

# **Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria**

*Benjamín Rubio-Jurado, \* \*\*\* Mario Salazar-Páramo, \* \*\*\* Fabiola Medrano-Muñoz, \* Alejandro González-Ojeda, \* Arnulfo Nava\* \*\*\**

## **Resumen**

La trombosis es una alteración observada en múltiples trastornos médicos. El flujo sanguíneo se mantiene por el equilibrio de factores procoagulantes y anticoagulantes. Por múltiples causas se puede presentar daño tisular, provocando la formación de un coágulo mediante la activación de la vía de la coagulación por la presencia del complejo factor tisular (F III) + factor tisular VIIa que interactúa con receptores en la célula endotelial y en las plaquetas. Este modelo de la coagulación se describe en cuatro etapas: iniciación, ampliación, propagación y estabilización. El desarrollo de la incidencia se asocia con factores hereditarios primarios y factores adquiridos. La trombofilia primaria determina genéticamente un estado hipercoagulable dado por pérdida de la actividad de los anticoagulantes naturales, como antitrombina III, proteína C, S; o ganancia en la actividad procoagulante, como resistencia a la proteína C activada, mutaciones del factor V de Leiden, protrombina y de la enzima metilenotetrahidrofolatoreductasa. La trombofilia adquirida corresponde principalmente a la presencia de enfermedad autoinmune, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Los procedimientos quirúrgicos desestabilizan la hemostasia favoreciendo trombosis por múltiples causas inherentes al procedimiento, tales como acidosis, hipotermia, uso de expansores del plasma, circulación extracorpórea, tiempo quirúrgico y manipulación de tejidos. Se debe insistir en la adecuada estratificación del riesgo de trombosis en los pacientes y el uso adecuado de las recomendaciones profilácticas en forma primaria y secundaria en estos grupos de pacientes.

**Palabras clave:** Trombofilia, autoinmunidad, trombosis, tromboprofilaxis.

## **Summary**

Thrombosis is observed in several areas of medicine. Equilibrium between pro- and anticoagulant factors is required for maintaining blood flow. Tissue injury from multiple causes may induce coagulum formation mediated by coagulation pathway activation. Tissue factor (F III) + F VIIa interacts with both platelet and endothelial cell receptors. This coagulation model displays four stages: a) initiation, b) amplification, c) propagation and d) stabilization. Development of thrombosis is associated with either primary or hereditary and acquired factors. Primary thrombophilia is determined genetically by a hypercoagulative state shown by loss of natural anticoagulant activity, such as antithrombin III, C, S protein or procoagulant activity gaining resistance to activated C protein: factor V (Leiden), prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase mutations. Acquired thrombophilia mainly relates to an autoimmune condition such as the presence of anticardiolipin antibodies or lupus anticoagulant. Surgical procedures enhance mechanisms that predispose to thrombosis, e.g., acidosis, hypothermia, plasma expanders, extracorporeal circulation, duration of surgical procedure, and tissue manipulation. Adequate classification of the patient's thrombosis risk and adequate use of primary and secondary prophylactic recommendations in these groups of patients is necessary.

**Key words:** Thrombophilia, autoimmunity, thrombosis, thromboprophylaxis

\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* CUCS, Universidad de Guadalajara.

\*\*\* UICM, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

### *Solicitud de sobretiros:*

Arnulfo Hernán Nava-Zavala,

Av. Juan Palomar y Arias 658 (antes Yaquis), Col. Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco, México.

Tel.: (33) 3642 2050. E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 11-07-2006

Aceptado para publicación: 29-08-2006

El sistema de la coagulación mantiene el flujo vascular equilibrando factores procoagulantes y fibrinolíticos.<sup>1,2</sup> La activación de la coagulación requiere la participación de plaquetas, endotelio, monocitos, factores de la coagulación y puede ocurrir por las vías extrínseca, intrínseca y el propuesto modelo celular.<sup>2-8</sup>

La trombosis condiciona múltiples complicaciones, de ellas, la embolización empeora el pronóstico de los pacientes afectados. La incidencia de trombosis venosa profunda en la población general corresponde a 1 por 2,000 habitantes/año, se incrementa con la edad (1 [65-69 años edad] a 3 [85-89 años edad] por 1000 habitantes/año) y aproximadamente en 60 % de los casos se reconoce un factor de riesgo transitorio.<sup>9,10</sup>

Los procedimientos quirúrgicos conllevan riesgo de trombosis, que varía de acuerdo con el tipo de anestesia utilizada, tipo y duración de la cirugía, inmovilidad, infección y medicamentos empleados. También interactúan con el sistema de la coagulación: acidosis metabólica, hipotermia, uso de expansores del plasma y circulación extracorpórea. En el posoperatorio inmediato se incrementan los niveles de factor tisular, factor Von Willebrand e inhibidor-1 del activador del plasminógeno, marcando una tendencia a la hipercoagulabilidad y un estado hipofibrinolítico.<sup>2</sup>

En esta revisión se enfatiza la clasificación de los factores de riesgo para trombosis como transitorios o permanentes, además de su carácter hereditario o adquirido, relacionándolos con la pertinencia de uso de profilaxis primaria o secundaria. La insistencia en la aplicación de las guías de profilaxis para trombosis, incluyendo el uso de fármacos y dosis recomendadas, disminuirá las complicaciones tromboembólicas.

