

Trombofilias primarias: hipercoagulabilidad y trombosis

Primary thrombophilias: hypercoagulability and thrombosis

Elias Leonardo Arias Romero^{1*} <https://orcid.org/0009-0001-2792-7610>

Norma Guadalupe Semblantes Paredes² <https://orcid.org/0000-0003-0732-0843>

Andrea Estefania Aguirre Espinosa³ <https://orcid.org/0000-0002-6292-1652>

Dayanna Rocio Urgiles Cortez⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1961-4064>

Jen Carlos Espinoza Salvatierra⁵ <https://orcid.org/0009-0004-4347-9493>

¹ Universidad Estatal de Milagro, Milagro, Guayas, Ecuador

² Hospital General Docente Ambato, Ambato, Tungurahua, Ecuador

³ Hospital General del IESS Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

⁴ Centro Médico Sistemedic, Guayaquil, Guayas, Ecuador

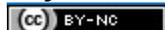
⁵ Centro Médico Santa Rosa, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

*Autor para la correspondencia: md.leonardo.ar@gmail.com

RESUMEN

Introducción: las trombofilias hereditarias son un grupo de trastornos con patrón autosómico dominante. Las más frecuentes incluyen el déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S, el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (G20210A) y las mutaciones de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Estas alteraciones incrementan el riesgo de trombosis, afectando la hemostasia normal.

Objetivos: puntualizar la naturaleza hereditaria de las trombofilias y su impacto



clínico; evaluar la prevalencia y las manifestaciones clínicas de estas afecciones; destacar la importancia de la detección temprana de los factores predisponentes para adecuar el tratamiento de episodios trombóticos, prevenir recurrencias y reducir la morbilidad y mortalidad.

Adquisición de información: se realizó una revisión crítica de la literatura médica actualizada en bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier y Scopus, enfocada en la patogenia, clasificación y manifestaciones clínicas de las trombofilias hereditarias, con especial atención a las mutaciones genéticas y sus implicaciones clínicas.

Desarrollo: la trombofilia, ya sea congénita o adquirida, aumenta el riesgo de trombosis. Las trombofilias hereditarias representan entre el 40 %-60 % de las causas de trombosis y se deben a alteraciones en proteínas clave de la coagulación. Las mutaciones reconocidas en años recientes sugieren que nuevos factores hereditarios serán descubiertos en el futuro.

Conclusiones: las trombofilias hereditarias son trastornos poco frecuentes y difíciles de diagnosticar. Un historial familiar detallado y una evaluación clínica precisa son esenciales para su manejo efectivo.

Palabras clave: enfermedad hereditaria, hipercoagulabilidad, trombosis, método clínico

ABSTRACT

Introduction: hereditary thrombophilias are a group of disorders with an autosomal dominant pattern. The most frequent include antithrombin III, protein C and protein S deficiency, factor V Leiden, prothrombin gene mutation (G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme mutations. These alterations increase the risk of thrombosis, affecting normal hemostasis.

Objectives: to point out the hereditary nature of thrombophilias and their clinical

impact; to evaluate the prevalence and clinical manifestations of these conditions; to highlight the importance of early detection of predisposing factors to adequate treatment of thrombotic episodes, prevent recurrences and reduce morbidity and mortality.

Information acquisition: a critical review of the updated medical literature in databases such as PubMed, Scielo, Elsevier and Scopus was performed, focusing on the pathogenesis, classification and clinical manifestations of hereditary thrombophilias, with special attention to genetic mutations and their clinical implications.

Development: thrombophilia, whether congenital or acquired, increases the risk of thrombosis. Hereditary thrombophilias account for 40-60% of the causes of thrombosis and are due to alterations in key coagulation proteins. Mutations recognized in recent years suggest that new hereditary factors will be discovered in the future.

Conclusions: hereditary thrombophilias are rare and difficult to diagnose. A detailed family history and an accurate clinical evaluation are essential for their effective management.

