

Fisiopatología de la trombosis

Abraham Majluf-Cruz^{a,*} y Francisco Espinosa-Larrañaga^b

^aUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS, México, D.F., México

^bEscuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México

RESUMEN

Un coágulo es una respuesta homeostática mientras que un trombo es un fenómeno siempre patológico que se aloja en venas, arterias, capilares o cavidades cardíacas. La trombosis obstruye el flujo de la sangre y provoca que los tejidos y células sufran isquemia. El trombo se forma por una malla que tiene fibrina y plaquetas y que engloba otros elementos de la sangre. Las complicaciones de la trombosis se originan también por embolización. Un émbolo venoso puede viajar por la circulación venosa de calibre cada vez mayor cuando se acerca al corazón. Pasa por las cavidades cardíacas derechas, a una de las arterias pulmonares y se aloja en el pulmón. Por esto, el término para la trombosis venosa es enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La trombofilia es un estado del sistema de coagulación en el que la resistencia a la trombosis está disminuida. Virchow postuló que existen situaciones que predisponen a la ETV: alteraciones en la pared vascular; cambios en las características del flujo sanguíneo; y alteraciones en la sangre. La alteración de alguno de estos componentes o su desequilibrio provoca un estado protrombótico. La inmovilización está presente casi siempre. Los pacientes con mayor riesgo de ETV tienen traumatismos abdominales o de las piernas, cirugía extensa, historia de ETV, varices, edad avanzada, obesidad, cáncer, embarazo, grupo sanguíneo O, usan hormonales o un catéter venoso central, insuficiencia cardíaca o insuficiencia venosa periférica. Se requieren múltiples trombofilias simultáneas para generar una trombosis, es decir ésta es un proceso poligénico en el que participan factores hereditarios y adquiridos. En toda trombosis, las trombofilias interactúan dinámicamente; por esto, en cada paciente debe individualizarse su riesgo acorde a todos los factores para indicar la tromboprophylaxis pertinente a cada riesgo individual.

Palabras clave:

Trombosis, trombofilia, triada de Virchow.

ABSTRACT

A blood clot represents a homeostatic response however, a blood thrombous is always a pathological phenomenon that may be generated in arteries, veins, capillaries or in the heart. The thrombous may obstruct the blood flow inducing tissue- and cell ischemia. It is formed by a network containing fibrin and platelets that include other blood elements. Complications associated to a thrombosis are also due to embolization of the thrombotic material. A venous embolus moves through the vein system from stretch to widest veins as it reaches the heart. Once it passes from the right cardiac cavities to a pulmonary artery it stops at the lung vasculature. Based on this pathophysiological explanation, venous thromboembolic disease (VTD) is the most appropriate term to define this clinical entity. Thrombophilia is a specific state of the blood coagulation system in which resistance to thrombosis is diminished. Virchow postulated that three specific situations predispose to VTD: disorders of the vascular wall; changes in the blood flow; and abnormalities in the components of the blood. Abnormalities in some of these components induce a prothrombotic state. Immobilization is almost always present. Patients at the highest risk for VTD disease have abdominal or leg trauma, history of VTD, venous insufficiency, advanced age, obesity, cancer, pregnancy, blood group O, cardiac insufficiency or they are under hormonal therapy. Since multiple simultaneous thrombophilias are required to generate thrombosis it can be stated that this is a polygenic phenomenon in which hereditary and acquired factors are participating. In all patients suffering a thrombotic event multiple thrombophilias are interacting simultaneously. Therefore, thrombotic risk of every patient must be individually evaluated based on all prothrombotic factors present in order to indicate the most appropriate thromboprophylaxis.

Key Words:

Thrombosis, thrombophilia, Virchow's triad

Definiciones importantes

Un coágulo y un trombo se forman exactamente de la misma manera; sin embargo, la formación del coágulo es una respuesta homeostática de altísimo valor biológico (evita la muerte del individuo por hemorragia), mientras que la formación de un trombo es un fenómeno siempre patológico. Inmediatamente después de una lesión vascular, el coágulo hemostático se forma sin ocluir el vaso, ni extender-

se a lo largo de su lumen. Además, ocurre y se mantiene en el sitio y tiempo necesarios para ser luego reemplazado por tejido conectivo. Así, su inicio, crecimiento y mantenimiento están finamente regulados en el tiempo y en el espacio. Visto de esta manera, un trombo es un coágulo que se formó en el lugar y tiempo equivocados y que puede alojarse en venas, arterias, capilares o las mismas cavidades cardíacas. Sus manifestaciones clínicas, gravedad y naturaleza dependen del vaso obstruido.¹