## Sistema de la coagulación

En la participación protrombótica y antitrombótica del endotelio intervienen receptores de superficie, factores fibrinolíticos y vasomotores.<sup>10</sup> En la actualidad se establece que la vía extrínseca de la coagulación es una vía principal, se describe un modelo celular de coagulación, se conoce la producción por biotecnología de factores (FVIIIr, IXr, VIIr) y el descubrimiento de polimorfismos mediante la genética.<sup>11</sup>

La hemostasia primaria implica activación plaquetaria en presencia de daño de la pared vascular. Fisiológicamente cada día se producen alrededor de  $1 \times 10^{11}$  plaquetas, con una vida media de 10 días, y un tercio se encuentra almacenado en el bazo; su producción es regulada por la trombopoyetina, de síntesis hepática y actúa mediante su receptor c-Mpl (mieloproliferativo-celular), el cual se encuentra en las plaquetas, megacariocitos y células endoteliales.<sup>12</sup> La adhesión plaquetaria es regulada por familias de receptores de superficie (glucoproteínas), que interaccionan con el citoesqueleto influyendo en la morfología y motilidad.<sup>13</sup> Las plaquetas activadas aumentan su superficie mediante pseudópodos, presentan receptores y fosfolípidos cargados negativamente en su superficie.

El receptor principal de las plaquetas es una integrina de 230 kDa ( $\alpha IIb\beta 3$ , glucoproteína IIb-IIIa); otros receptores son las integrinas  $\alpha V\beta 3, \alpha 2\beta 1, \alpha 5\beta 1, \alpha 6\beta 1$ . Sirve de unión a colágeno, fibrinógeno, factor Von Willebrand, fibronectina y trombospondina.

El factor Von Willebrand (FvW) es una glucoproteína plasmática liberada de los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas, megacariocitos y células endoteliales, adhiere las plaquetas a superficies con colágena expuesta, y establece una unión permanente con el receptor glucoproteína IIb-IIIa.<sup>14</sup> Las plaquetas tienen una vía de señalización de ADP, cuentan con dos receptores (P2Y1, P2Y12), ésta es una ruta de amplificación importante en la adhesión y agregación plaquetaria mediante la liberación de gránulos  $\alpha$  (con

presencia de factor tisular, tromboxano A2, ADP, calcio y serotonina).<sup>15</sup>

La coagulación está constituida por elementos que interactúan y se agrupan:

- *Proenzimas*: protrombina, factores VII, IX, X, XI, XII, XIII, precalicreína, proteína C, antitrombina III.
- *Cofactores solubles*: FV, FVIII, proteína S, FvW.
- *Factores celulares*: factor tisular (FIII), trombomodulina.
- *Proteínas estructurales*: fibrinógeno.<sup>16</sup>

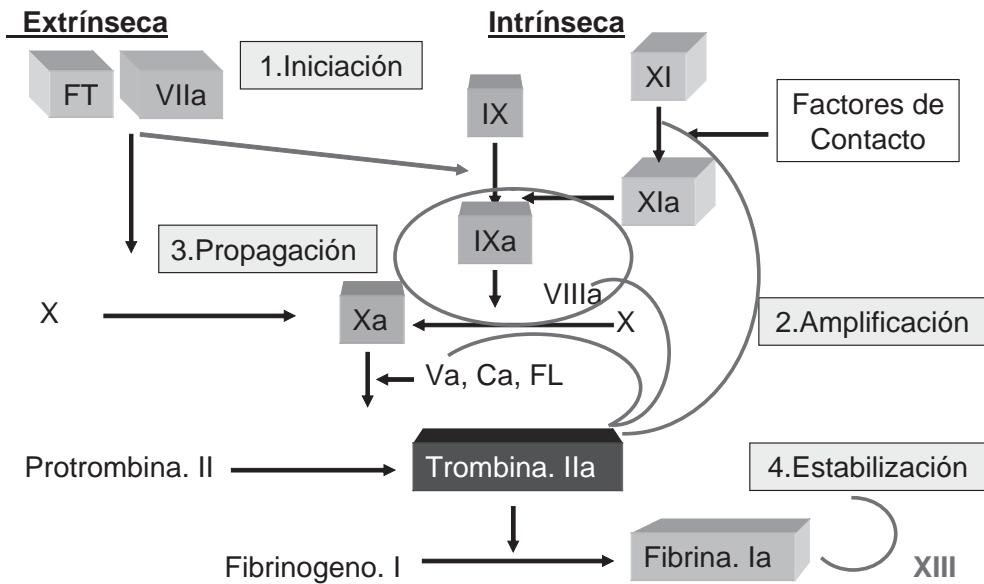
Este sistema se activa en presencia de factor tisular (vía extrínseca), mecanismo iniciado *in vivo* en respuesta al trauma. El factor tisular se encuentra en la adventicia de la pared vascular y constituye el principal agente trombogénico.<sup>17</sup> En sangre se ha identificado factor tisular soluble o en micropartículas derivado de leucocitos (principalmente monocitos), el cual en sujetos sanos se considera que tiene pobre actividad trombótica, dada su baja concentración.<sup>18</sup> El factor tisular aparece posterior al daño del endotelio y el dominio extracelular se une al factor VIIa circulante y activan al FIX y FX (FIXa y FXa), se amplifica la reacción mediante retroalimentación positiva (FIXa y FXa activan a FVII = FVIIa).<sup>6</sup> El FXa y su cofactor Va se unen a las plaquetas activadas mediante los fosfolípidos de membrana y activan la protrombina (factor II) para generar trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno para formar fibrina y una red de ésta (figura 1).<sup>3,6,10,16</sup>

El *modelo celular de la coagulación* establece que la generación de trombina está dada por una fase de iniciación (propiciada por el complejo FT + VIIa), fase de propagación (después de 120 segundos de iniciado el proceso interviene el complejo FVIIIa + IXa sobre la superficie de las plaquetas activadas) y fase de terminación (determinada por el cese del consumo de protrombina).<sup>19</sup> La trombina activa el FXIII (también llamado factor estabilizador de la fibrina; factor estabilizador del coágulo) y activa el inhibidor de fibrinolisis activada por trombina.