Key words: hereditary disease, hypercoagulability, thrombosis, clinical approach

Recibido: 15/11/2021

Aprobado: 03/03/2023

Introducción

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirida, asociada con el aumento del riesgo de trombosis o de recurrir en ella. Esta alteración de la hemostasia predisponente a fenómenos tromboembólicos es congénita cuando

está presente en la familia y se debe a una alteración cualitativa o cuantitativa de proteínas de la coagulación que inducen el estado protrombótico. ⁽¹⁾

Las trombofilias hereditarias se clasifican en dos categorías: mutaciones de pérdida de función (deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S) y mutaciones de ganancia de función (mutación del gen de la protrombina, mutación MTHFR, factores VII, VIII, XI, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, mutación del factor IX Padua y factor V Leiden). ^(2, 3, 4)

Las causas mencionadas corresponden aproximadamente a 40 %-60 % de las causas de trombofilia. Varias de ellas han sido reconocidas solo en los últimos años, por lo que se presume que nuevos factores hereditarios de riesgo se sumarán en el futuro. A la deficiencia de antitrombina descrita hace 60 años, 20 años después se sumaron las de las proteínas C y S en los años ochenta. Sin embargo, la relevancia clínica de todas estas anomalías era limitada, pues se asociaban con menos del 5 % de los episodios trombóticos venosos diagnosticados. ^(5, 6, 8, 9)

Detectar la predisposición que presentan estos pacientes permite adecuar el tratamiento del episodio trombótico y prevenir los episodios a repetición, disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas invalidantes e incluso eventual mortalidad. ⁽⁵⁻⁷⁾

Las manifestaciones clínicas son ampliamente variadas y están muy relacionadas con la edad de presentación, factores de riesgo asociados, estado de heterocigoto u homocigoto de la enfermedad que finalmente dan lugar a cuadros de trombosis venosa y en algunos trombosis arterial como cuadro inicial, en muchas ocasiones en territorios «no usuales» como el seno venoso sagital, venas mesentéricas, vena portal, vena renal, entre otras, que pueden ser manejados apropiadamente con anticoagulación convencional. ⁽⁸⁾

Se debe sospechar una predisposición hereditaria cuando la trombosis ocurre en edad temprana (antes de los 40 a 50 años), es idiopática o recurrente, afecta un

sitio inusual (cerebro, retina, venas mesentéricas), es desencadenada por embarazo, terapia de reemplazo hormonal estrogénica o contracepción hormonal, y cuando hay presentación familiar. ^(6, 9)

La incidencia real de la trombofilia primaria no se conoce bien, puesto que aún no se establecen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis y que aun en un mismo país existen resultados diferentes. Sin embargo, se ha estimado una incidencia aproximada en la población general de 1:2 500 como a 1:5 000. ^(5, 6)

De las trombofilias primarias, las deficiencias de Antitrombina III, proteínas C y S se estima en menos del 15%; de estas deficiencias, es más frecuente la de la proteína C, con una estimación de 1:500, en comparación con la deficiencia de Antitrombina de 1:5 000. Por otra parte, la causa más frecuente de trombofilia primaria, la resistencia a la proteína C activada, se estima en una incidencia de 3 %-7 % en población caucásica, y se presenta en aproximadamente en el 50 % de los casos de trombosis. ^(5,6,9)

De forma específica, la frecuencia de la deficiencia asintomática heterocigota de antitrombina en la población general puede ser de 1:350. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 y 1:3.000. ⁽¹⁰⁾

De manera general, se consideran enfermedades raras o infrecuentes y de difícil diagnóstico en ocasiones, en las cuales el interrogatorio y la sospecha clínica juegan un importante papel para su diagnóstico.

Métodos

Este estudio consistió en una revisión exhaustiva y crítica de literatura actualizada sobre trombofilias hereditarias en los idiomas español e inglés. Se realizó una

búsqueda avanzada en bases de datos académicas clave como PubMed, Scielo, Elsevier and Scopus, con el foco en trabajos que discuten la patogenia, clasificación y manifestaciones clínicas de estas condiciones, así como las mutaciones genéticas que contribuyen a los estados trombóticos. Se prestó especial atención a los estudios que exploran las implicaciones clínicas de estas mutaciones y su impacto en el diagnóstico y manejo de episodios trombóticos. Los criterios de selección incluyeron relevancia temática, calidad metodológica y contribuciones significativas al entendimiento de las trombofilias hereditarias. Esta metodología permitió sintetizar la evidencia más reciente y relevante para entender mejor los aspectos genéticos y clínicos de las trombofilias hereditarias y su tratamiento

Resultados

Trombofilias primarias: clasificación

De forma específica, varios autores clasifican a las trombofilias primarias o genéticas según el nivel de evidencia presentes, a saber: ⁽¹⁰⁻¹²⁾

- Fuerte nivel de evidencia: déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S, resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden, mutación del gen de protrombina G20210A y homocistinuria.
- Suficiente nivel de evidencia: aumento de los factores plasmáticos I, II, VIII, IX y XI, Polimorfismos del factor XIII, hiperhomocisteinemia, disfibrinogenemia y niveles bajos del inhibidor del factor tisular.
- Escaso nivel de evidencia: déficit del factor de activación tisular del plasminógeno, aumento del PAI-1, hipofibrinólisis.