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Majluf Cruz. Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS Apartado Postal 12-1100, México 12, D.F., México

La trombosis es una obstrucción local del flujo de la sangre en algún vaso sanguíneo, arterial o venoso, y que provoca que los tejidos y células irrigados por ese vaso sufran isquemia. Si la isquemia se prolonga, se produce una lesión celular irreversible (necrosis) la cual puede afectar a cualquier órgano (infarto). Aunque la trombosis afecta con mucha mayor frecuencia a las arterias y venas, también se genera en los capilares o en el corazón. Dependiendo de factores hemodinámicos, el trombo se forma por una malla que tiene proporciones variables de fibrina y plaquetas y que engloba otros elementos celulares de la sangre como glóbulos rojos y blancos.

Las consecuencias clínicas de una trombosis incluyen múltiples y diversas complicaciones agudas o crónicas que pueden dejar secuelas graves y discapacitantes hasta la muerte del individuo. Las complicaciones de la trombosis se originan también por el consumo de elementos hemostáticos o por el desprendimiento y embolización del material trombótico.² Un émbolo es un fragmento de trombo que viaja en la circulación. En el caso de un émbolo venoso, éste puede viajar sin obstáculos por la circulación venosa de calibre cada vez mayor a medida que se aproxima al corazón. Luego de pasar por las cavidades cardíacas derechas finalmente pasa a una de las arterias pulmonares y, súbitamente, se aloja en el sistema vascular pulmonar. Ya que el diámetro arterial a este nivel disminuye a medida que se hace distal al corazón, el sistema arterial pulmonar actúa como un filtro que atrapa al émbolo produciendo el cuadro clínico de infarto o tromboembolia pulmonar (TEP). Por estas razones es que el término actual para la trombosis venosa es enfermedad tromboembólica venosa (ETV), ya que toda trombosis venosa profunda (TVP) de la circulación venosa sistémica puede provocar TEP. Casi siempre, toda TEP es secundaria a una TVP.

Fisiopatología de la trombosis

La causa de la tendencia a sufrir una trombosis, fenómeno también llamado trombofilia, es claramente identificada en

muchos pacientes aunque en otros esto no es posible.³⁻⁷ Trombofilia es toda situación en la que está latente la posibilidad de que se formen trombos arteriales o venosos.³⁻⁸ Puede considerarse un estado del sistema de coagulación en el que la hemostasia no está activa pero en el cual la resistencia a la trombosis está disminuida. El término se usó por vez primera en 1937 para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa, considerándose como un antónimo de la hemofilia.⁶ Los estados trombofílicos pueden ser hereditarios como la mutación Leiden del FV (o FV Leiden), la mutación G20210A de la protrombina y la mutación de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) responsable de la hiperhomocisteinemia. También pueden ser adquiridos (cirugía, embarazo, ingesta de anticonceptivos orales). Pueden ser propios del sistema de coagulación y se conocen como trombofilia primaria: incremento en la concentración del factor VIII de la coagulación o la deficiencia de antitrombina;⁹ o bien pueden ser parte de una enfermedad de otro sistema¹⁰ (trombofilia secundaria: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, cáncer). Finalmente, ocurren estados trombofílicos agudos (traumatismos, coagulación intravascular diseminada, quimioterapia), o crónicos (asociados con cáncer, aterosclerosis) (Cuadro I).

Virchow postuló que existen tres situaciones que predisponen a la ETV aunque hoy sabemos que también explican, en gran medida, la trombosis arterial: alteraciones en la pared vascular; cambios en las características del flujo sanguíneo; y alteraciones en la sangre entre las que se encuentran las trombofilias primarias. Esta triada fisiopatológica sigue vigente. La alteración de alguno de sus componentes o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico.¹¹ Dentro de la triada, el componente correspondiente a los factores sanguíneos permite un estado trombofílico si se desequilibra la actividad de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Así, la trombosis es consecuencia de una activación desbordada de la hemostasia que sobrepasa los mecanismos de regulación. Las deficiencias moderadas o

Cuadro I. Causas de trombofilia

Trombofilia hereditaria

Deficiencia de antitrombina
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Deficiencia del inhibidor de la vía del factor tisular
Resistencia a la proteína C activada y FV Leiden
Deficiencia de plasminógeno
Deficiencia del cofactor II de la heparina
Deficiencia de factor XII
Hiperhomocisteinemia
Mutación 20210 del gen de la protrombina
Elevación de la glicoproteína rica en histidina