La *vía intrínseca de la coagulación* se inicia con los factores de contacto: el FXII, el cimógeno de alto peso molecular (factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeau) y precalicreína (factor de Fletcher), llamados factores de contacto; actuando sobre el FXI (XIa), que posteriormente activa el FIX (FIXa). El FIXa actúa sobre el FX y entonces el proceso continúa por la vía común<sup>19</sup> (figura 1).<sup>3,6,10,16</sup>

La *trombosis* es la formación por componentes de la sangre (vascular, celular y humorla) de una masa dentro del sistema vascular. En la actualidad se considera la patogénesis de la trombosis como un modelo multifactorial<sup>20-23</sup> (figura 2).

Se describió la fisiología plaquetaria incluso a nivel molecular, se aislaron sus genes y se analizaron sus interacciones con otros componentes. La activación de la coagulación o inhibición de los mecanismos anticoagulantes resulta en hipercoagulabilidad y trombosis. La trombosis se analiza desde tres factores: anomalías de la pared vascular, anomalías del flujo sanguíneo y anor-



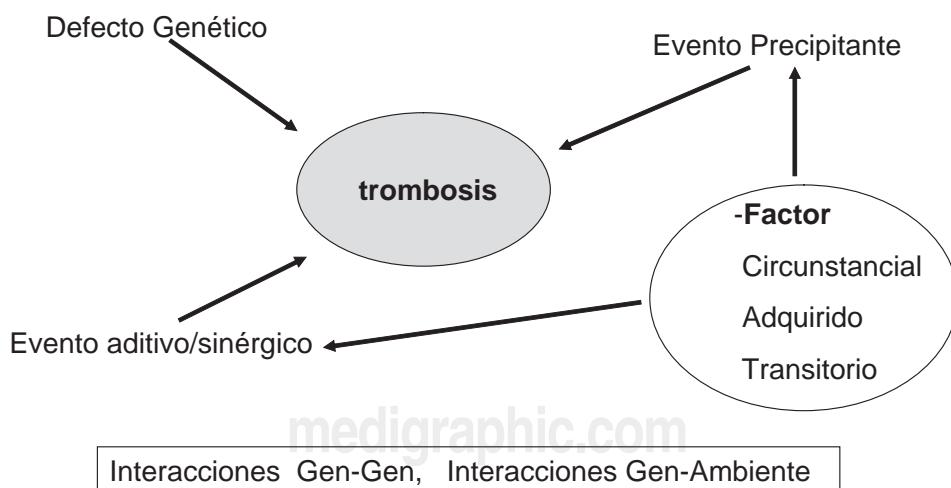
Adaptado de: 3. Med Crit Terapia Int 2004;XVIII,1:17-23 6. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1015-1022  
 10. J Inter Med 2005;257:209-223 16. Anestesiología 2004;27,4:219-230

**Figura 1.** Modelo clásico y celular de la coagulación.

malidades de los componentes de la sangre (tríada de Virchow).<sup>9</sup> Las consecuencias de la trombosis incluyen isquemia (trombosis arterial), edema y embolización (trombosis venosa).

La *trombosis arterial* resulta del daño de la pared vascular, secundaria a procesos como aterosclerosis o hiperhomocisteíne-

mia. En condiciones de flujo rápido, turbulencia o hiperviscosidad se forma el trombo, iniciando con adhesión plaquetaria sobre una superficie vascular anormal y la formación de un nido de plaquetas y fibrina, eritrocitos y leucocitos (trombo blanco); este proceso aumenta por el reclutamiento plaquetario mediante libera-



Adaptado de: 22. Sem Thromb Hemost 2005;31:33-38 23. Haematologica 2002;87:1095-1108

**Figura 2.** Modelo patogénico multicausal de trombosis.

ción de tromboxano A2. Esto ocasiona oclusión arterial con isquemia e infarto tisular.<sup>4</sup>

En la *trombosis venosa*, la pared vascular es normal y los factores extrínsecos son más importantes en su fisiopatología, como en la trombosis venosa en el embarazo y el uso de anticonceptivos orales. El trombo venoso se presenta en condiciones de flujo lento o estancamiento, está compuesto de fibrina y eritrocitos, constituye una masa friable (trombo rojo) que ocasiona oclusión venosa, pero su principal problema es la embolización.