Cada uno con sus características propias y clínica de manifestación sobre la base

de la disminución o ausencia de estos factores antes expuestos.

Entre los estados trombofílicos primarios por deficiencia de factores antitrombóticos se encuentran las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.

Deficiencia de factores antitrombóticos: tipos

- Deficiencia de antitrombina III

El déficit cuantitativo o cualitativo genético de antitrombina III ocasionan un notable incremento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a los fenómenos tromboticos. La antitrombina III es el más importante inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados, por tanto, su déficit provoca una acción no regulada de las proteasas con formación de la fibrina. (4,10)

Dentro de esta carencia de antitrombina, existe el tipo I, en el cual los pacientes presentan una concentración plasmática muy disminuida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. (9)

Por otra parte, en la carencia de tipo II, los pacientes tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica un defecto funcional. (9)

Desde el punto de vista epidemiológico, fue descrita desde la década de los 60 del siglo pasado, el estudio de estas familias sugiere que esta deficiencia es más severa que las deficiencias de proteína C y S ya que la mayoría de los pacientes sufren de trombosis antes de los 21 años. (10-12)

Los hallazgos de laboratorio del plasma de estos pacientes y más tarde el tipo de

mutación se ha empleado en la clasificación de la deficiencia de antitrombina III. ⁽⁹⁾

Se ha observado que los homocigotos, por el defecto de unión a la heparina en la antitrombina, tienen un riesgo incrementado para trombosis venosa y arterial en personas jóvenes, confirmando la importancia del rol de la interacción de antitrombina con los glicoaminoglicanos, en el control de la formación de trombina *in vivo*.

La deficiencia de Antitrombina III heterocigótica está asociada con un incremento de cinco veces superior para el incremento de riesgo de trombosis y se encuentra en 0,05 % a 1,0 % en individuos sanos.

Se ha descrito una incidencia de uno cada 2 000-5 000 habitantes, y más de 130 mutaciones. El patrón hereditario es autosómico dominante, pero la mayoría de los pacientes enfermos son heterocigóticos con concentraciones de un 40-60 % de los valores normales. Las formas de deficiencia de este factor que sean homocigóticas son incompatibles con la vida. ^(5, 10)

Se pueden alterar sus valores de forma adquirida por coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome nefrótico, tratamiento con L-Asparaginasa, y en hepatopatías, por lo que hay que considerarlos como parte del diagnóstico diferencial etiológico. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

El tratamiento se basa en concentrados de Antitrombina (AT) cuando los pacientes reciban heparina en la fase aguda y si son sometidos a cirugía. En el caso particular de las embarazadas, el tratamiento es igual, pero durante la fase aguda se administrará concentrados de AT a dosis inicial de 50 UI/kg y después la necesaria para mantener niveles en sangre >80 %. También se administrará concentrado de AT si se constata resistencia a la heparina. ^(12, 13)

- Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C provoca una producción no regulada de fibrina debido a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores principales de la cascada de la coagulación. Existen dos formas de deficiencia de proteína C, tipo I en la que un déficit cuantitativo se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C y tipo II en el que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados a una disminución marcada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno. La herencia es autosómica dominante, la mayoría de los enfermos son heterocigóticos y los pacientes con deficiencias homocigóticas de proteína C y S pueden presentar una purpura neonatal fulminante. (5, 9, 10)

Esta alteración genética aparece en 1 de cada 200-500 personas y se han descrito más de 160 mutaciones diferentes. (9)

Los primeros reportes de este déficit aparecen en 1980 y se describe que la mayoría de los portadores experimentan procesos trombóticos antes de la edad media, la prevalencia de trombosis venosa supera el 3 %. De forma novedosa se ha considerado como un desorden autosómico recesivo y que solo los homocigotos o doble heterocigotos desarrollan trombosis. Solo en 1995 aparece una hipótesis firme la cual indica que cerca del 20 % de familias trombofílicas por deficiencia de Proteína C y factor Leiden tuvieron una penetrancia de trombosis mucho más alta cuando existían las dos deficiencias juntas. (10)