Trombofilia adquirida

Edad >45 años
Obesidad
Cáncer
Insuficiencia cardiaca
Insuficiencia respiratoria
Ventilación mecánica
Inmovilización prolongada
Cirugía
Embarazo y puerperio
Empleo de hormonales
Traumatismos en miembros pélvicos
Aterosclerosis
Dispositivos intravasculares
Anticoagulante lúpico
Aumento de los factores VII, VIII, II, fibrinógeno y Factor de von Willebrand

leves de las proteínas anticoagulantes pueden producir una trombosis. Por ejemplo, los pacientes con concentraciones de antitrombina discretamente menores a las normales ya se encuentran dentro de la zona trombofílica.

La lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio, provoca la aparición de una trombofilia.¹¹ Como ya se mencionó, el flujo sanguíneo es uno de los principales mecanismos anticoagulantes del organismo. El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activados en un sitio específico. Además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso, un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuadamente. La estasis sanguínea, especialmente la venosa, debida a cualquier circunstancia, es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la aparición de una trombosis.

Los factores hemodinámicos determinan las características clásicas de los trombos arteriales o venosos. En las arterias, la sangre circula a una gran velocidad y sometida a una presión muy alta. Los trombos arteriales se forman sobre todo en vasos que tienen una placa ateromatosa o que están expuestas a una zona de turbulencia importante (como suele suceder en las bifurcaciones arteriales). Debido a este entorno hemodinámico, el trombo arterial se forma principalmente de plaquetas con una discreta malla de fibrina lo que le da el aspecto típico de trombo blanco.³ Por el contrario, el trombo venoso se genera en vasos en los que la velocidad y presión de la sangre son muy bajas. En las piernas, la ETV se inicia en torno a las válvulas venosas en las que existen turbulencias de la sangre. Si disminuye la velocidad del flujo se generan cambios en el sistema de coagulación como activación plaquetaria y de la fase fluida con la consecuente caída de los anticoagulantes naturales y de la fibrinolisis. Durante los traumatismos o en otro tipo de lesión de los tejidos, se liberan sustancias tromboplásticas y activación de la fase fluida y de las plaquetas. Por lo tanto, de los componentes de la triada, el daño vascular no es tan importante mientras que la estasis venosa y la hipercoagulabilidad son cruciales. Esto determina que en estos trombos la malla de fibrina, abundante y fuerte, sea el componente más importante englobando una gran cantidad de eritrocitos y muy pocas plaquetas.

Los determinantes del flujo sanguíneo en la circulación venosa hacen que la ETV ocurra preferentemente en las venas de los miembros inferiores. La inmovilización, asociada a cualquier causa, está presente en la gran mayoría de los casos. Los pacientes con mayor riesgo de ETV tienen lesiones vasculares grandes como las que ocurren en los traumatismos abdominales o de las piernas, están sometidos a cirugías extensas o tienen una limitación motora importante. Otros factores son la historia personal o familiar de ETV, venas varicosas, edad avanzada, obesidad, cáncer, inmovilización prolongada, sexo femenino, embarazo, grupo sanguíneo O, uso de hormonales en la mujer, colocación de catéteres venosos centrales, insuficiencia cardiaca e insuficiencia venosa periférica.¹²⁻¹⁵ Todas estas situaciones son trombofilias adquiridas, sin embargo, con cualquiera de ellas y en cualquier momento puede coexistir una trombofilia primaria lo que irremediablemente eleva el riesgo trombótico del individuo.

La trombosis como ejemplo de enfermedad multigénica y polifactorial

Normalmente, el balance entre los mecanismos anticoagulantes y procoagulantes favorece a los primeros: la sangre se mantiene en estado líquido. Sin embargo, cuando ocurre daño vascular, los anticoagulantes son inhibidos y los procoagulantes prevalecen permitiendo el fenómeno de la coagulación sanguínea. La formación del coágulo puede convertirse en trombosis especialmente cuando el sujeto se encuentra en un estado trombofílico. Hoy sabemos que se requieren múltiples trombofilias simultáneas para generar una trombosis lo que evidencia que se trata de un proceso poligénico en el que participan, simultáneamente, factores hereditarios y adquiridos.^{16,17} En toda trombosis, las trombofilias hereditarias o adquiridas interactúan permanentemente y dinámicamente en cada individuo; por esto, en cada paciente debe individualizarse su riesgo trombótico de acuerdo con todos los factores que participan en la posibilidad de desarrollar trombosis con la intención de establecer la tromboprofilaxis pertinente a cada riesgo individual¹⁸⁻²⁰ Las causas de trombofilia hereditaria más frecuentes y que son las que explican con mayor frecuencia las alteraciones propias de la sangre que son parte de la Triada de Virchow son algunas deficiencias de los anticoagulantes naturales (proteínas C y S y antitrombina), así como la hiperhomocisteinemia, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y la resistencia a la proteína C activada. Las demás alteraciones son raras en México.