La *trombofilia* es la tendencia a desarrollar tromboembolia y puede ser genéticamente determinada o adquirida. Los factores genéticamente bien determinados son deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y proteína S, presencia de mutación de factor V (factor V de Leiden), mutación G20210A de la protrombina (cuadro I).<sup>22-24</sup> En pacientes mexicanos con antecedente de evento trombótico se ha reportado resistencia a la proteína C activada entre 2 y 39 %. La presencia de mutación en la protrombina G20210A en mexicanos se reporta en 16 %; sin embargo, se estima que hay un subregistro y pobre búsqueda de las causas de trombosis en México.<sup>25</sup> Algunos factores con probable mecanismo hereditario son también hiperhomocisteinemia, aumento de los factores VIII, IX, X, XI, aumento del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina y deficiencia del factor XII. En los estados protrombóticos hereditarios, 6 a 18 % de los pacientes heterocigotos (y hasta 80 % en homocigotos) presenta un evento trombótico antes de los 50 años edad, y 50 % pacientes presentará recurrencia.<sup>8</sup>

La *antitrombina III (AT-III)* es un anticoagulante natural de síntesis hepática, regula la formación de fibrina inhibiendo la trombina y los factores IXa, Xa y XIa. El déficit de AT-III prevalece en ≤ 2 % de la población general, los pacientes en su mayoría son heterocigotos y presentan valores de AT-III entre 40 y 70 % de la cifra normal; pueden ser tipo I, con disminución de la actividad y del valor antigeno; o tipo II, donde únicamente tiene disminución de la actividad. La prevalencia en pacientes que han presentado enfermedad tromboembólica venosa es de 1 a 7 %. Esta de-

ficiencia es causada por defectos moleculares como delecciones, inserciones o mutaciones puntuales. El riesgo trombótico se estima cinco a ocho veces mayor que en la población general.<sup>26,27</sup>

La *proteína C (PC)* se sintetiza en el hígado y es dependiente de la vitamina K; es activada por el complejo trombina-trombomodulina y requiere la presencia de la proteína S (PS) para ejercer su efecto anticoagulante. Inhibe los factores VIIIa y Va. Su frecuencia en la población general corresponde a menos de 0.5 % y en pacientes con evento trombótico, 3 %. El riesgo de trombosis es dos a cinco veces mayor sobre la población general. Cuando se presenta en forma homocigótica, clínicamente se asocia a púrpura fulminante.

La *proteína S (PS)* se sintetiza en hígado, endotelio y megacariocitos. Es cofactor de la proteína C. Existe una forma libre que es funcional y otra forma fija a la fracción 4b del complemento. Los valores de la PS disminuyen en el embarazo y con el uso de anticonceptivos. Su deficiencia se encuentra en 0.03 % de la población general y en los pacientes con trombosis en 2 %; representa un riesgo de trombosis dos a cinco veces mayor que la población general.

La *mutación del factor V (factor V de Leiden)* se encuentra en el exón 10 del gen del factor V (1694 G-A) y se sustituye en la molécula del FV una arginina 506 por glutamina, lo cual ocasiona una resistencia a la acción de la proteína C activada. El factor V es un cofactor del factor Xa que actúa sobre la protrombina para transformarla en trombina. Preferentemente su mutación se encuentra en población caucásica (15 %) y su frecuencia más baja en el sur de Europa (2 a 3 %). En pacientes con un evento trombótico se encuentra en 15 a 18 %. El riesgo trombótico en pacientes heterocigotos es 6.4 veces mayor que en la población general. Hay una incidencia elevada de trombosis de 40 a 80 % en pacientes homocigotos.<sup>28</sup> La aparición de trombosis se asocia con la participación de otro factor como inmovilidad, cirugía, embarazo, uso de anticonceptivos y clínicamente tiene preferencia por trombosis venosa profunda. Hay otros polimorfismos que contribuyen a la resistencia de la PCa, como el factor V Cambridge, Arg306thr. Su incidencia es muy baja; se recomienda su estudio en individuos con resistencia a la PCa y negativos al factor V de Leiden.<sup>22</sup>

La *mutación G20210A de la protrombina* es un cambio de G por A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, esto representa una elevación en los valores de protrombina. En promedio hay una elevación de protrombina de 30 % en heterocigotos y 70 % en homocigotos, y esto provoca aumento en la generación de trombina.<sup>22</sup> Se estima una prevalencia en la población general que varía de 0.5 a 4 %, siendo más frecuente en el sur de Europa. En pacientes con evento trombótico previo, la prevalencia es de 5 a 18 % y el riesgo trombótico es 3.1 veces mayor que en la población general. Esta mutación se ha descrito acompañada de mutación del factor V; estos pacientes tienen un riesgo 20 veces mayor que los pacientes sin esta combinación.

La elevación de la homocisteína se asocia con un riesgo tres veces mayor para enfermedad tromboembólica y su recurrencia.

#### Cuadro I. Causas de trombofilia primaria

- Deficiencia de antitrombina III
- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Mutación del factor V (factor V de Leiden)
- Resistencia a la proteína C activada
- Mutación de protrombina (protrombina G20210A)
- Variante MTHFR (MTHFR C677T)
- Elevaciones de factores I, VIII, IX, XI de coagulación
- Defectos combinados
- Disfibrinogenemia
- Deficiencia de plasminógeno

Adaptado de: 9. Lancet 2005;365:1163-1174; 22. Haematologica 2002;87:1095-1108; 24. Semin Fund Esp Reumatol 2005;6:133-43; 32. Haematologica 2003;88:705-711.