En los hallazgos de laboratorio, los inmunoensayos pueden diferenciar las deficiencias tipo I (disminución del antígeno, baja de la actividad), del tipo II (antígeno normal, reducción de la actividad) la gran cantidad de mutaciones hacen impráctico el análisis del DNA. (9, 11)

Es necesario aclarar que los pacientes que fueron tratados con warfarina deben esperar cuando menos 2 semanas después de interrumpir la terapia con este fármaco antes de cuantificar el nivel de proteína C.

A inicios de siglo se aprobó un tratamiento de concentrado plasmático de proteína C como profilaxis de los fenómenos trombóticos provocados por esta anomalía con resultados alentadores.

La proteína S disminuye durante la gestación y durante tratamientos hormonales estrogénicos. ^(9, 13)

- Deficiencia de proteína S

La proteína S es el principal co-factor de la proteína C activada y su deficiencia es similar a la de la proteína C, y causa una pérdida de la regulación de la generación de fibrina al alterarse la inactivación de los factores VIIIa y Va. ⁽⁸⁻¹¹⁾

A su vez, se ha comprobado la deficiencia tipo I (cuantitativa), tipo II (cualitativa) y tipo III que se caracteriza por una concentración plasmática normal de proteína S total, pero con concentraciones bajas de proteína S libre. Por eso la mejor determinación para detectar la deficiencia de la proteína S, es la de la fracción libre, que discrimina entre heterocigotos y pacientes normales. ⁽⁸⁻¹¹⁾

Al ser una importante proteína anticoagulante por el mecanismo antes expuesto, también tiene una actividad anticoagulante propia. Por tal motivo la deficiencia de proteína S es un factor de trombofilia a considerar como severo.

La proteína S circulante existe en dos formas: una libre en cerca del 40 %, la cual es activa como cofactor, y un 60 % corresponde a un complejo con proteínas unidas al complemento C4b. Se reportan familias portadoras de la deficiencia desde 1984. La prevalencia de heterocigotos en la población es desconocida, pero puede ser de 1%-2 % en pacientes con trombosis a repetición y de 6 % en familias con trombofilias. ^(12, 13)

Existen otros factores de hipercoagulabilidad menos frecuentes (exceptuando el factor V Leiden), pero que no por esto dejan de ser importantes: mutación del gen

de la protrombina G20210A, mutación MTHFR, aumento de factores VII, VIII, XI, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, mutación R338L del factor IX Padua, el defecto de trombomodulina, el inhibidor del factor tisular e inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina. (9,10)

De los anteriores, las condiciones más prevalentes son el factor V Leiden, la mutación G20210A y las mutaciones MTHFR. (9,10)

- Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden)

Es una mutación genética consistente en la sustitución de una guanina por una adenina en el nucleótido 1691 (G1691A) que ocasiona la sustitución del aminoácido arginina 504 por glutamina y esto hace que el factor Va no se pueda inactivar. (2,9,10)

Es la trombofilia hereditaria más común y fue descrita en 1994, con una prevalencia de 3-8 % en blancos (algunos autores la estiman entre 2 y 15 %), 1,2 % en afroamericanos y raramente encontrada en chinos, japoneses y nativos africanos. (2,6,9)

La heterocigosidad para la mutación del factor V Leiden transmitida de forma autosómica aumenta de 5 a 10 veces el riesgo de trombosis, por lo que la profilaxis debe indicarse cuando se asocien factores de riesgo, mientras que la homocigosidad se incrementa en 50 a 100 veces. En pacientes con antecedentes de historia de trombosis esto constituye un dato importante para tratamiento anticoagulante oral de forma indefinida. Cabe señalar además que el factor V de Leiden se ha encontrado en el 20 % de pacientes no seleccionados con tromboembolismo venoso y corresponde a la mutación en el exón 10 (1691 G-A) del gen del factor V. (4,9,10)

Desde el punto de vista de laboratorio, es posible identificar a los pacientes con resistencia a la proteína C activada mediante estudios especiales de coagulación;

además, se pueden realizar estudios basados en el ADN que proporcionan la confirmación de las pruebas de coagulación positivas y permiten diferenciar los homocigotos de los heterocigotos. ⁽⁹⁾

