrado de AT en lugar de heparina en ciertas condiciones (peri cirugía o parto), o para considerar la eventual medición de actividad anti factor Xa en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular.
2. En déficit de PC o PS en la medida que comiencen con heparina.
3. En SAF el RIN terapéutico es el habitual de 2 a 3. Sin embargo, existen casos infrecuentes donde la presencia de anticuerpos antifosfolípidos interfiere con la determinación del tiempo de protrombina. Estos casos deberán ser controlados con una tromboplastina insensible a los anticuerpos antifosfolípidos o por determinación de FII o FX por sustrato cromogénico.

La identificación de trombofilia **NO AMERITA MODIFICAR LA PROFILAXIS HABITUAL PARA TEV en aquel paciente que, de todos modos, la hubiera merecido**. La intensidad de la profilaxis así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia.

En Pediatría, la identificación de trombofilia **IMPLICA**

1. Manejo del TEV en agudo y excepciones igual que en el adulto.
2. Duración de anticoagulación: las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos. Se desconoce la duración óptima de la terapia anticoagulante así como la influencia de la trombofilia en la duración de la misma.
3. El estudio de trombofilia identifica ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una anticoagulación prolongada. Las

- actuales Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia.
4. La identificación de una trombofilia podría llevar a indicar profilaxis en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de trombosis a edad temprana y trombofilia de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl).
- Holzhauer S, Goldenberg N, Junker R, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and familial risk of thromboembolism: An observational study. *Blood* 2012; doi: 10-1182;-01-405514.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 275-281.
- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical Guidelines for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-220.
- Calhoun M, Ross C, Pounder E, et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism. *J Pediatr* 2010; 157: 485 – 9.
- Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(suppl 1): s27 – s39.
- Stegnar M. Thrombophilia screening – At the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(suppl 1): s105 – s113.
- Favalaro E, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good the bad and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 695 – 710.
- Pernod G, Biron Andreani C, Morange P et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French Consensus Guideline. *Journal Des Maladies Vasculaires* 2009; 34: 156 – 203
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143: 321 – 335
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? *Hematology* 2008; 228 – 235.
- Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, et al. Thrombosis and Thrombophilia in Children: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 724 – 8.
- Nicolaides A, Breddin H, Carpenter P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2005; 24(1): 1 – 26.
- Mancon-Johnson M, Grabowski E, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of Scientific and Standardization Committee of International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88(1): 155 – 6.