**Cuadro II.** Estados protrombóticos adquiridos

- Autoinmunidad
- Lupus eritematoso sistémico
- Cáncer (enfermedad o tratamiento)
- Anticonceptivos orales
- Síndrome nefrótico
- Tabaquismo
- Insuficiencia venosa
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Síndrome mieloproliferativo
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hiperlipidemia
- Diabetes mellitus
- Homocistinuria
- Hiperviscosidad
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Estados fisiológicos: embarazo, puerperio, posoperatorio, inmovilización, edad avanzada, obesidad

Adaptado de Lancet: 9. Lancet 2005;365:1163-1174; 23. Haematologica 2002;87:1095-1108; 25. Semin Fund Esp Reumatol 2005;6:133-43; 33. Haematologica 2003;88:705-711

El nivel normal es de 5 a 15  $\mu$ mo/l y habitualmente se encuentran elevaciones cercanas a 20 % de la cifra normal en los pacientes con hiperhomocisteinemia. El mecanismo patológico es daño del endotelio y probablemente actúa como inhibidor de anticoagulantes naturales.

El polimorfismo 5,10 del gen de la enzima metilenotetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) C677T produce una enzima con menor actividad, ocasionando una elevación de leve a moderada de la homocisteína, siendo ésta más marcada cuando el individuo es homocigoto y cuando coincide con una deficiencia de ácido fólico. La MTHFR es una enzima que requiere folatos (forma metiltetrahidrofolato) para la remetilación de homocisteína a metionina. Esta vía de remetilación regula los niveles de homocisteína.<sup>29</sup> En los individuos con sustitución de citosina por timidina en la base 677 del gen que codifica la MTHFR, se origina un cambio en aminoácidos alanina 222 valina, presentando menor actividad enzimática y aumento en el nivel de homocisteína. Los bajos niveles de folatos disminuyen la actividad de esta enzima, generando elevación de homocisteína. Se han encontrado niveles mayores de homocisteína independientemente del polimorfismo de MTHFR en otras condiciones adquiridas, como síndrome Cushing, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, tabaquismo; de igual manera representa riesgo de trombosis.<sup>30</sup> En trombosis cardiovascular se ha estudiado la suplementación con folatos y vitamina B demostrándose disminución en los niveles de homocisteína, pero no se encontró disminución significativa contra el uso de placebo en la incidencia

del evento trombótico.<sup>5</sup> En esta condición, otros mecanismos deben explicar la falta de relación entre el evento trombótico y la suplementación con vitaminas.<sup>31</sup>

La prevalencia de este polimorfismo es de 13 a 16 % en la población general y no varía en los pacientes con evento trombótico previo. La asociación de este polimorfismo con otras mutaciones incrementa el riesgo trombótico en 20 a 50 veces, como en los casos de mutación del factor V y de protrombina G20210A.

La elevación de componentes de la coagulación como los factores I, VIII, IX y XI confiere riesgo seis, tres y dos veces mayor para la presentación de enfermedad tromboembólica.<sup>32</sup>

La *trombofilia adquirida* se produce principalmente por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina); también es dirigida contra B2-glucoproteína-1, protrombina, anexina V (cuadro II).<sup>33,34</sup>

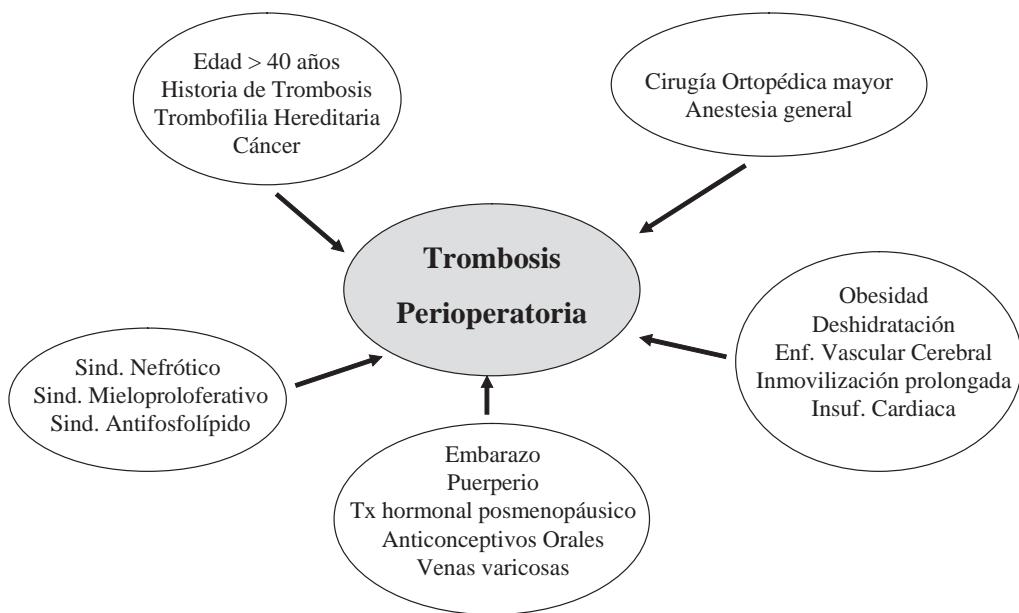
De los pacientes portadores del síndrome antifosfolípido, 20 a 30 % tiene trombosis arterial o venosa y 14 a 29 %, recurrencia en menos de cuatro años. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos confiere un riesgo relativo de 10.5 para evento trombótico. Se ha identificado una prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con trombosis de 4 a 21 %, en población sana de un 6.5 a 9.4 %, en población obstétrica de 2.2 a 9.1 % y en mujeres con pérdidas fetales recurrentes de 20 %, en comparación con 5 % en mujeres sanas.<sup>26</sup> Los pacientes diagnosticados con síndrome antifosfolípido que ya presentaron un evento trombótico deben continuar con anticoagulación para evitar la retrombosis; el rango de anticoagulación recomendada con control de INR es de 2 a 3, que se logra con dosis moderadas de warfarina; dosis más altas con INR de 3.1 a 4 no han demostrado menor frecuencia de retrombosis y sí más complicaciones hemorrágicas, con una razón de momios para sangrado de 1.9 en el grupo de dosis altas de warfarina.<sup>35</sup> Recientemente se ha confirmado esta recomendación de mantener un INR entre 2 y 3.<sup>36</sup>

Otros factores adquiridos son embarazo, tabaquismo, trombocitopenia inducida por heparina, warfarina, anticonceptivos orales, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipoproteinemia, policitemia vera, hiperfibrinogenemia, síndrome nefrótico, vasculitis, neoplasias, cirugía, trombocitemia, sepsis, obesidad<sup>33,34</sup> (cuadro II).