- Mutación del gen de la protrombina (G20210A)

En esta, existe una sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, y se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa. ^(2, 3)

Sin embargo, varios estudios han sugerido que esta mutación no afecta a la molécula de protrombina y sí la transcripción de RNA mensajero para la protrombina, aumentando su concentración plasmática. ⁽⁴⁾

La presencia de protrombina 20210 (G. PT20210A) está asociada con riesgo para trombosis, existiendo en estos casos un incremento del nivel de protrombina a más del 115 %. Esta asociación se encuentra con una prevalencia considerable de 18 % en portadores seleccionados de familias con trombosis. En el 6,2 % de pacientes no seleccionados durante su primera trombosis, la mutación 20210 G-A da como resultado la elevación de la concentración de la protrombina en el plasma. ⁽⁹⁻¹³⁾

Se ha demostrado una prevalencia muy baja en Europa (0,7-4 %), en Norteamérica (2 %) y en afroamericanos (0,5 %). Esto se traduce en un riesgo bajo, por lo que no afecta las decisiones terapéuticas de anticoagulación, actuación similar al factor V Leiden. ⁽⁹⁻¹³⁾

El riesgo de padecer trombosis venosa recurrente, así como otros estados protrombóticos es similar entre los portadores de factor V Leiden y portadores de ambas mutaciones V Leiden y protrombina G20210A. Estos pacientes tienen riesgo incrementado de trombosis recurrentes después del primer episodio y son candidatos a la anticoagulación permanente. ^(12, 13)

- Mutación del gen de la enzima MTHFR

Una disminución de la actividad enzimática de MTHFR aumenta los niveles de homocisteína y se ha demostrado que produce descamación del endotelio vascular, activación del factor V, inhibición de la fibrinólisis, interferencia en la activación de la proteína C y de la expresión de la trombomodulina, interferencia en la producción de óxido nítrico y prostaciclina y disminución del activador tisular del plasminógeno. (4, 9)

Varios estudios genéticos han sugerido que la mutación C677T del gen de la enzima MTHFR provoca una modificación del aminoácido citosina por timina en el nucleótido 677, causando daño vascular al interferir en el metabolismo oxidativo endotelial, aumentando la producción de tromboxano y favoreciendo la agregación plaquetaria.

La mutación A1298C de MTHFR origina la sustitución de un residuo de alanina por uno de ácido glutámico, lo que genera una proteína con baja actividad enzimática que ocasiona hiperhomocisteinemia, condición que se ha relacionado con trombofilia. (5-8)

- Defecto de la trombomodulina (TM)

La trombomodulina es la llave en el camino anticoagulante de la proteína C. Desafortunadamente, su localización en el endotelio y ausencia en la circulación hacen difícil su estudio en relación con los fenómenos trombóticos. Los pacientes con trombosis pueden tener defectos en la TM. Hay evidencias de mutaciones de la TM y polimorfismos que pueden incrementar el riesgo de trombosis arterial, en combinación con otros factores de riesgo. (9, 11,13)

- Inhibidor del factor tisular

Un defecto del gen del factor inhibidor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés) es un

importante candidato como factor de riesgo para la trombosis. Debe considerarse que el TFPI está distribuido sobre diferentes compartimientos y una gran proporción está unida a glucoaminoglicanos del endotelio, mientras que, en la sangre, más del 80 % circula unido a lipoproteínas, lo que hace muy difícil relacionar el nivel funcional, libre o total a la actividad genética. Varios estudios han descrito una mutación (Pro151-Leu) en exón 7 del gen TFPI considerado como factor de riesgo para los fenómenos trombóticos. ⁽¹³⁾

- Hiperhomocisteinemia

Es el nivel plasmático de homocisteína por arriba del rango normal. La hiperhomocisteinemia u homocistinuria grave es un trastorno autosómico recesivo muy poco frecuente que presenta alteraciones neurológicas, enfermedades cardiovasculares prematuras, apoplejía y trombosis. ⁽⁹⁻¹²⁾

Las formas leves o moderadas de la enfermedad se traducen en un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis, así como para la trombosis arterial y venosa. ⁽⁹⁾