Clínicamente, en los últimos años hemos puesto más atención al hecho de que muchos pacientes tienen más de un factor de riesgo para ETV simultáneamente. Estos factores de riesgo incluyen, por supuesto, a las trombofilias hereditarias o bien a una combinación de estas con factores meramente adquiridos. Los pacientes con más de un factor de riesgo hereditario tienen un riesgo mayor de ETV que los pacientes que sólo tienen uno de estos factores.^{21,22} De esta manera, los enfermos que heredan las mutaciones Leiden del gen del FV y 20210 del gen de la protrombina tienen dos veces el riesgo para ETV recurrente en comparación con los portadores de sólo el FV Leiden.²³ Algunas mutaciones, tales como la variante termolábil de la MTHFR pueden predisponer a la trombosis sólo si se heredan a la par con otras trombofilias.^{24,25} Los pacientes con alteraciones trombofílicas congénitas que se someten a situaciones de riesgo trombogénico alto (embarazo, uso de anticonceptivos orales o cirugía ortopédica), también tienen un riesgo más elevado de ETV que los pacientes con las mismas características pero sin una condición trombofílica hereditaria.²⁶⁻²⁸

Referencias

1. Lobato-Mendizábal E, Majluf-Cruz A. Thrombophilia, thromboembolism and the use of the unfractionated and low-molecular-weight heparins. *Rev Invest Clin* 2000;52:529-545.
2. Walker Isobel D, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;13:512-528.
3. Shafer A. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
4. Majluf-Cruz A. Mecanismos hemostáticos. En Fundamentos de Hematología, Ruiz Argüelles GJ, Ed.; Ed. Med. Panamericana 1998:264-288.
5. Scazzoti A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1994;7:95-109.
6. Nygaard K, Brown G. Essential thrombophilia. Report of five cases. *Arch Intern Med* 1937;59:82-106.

7. **Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Ambriz-Fernández R, Hernández Paula M.** El problema trombótico. *Hematología* 2000;1:17-20.
8. **Angles E.** Overview on fibrinolysis: Plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:353-362.
9. **Girolami A, Simioni P, Zanardi S.** The hereditary thrombosis. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1993;6:113-117.
10. **Schroeder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Hermann FH.** World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1996;347:58-59.
11. **Rocha Hernando E.** Estados hipercoagulables. *Blood* 1997;42:452.
12. **Gensini GF, Prisco D, Falciani M, Comeglio M, Colella A.** Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. *Sem Thromb Hemost* 1997;23:55-67.
13. **Bergqvist D, Lindblad B.** A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-108.
14. **Clagett GP, Reisch JS.** Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988;208:227-240.
15. **Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A.** The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-1664.
16. **Rosendaal FR.** Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1993;353:1167-73.
17. **Rosendaal FR.** Thrombosis in the young: Epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
18. **Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B.** Thromboembolic disease: Critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7-15.
19. **Crowther MA, Kelton JG.** Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;2:128-134.
20. **Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG.** Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993;72:477-484.
21. **Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N.** Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:511-518.
22. **Morange PE, Henry M, Tregouët D, Granel B, Aillaud MF, Alessi MC.** The A-844G polymorphism in the PAI-1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1387-91.
23. **De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I.** The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-806.
24. **Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, Trjbels FJ, Novakova IR, Blom HJ.** Homozygous cystathione beta-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood* 1998;91:2015-2018.
25. **Madonna P, Piemontino U, De Stefano V, Albisinni R, Cerbone AM, Di Minno G.** Coexistence of thrombophilic gene polymorphisms among 559 unrelated consecutive patients with a history of thrombosis. *Thromb Res* 2001;101:317-319.
26. **Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR.** Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457.
27. **McColl MD, Walker ID, Greer IA.** The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-766.
28. **Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG.** Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. *European Concerted Action on Thrombosis*. *Thromb Haemost* 1999;81:879-886.