Con la edad aumenta el riesgo de trombosis. Un análisis del estudio Framingham muestra asociación de ésta con un estado protrombótico, se encontró aumento en los niveles de fibrinógeno, factor Von Willebrand y factor inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).<sup>37</sup>

## Complicaciones trombóticas perioperatorias

La trombosis venosa profunda es una complicación posquirúrgica. Algunos factores han sido asociados a riesgo posoperatorio<sup>38</sup> como la edad > 40 años; en esta relación se traslanan factores mecánicos y bioquímicos, y con cada cinco años de incremento



*La figura no representa las interacciones secundarias que podrían tener algunos factores entre sí*

2. Br J Anaesth 2004;93,2:275-87 34. ANZ J Surg 2004; 74:1082-97 38. Hematologica 2006; 91:64-70

**Figura 3.** Interacción multifactorial asociada a trombosis perioperatoria.

en la edad se aumenta el riesgo, definido por una razón de momios (OR) de 1.21, riesgo aumentado que también se ha observado en la población no quirúrgica. La obesidad tiene una asociación significativa con riesgo de trombosis venosa profunda posoperatoria ( $p < 0.025$ , OR = 1.43), definida como un índice de masa corporal  $> 30$ .

La incidencia de trombosis alcanza 55 % en pacientes quirúrgicos con antecedente de evento trombótico, contra 20 % en pacientes quirúrgicos sin este antecedente ( $p < 0.01$ , OR = 5.18).

Las venas varicosas presentan OR = 2.31 ( $p < 0.01$ ); el uso de anticonceptivos orales representa riesgo con OR = 2.48 ( $p < 0.01$ ); la presencia de neoplasia tiene riesgo de trombosis con OR = 2.94, este efecto puede estar sobreestimado por la correlación con otros factores como edad, comorbilidad, tipo de cirugía, inmovilidad y uso de quimioterapia; la trombofilia primaria, principalmente es representada por la presencia de resistencia a la proteína C activada secundaria a la mutación del factor V y tiene OR = 4.9 (figura 3).<sup>2,34,38</sup> En México se ha estimado una incidencia anual de trombosis venosa profunda posoperatoria de 160 mil casos y 70 mil casos de embolia pulmonar, de los cuales 20 mil son fatales.<sup>39</sup>

El tipo de anestesia utilizada determina por sí misma un riesgo posoperatorio de trombosis venosa profunda. Hay una incidencia menor de trombosis venosa con anestesia regional, comparada con anestesia general (30 *versus* 51 %).<sup>40</sup> El bloqueo simpático de la anestesia regional ocasiona vasodilatación de los miembros inferiores con aumento en el flujo sanguíneo; esto promueve menor estasis transoperatoria y posoperatoria, disminu-

ye la adhesión de las células sanguíneas y reduce el daño de la pared vascular. La anestesia general inhibe la función fibrinolítica, representa un OR = 2.87.<sup>38</sup>

La cirugía mayor y la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera representan riesgo para trombosis venosa profunda: 50 % de incidencia determinada mediante venografía (trombosis venosa profunda proximal de 11 a 20 %) con RR = 11 a 15. Otros factores asociados son edad mayor de 85 años, índice de masa corporal  $> 25$ , sexo femenino, evento trombótico previo; mientras que el uso de compresión neumática, índice de masa corporal  $< 25$ , anticoagulación oral al egreso hospitalario y movilización temprana ( $< 2$  días) representan una disminución en el riesgo (0.7).<sup>41</sup> Si un paciente recibe una adecuada profilaxis posoperatoria y presenta una complicación trombótica, particularmente sin factores clínicos predisponentes conocidos, debe investigarse un estado protrombótico subyacente. Algunos autores han encontrado en estos casos deficiencia de antitrombina III en 12 %, deficiencia de proteína C en 21 %, mutación de la protrombina G20210A en 23 %.<sup>42</sup> Debe considerarse el uso profiláctico selectivo de los concentrados correspondientes.

La sensibilidad y especificidad de los signos y síntomas clínicos para detectar enfermedad tromboembólica no son consistentes, por lo tanto debe utilizarse una escala de probabilidad como la de Wells (cuadro III), para poder obtener mayor certeza diagnóstica. Para el diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda debe precisarse los antecedentes de factores de riesgo, síntomas: dolor y aumento de la sensibilidad, signos: edema y au-

**Cuadro III.** Escala de Wells para evaluar probabilidad de trombosis venosa profunda

Datos clínicos	Puntuación
• Cáncer activo (tratamiento en curso o en los seis meses previos o paliativo)	1
• Parálisis, paresias o inmovilización con yeso, reciente de extremidades inferiores	1
• Encamado reciente por más de tres días, o cirugía mayor, cuatro semanas previas	1
• Inflamación total de las piernas	1
• Edema de la pantorrilla > 3 cm comparada con la pierna asintomática (medida por debajo de la tuberosidad tibial)	1
• Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
• Diagnóstico alternativo probable o más probable que trombosis venosa profunda	-2

Clasificación de riesgo de trombosis venosa profunda: Alto = 3 o más puntos; Moderado = 1 o 2 puntos; Bajo = 0 o menos.