La homocisteína parece ejercer efectos protrombóticos al interferir con la función de la célula endotelial. Por su parte, la hiperhomocisteinemia puede ser el resultado de mutaciones de las enzimas involucradas en el metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre, o puede ser el resultado de alguna deficiencia nutricional de la vitamina B₆, vitamina B₁₂, del ácido fólico o de la combinación de estas etiologías. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

Clínicamente, la hiperhomocisteinemia se asocia de manera frecuente con trombosis tanto venosa como arterial y aumenta 2,5-3 veces las probabilidades para padecer las mismas. Además, la combinación de hiperhomocisteinemia con algún otro trastorno pretrombótico, como el factor V de Leiden, aumenta de manera sustancial el riesgo de tromboembolia. También constituye un fuerte predictor de

trombosis recurrente. (10-13)

Desde el punto de vista de laboratorio, se pueden medir los niveles de homocisteína en una muestra de plasma obtenida adecuadamente, así como las mutaciones en los genes de las enzimas involucradas con el metabolismo de la homocisteína (por ejemplo, el gen MTHFR) con el empleo de técnicas de biología molecular. (10-13)

Se puede resumir que las deficiencias más frecuentes publicadas en la literatura son la resistencia a la proteína C activada, relacionada con una anomalía molecular del factor V o presencia del factor V Leiden, y la mutación G20210A de la protrombina, con una menor incidencia para las deficiencias de antitrombina (actividad cofactora de la heparina) y proteínas C y S; estos estados se asocian generalmente con la aparición de trombosis venosas y con mucha menor frecuencia de trombosis arteriales. (10)

De forma general, el tratamiento de cualquier evento trombótico agudo es similar en todas las trombofilias; no obstante, para el manejo a largo plazo, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica y la morbilidad asociada varía según el tipo de trombofilia, el número de eventos trombóticos, los sitios comprometidos y la asociación con otros factores de riesgo individualizados. (10, 11)

Los pacientes con trombofilia que desarrollan trombosis o embolia pulmonar deben tratarse de acuerdo con los protocolos estandarizados para el manejo de la tromboembolia venosa, por ejemplo, deben recibir de manera inicial tratamiento con heparinas de bajo peso molecular cada 12 horas una jeringa prellenada o heparina convencional en infusión o dosis endovenosa repetidas seguido por antagonistas de la vitamina K para mantener el INR entre 2 y 3. (11-14)

El tratamiento con warfarina con frecuencia se continúa por 6 meses, pero puede prolongarse si los riesgos de trombosis recurrente rebasan los riesgos inherentes a las complicaciones de la terapia. (10-14)

En caso de no continuarse con la terapia con anticoagulantes orales, puede iniciarse profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular en caso de eventos de riesgo elevado como cirugías, infecciones o postración. ⁽¹⁴⁾

Específicamente se usan vitaminas del complejo B y el ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína en el plasma, pero no se ha definido su valor preventivo. En la práctica clínica, sin embargo, este tratamiento se prescribe con frecuencia. (12-15)

Debe considerarse la terapia profiláctica con heparina para las mujeres embarazadas que presentaron fenómenos tromboembólicos sobre todo si se relacionaron con otros embarazos. Se requiere el uso de heparina durante el mismo y terapia anticoagulante por 4 a 6 semanas posparto. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Al ser este un grupo de enfermedades poco usuales en la práctica médica, pero con repercusiones importantes, es posible, mediante el uso del método epidemiológico y clínico, detectar la predisposición que presentan estos pacientes, que se corroboran con estudios moleculares y que permite adecuar el tratamiento del fenómeno trombótico y prevenir los episodios a repetición, disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas invalidantes e incluso la eventual mortalidad.

Conclusiones

Las trombofilias hereditarias constituyen un importante desafío diagnóstico debido a su presentación clínica solapada y a menudo ambigua.

Resulta de suma importancia la identificación precisa de trombofilias hereditarias. Dada la variabilidad en la expresión clínica y la posibilidad de solapamiento con otras patologías, los análisis genéticos proporcionan una herramienta esencial para confirmar el diagnóstico y facilitar el manejo adecuado de los pacientes.

La detección temprana y el manejo apropiado de las trombofilias hereditarias son fundamentales para prevenir complicaciones graves, como episodios trombóticos

recurrentes que pueden llevar a morbilidad significativa o mortalidad. En tal sentido se hace necesaria una estrategia terapéutica personalizada basada en la predisposición genética del paciente, lo que puede incluir desde modificaciones en el estilo de vida hasta tratamientos farmacológicos específicos.

A pesar de los avances en las pruebas genéticas, el juicio clínico sigue siendo un componente indispensable en el diagnóstico de las trombofilias hereditarias. La evaluación meticulosa del historial familiar y los signos clínicos son esenciales, especialmente en entornos donde los recursos para pruebas genéticas avanzadas pueden ser limitados.

Se requiere seguir investigando para identificar nuevos factores genéticos de riesgo y para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. La continua evolución del campo genético promete mejorar significativamente la comprensión y el manejo de estas complejas condiciones en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL. Marcadores de trombofilia en pacientes con enfermedad trombótica. *Medicentro Electrónica*. 2018;22(2): 155-157.
2. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Eng J Med*. 2017[citado 10 de Febrero 2022];377(12):1177-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930509>
3. Flores Sandi G. Polimorfismo MTHFR asociado a enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esc Med*. 2019;9(4):42-49. http://doi:10.15517/RC_UCR-HSJD.V9I4.35881
4. Cruz García Osmani, Nieto Monteagudo Carlos Gilberto, Álvarez Hurtado Lester, Cruz Hernández Yassel, Cruz Hernández Marlon. Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. *Rev cuba anestesiología reanim [Internet]*. 2021; 7Ago. [Citado 2022 Feb 9].20(2): e691. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-671820210002000011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

5. Varga EA, Kerlin BA, Wurster MW. Social and Ethical Controversies in thrombophilia testing and Update on genetic Risk Factor for venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemos*. 2008; 34:549-60.
6. Casas CY, Iraola LMA, Manresa CY, et al. Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con trombofilia primaria. *Cardiocentro Ernesto Che Guevara*. 2011-2014. 16 de Abril 2014;53(255):43-54
7. Srur A, Eliana, Vargas R, Cecilia Salas F, Sergio, Parra G, Juan Andrés, Bianchi S Víctor, Mezzano A, Diego et al. Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos. *Rev. méd. Chile*. [Internet]. 2004 Dic [Citado 2022 Feb 9]. 132(12): 1466-1473. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Noroña Calvachi Carlos Danil. Trombofilias hereditarias. *Rev Cient Méd* [Internet]. 2015 Dic [Citado 2022 Feb 9]. 18(1): 43-49. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-7433201500001000090&lng=es
9. Farreras Valentí P, Rozzman C. *Medicina interna*. 19ma ed. Vol.2 Elsevier España; 2020. p.920-935
10. Loscalzo J. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st Ed. New York: Ed. McGraw Hill; 2022. p.920-935
11. Roca Goderich. R et al. *Temas de medicina interna*. 5ta ed. Vol.2 Ecimed. 2017. p.385-387
12. Goldman-Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. 26 Ed. Elsevier España; 2021. p 1173-1180
13. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait R, Walker I, Watson H. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British Journal of Haematology*, 2020; 149: 209-220.
14. Quezada Velásquez N. *Texto de hematología clínica*. Fondo editorial Comunicacional del Colegio Médico de Perú; 2017. p. 396-399

15. Marshall AL et al. Williams. Manual de Hematología. 8va Ed. McGraw Hill; 2014.p.655-660
16. Satoh K et al: Recent advances in the understanding of thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: e159
17. Samuelson BT, Cuker A: Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. Blood Rev. 2017; 31:77

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

Contribuciones de los autores

1. *Conceptualización:* Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes, Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez, Jen Carlos Espinoza Salvatierra
2. *Curación de datos:* Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes
3. *Análisis formal:* Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes, Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez, Jen Carlos Espinoza Salvatierra
4. *Adquisición de fondos:* No
5. *Investigación:* Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes

Paredes, Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez, Jen Carlos Espinoza Salvatierra

6. *Metodología*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes

7. *Administración del proyecto*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes

8. *Recursos y software*: no

9. *Supervisión*: Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez

10. *Validación*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes, Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez, Jen Carlos Espinoza Salvatierra

11. *Visualización*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes, Andrea Estefania Aguirre Espinosa, Dayanna Rocio Urgiles Cortez, Jen Carlos Espinoza Salvatierra

12. *Redacción borrador original*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes

13. *Revisión y edición*: Elias Leonardo Arias Romero, Norma Guadalupe Semblantes Paredes