Tomado de: 39. Consenso mexicano sobre enfermedad tromboembólica venosa. Cir Ciruj 2000;68 (Supl 6):S7- S11.

mento de volumen unilateral, eritema con aumento de temperatura y signo de Homans.<sup>39</sup>

La tromboprofilaxis posoperatoria está subutilizada: 25 % de la cirugía general y 50 % de la ortopédica son realizadas sin profilaxis primaria. En un reporte nacional que incluye 1,500 procedimientos quirúrgicos, sólo 40 % recibe algún tipo de profilaxis, de estos pacientes 64 % tiene características de riesgo alto para pre-

sentar trombosis posoperatoria. La profilaxis más utilizada son las medias elásticas en 33.4 % de los pacientes.<sup>43</sup> Las principales causas por las que no se lleva a cabo una profilaxis adecuada son que no se toma en cuenta esta entidad como frecuente y grave, y la creencia de incrementar el riesgo de hemorragia durante el transoperatorio y posoperatorio.<sup>39</sup> Esta complicación es considerada baja: en los pacientes que reciben profilaxis con heparina subcutánea para trombosis venosa profunda, 3.3 % tiene sangrado excesivo y 0.1 % puede presentar sangrado grave.<sup>2</sup>

Por lo tanto, los pacientes también deben recibir una valoración preoperatoria del riesgo de sangrado.<sup>44</sup> Se puede usar la guía de Rapaport para este fin:

- *Nivel I:* historia clínica negativa, cirugía menor; no requiere pruebas hemostáticas.
- *Nivel II:* historia clínica negativa, cirugía mayor; realizar TP y cuenta plaquetaria.
- *Nivel III:* historia clínica con sospecha de defecto hemostático; realizar TP, TTP, TT, tiempo de sangrado, retracción del coágulo, nivel de FXIII.
- *Nivel IV:* historia clínica con certeza de defecto hemostático; además de estudios previos agregar nivel de factores VIII y FIX, y búsqueda de inhibidores.

Las guías para prevenir trombosis venosa profunda posoperatoria no son consistentemente aplicadas, y los pacientes no se estratifican adecuadamente en grupos de riesgo. Una de las guías recomendadas es la de *American College of Chest Physicians* (cuadro IV).<sup>2,27,43</sup> Se ha implementado el uso sistemático de una base de datos con validación clínica por un panel de expertos,

**Cuadro IV.** Grupos de riesgo para trombosis posoperatoria

Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
• < 40 años de edad, cirugía menor no complicada sin factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 a 60 años de edad, cirugía menor o mayor sin factores de riesgo</li> <li>• Cirugía mayor en &lt; 40 años de edad, sin factores de riesgo</li> <li>• Cirugía menor y factores de riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 a 60 años de edad, cirugía mayor y factores de riesgo, o infarto agudo del miocardio</li> <li>• &gt; 60 años de edad, cirugía mayor sin factor de riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 40 años edad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía mayor</li> <li>- Trombosis previa</li> <li>- Neoplasia</li> <li>- Cx ortopédica</li> <li>- Fractura de cadera</li> <li>- Enf. vascular cerebral</li> <li>- Lesión de médula espinal</li> </ul> </li> </ul>
Recomendación	Recomendación	Recomendación	Recomendación
Deambulación temprana	Medias de compresión graduada o heparina de bajo peso molecular	Medias de compresión graduada + compresión neumática intermitente o heparina de bajo peso molecular	Medias de compresión graduada + compresión neumática intermitente + heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales

Adaptado de: 2. Br J Anaesth 2004;93:275-87; 27. Hematologica 2005;90:678-684; 43. Cir Ciruj 2004;72:287-291.

**Cuadro V. Profilaxis primaria antitrombótica preoperatoria**

- Heparina de bajo peso molecular
  - Dosis: 3,400 UI, subcutánea, dos a cuatro horas previas al procedimiento quirúrgico
  - Continuar dosis cada 24 horas. No requiere monitoreo.
  - Uso por siete días, mínimo.
  - Continuar uso por cuatro a seis semanas, o en el tercer día iniciar anticoagulación oral si no hay contraindicación.
- Anticoagulación oral
  - Acenocumarol: 4 a 12 mg, primer día; 4 a 8 mg, segundo día; 4 mg, tercer día.
  - Efecto: entre 36 y 72 horas.
  - Monitoreo: mantener TP en INR 2-3.
  - Uso de 4 a 6 semanas

27. Hematológica 2005;90:678-684; 43. Cir Ciruj 2004;72:287-291.

intentando simplificar la estratificación de los pacientes. Con este método el riesgo fue subestimado en un 4 %, y sobreestimado en 14 %, con un desacuerdo en la profilaxis recomendada en casos médicos de 10 % y casos quirúrgicos de 6 %.<sup>34</sup>

Al aplicar en forma adecuada alguna guía se han observado cambios en la práctica clínica: disminución en el uso de heparina no fraccionada de 9 a 1 %, aumento en el uso de profilaxis en pacientes de 25 a 66 %, en pacientes quirúrgicos de riesgo intermedio de 50 a 72 % y en riesgo alto de 63 a 97 %.<sup>27</sup> El conocimiento de la influencia de cada factor de riesgo será importante en la prevención de la trombosis venosa profunda posoperatoria. Por la naturaleza multifactorial de ésta es conveniente una profilaxis multimodal, retirar medicamentos procoagulantes, predonación de sangre autóloga, anestesia epidural hipotensiva, uso de heparina estándar transoperatoria, minimizar la pérdida de sangre, procurar una cirugía limpia y el uso de aspirina posoperatoria (cuadro V).<sup>45</sup>

En los pacientes con trombosis se justifica el estudio de trombofilia ante el riesgo de retrombosis. Es importante valorar las circunstancias del evento trombótico (presencia de factores asociados permanentes o transitorios).

## Conclusión

El evento trombótico es el resultado de una serie de interacciones genéticas y medioambientales. Su fisiopatología corresponde a un modelo multifactorial; es un evento recurrente, considerado por algunos autores como un padecimiento crónico y tiene un alto riesgo de complicación que debe disminuir al mejorar el uso de las guías profilácticas. Es preciso valorar en forma adecuada el riesgo de retrombosis y establecer el manejo profiláctico secundario para poder incidir en la recurrencia de trombosis.

## Agradecimientos

Al biólogo Mario Fuentes-Iniesta, jefe de la biblioteca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, por su asesoría para la búsqueda y citación; a su personal, por la obtención y envío del material bibliográfico de acceso restringido. El presente estudio fue apoyado parcialmente con recursos de la asignación 2005/6/I/445 del Fondo para el Fomento a la Investigación (FOFOI) del IMSS.

## Referencias

1. Tomokyo K, Kamikubo Y, Hanada T, et al. Von Willebrand factor accelerates platelet adhesion and thrombus formation on a collagen surface in platelet-reduced blood under flow conditions. *Blood* 2005;105:1078-1084.
2. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004;93:275-287.
3. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo un paradigma: del modelo humorral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Med Crit Terap Inten* 2004;XVIII, No1:17-23.
4. Martínez Murillo C. Bases de la hemostasia y trombosis. *Gac Med Mex* 2003;139(S2):20-30.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1-11.
6. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1015-1022.
7. Ruggen ZM. Platelets in atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:1227-1234.
8. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-3682.
9. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-1174.
10. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 2005;257:209-223.
11. Izaguirre-Ávila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol Mex* 2005;S3:118-129.
12. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115:3339-3347.
13. Yuan Y, Dopheide SM, Ivanidis C, Salem HH, Jackson SP. Calpain regulation of cytoskeletal signaling complexes in von Willebrand factor-stimulated platelets. Distinct roles for glycoprotein Ib-V-IX and glycoprotein IIb-IIIa (integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) in von Willebrand factor-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272:21847-21854.
14. Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004;104:1606-1615.
15. Leon C, Alex M, Klocke A, et al. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood* 2004;103:594-600.
16. Carrillo-Esper R, Villaseñor-Ovies P. Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología. *Anestesiología* 2004;27:219-230.
17. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood* 2005;105:192-198.
18. Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, Parhami-Seren B, Mann KG. Tissue factor activity in whole blood. *Blood* 2005;105:2764-2770.
19. Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem* 2005;280:42887-42896.

20. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115:3355-3362.
21. Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:33-38.
22. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002;87:1095-1108.
23. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-1144.
24. Gutiérrez-Tous MR. Trombofilia, ¿cuándo, qué pruebas y a quién? *Sem Fund Esp Reumatol* 2005;6:133-143.
25. Majluf-Cruz A. La realidad de la prevalencia de la trombosis. *Gac Med Mex* 2003;139(S2):66-68.
26. Lim W, Crowther M, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-1057.
27. Scaglione L, Piobbici M, Pagano E, Ballini L, Tamponi G, Ciccone G. Implementing guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in a large Italian teaching hospital: lights and shadows. *Haematologica* 2005;90:678-684.
28. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1508.
29. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:62-81.
30. Terzolo M, Allasino B, Bosio S, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3745-3751.
31. Loscalzo J. Homocysteine trials—clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354:1629-1632.
32. Tripodi A. Levels of coagulation factors and venous thromboembolism. *Haematologica* 2003;88:705-711.
33. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovasc Surg* 2005;39:123-133.
34. Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006;91:64-70.
35. Crowther MA, Guisberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-1138.
36. Ortel TL. The antiphospholipid syndrome: what are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:79-83.
37. Tofler GH, Massaro J, Levy D, et al. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2005;96:1280-1283.
38. Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg* 2004;74:1082-1097.
39. Consenso mexicano sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *Cir Ciruj* 2000;68(suppl 6):S7-S11.
40. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2000;84:450-455.
41. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-1764.
42. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, et al. The John Charnley Award: heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2005;441:40-55.
43. Pérez-García A, Briones-Pérez B. Tromboprofilaxis en pacientes posquirúrgicos: revisión de 1,500 casos. *Cir Ciruj* 2004;72:287-291.
44. Delgado-Lamas JL. El paciente quirúrgico con riesgo de hemorragia. En: *Tratado de cirugía general*. Consejo Mexicano de Cirugía General. México: El Manual Moderno;2003. pp. 109-112.
45. González Della Valle A, Serota A, Go G, et al. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:146-153.