

## Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita

### Deep-vein thrombosis and congenital thrombophilia

Omaní Cruz García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8887-9085>

Carlos Gilberto Nieto Monteagudo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8514-0488>

Lester Álvarez Hurtado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3403-7496>

Yassel Cruz Hernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6978-2301>

Marlon Cruz Hernández<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6868-8302>

<sup>1</sup>Universidad Ciencias Médicas Villa Clara. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”. Santa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad Ciencias Médicas Villa Clara. Policlínico Universitario “Chiqui Gómez Lubián”. Santa Clara, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad Ciencias Médicas Villa Clara. Santa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. [osmanygc@infomed.sld.cu](mailto:osmanygc@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La trombofilia es un desorden de la hemostasia congénito o adquirido que predispone al desarrollo de trombosis. Las trombofilias congénitas más frecuentes son las deficiencias 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).

**Objetivo:** Describir el manejo anestésico en un paciente portador de trombofilia congénita.

**Presentación del caso:** Se reporta un paciente de 19 años de edad con antecedentes de historia familiar y personal de trombosis venosa profunda, tratamiento con doble antiagregación plaquetaria y asociación de tres mutaciones para trombofilia congénita, G20210A, A1298C MTHFR y C677T MTHFR que recibe anestesia espinal para una herniorrafia inguinal. Se mantiene tratamiento con aspirina, se suspende clopidogrel 7 días antes de la cirugía y durante ese tiempo se administra fraxiparina 0.6 Uds. subcutánea diarias hasta 12 h antes de la cirugía, se utiliza medias elásticas, deambulación precoz y reinicio de clopidogrel 24 h después de la cirugía, con evolución satisfactoria.

**Conclusiones:** La tromboprofilaxis en pacientes portadores de trombofilia congénita es mandatoria, por eso resulta determinante la utilización de heparina de bajo peso molecular junto al resto de las medidas de prevención de la trombosis venosa profunda.

**Palabras clave:** trombosis venosa profunda; trombofilia congénita; anestesia espinal; tromboprofilaxis.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Thrombophilia is a congenital or acquired hemostasis disorder that predisposes to thrombosis development. The commonest congenital thrombophilias are deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S, factor V Leiden, prothrombin gene mutation (G20210A), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations.

**Objective:** To describe the anesthetic management in a patient with congenital thrombophilia.

**Case presentation:** The case is reported of a 19-year-old patient with a family and personal history of deep-vein thrombosis, treatment with double antiplatelet therapy and association of three mutations for congenital thrombophilia (G20210A, A1298C MTHFR and C677T MTHFR), who receives spinal anesthesia for an inguinal herniorrhaphy. Aspirin treatment is maintained.

Clopidogrel is suspended seven days before surgery. During this time, fraxiparin is administered subcutaneously in 0.6-mL units daily, up to twelve hours before surgery. Elastic stockings are used, early ambulation is allowed, and clopidogrel is restarted 24 hours after surgery, with satisfactory evolution.

**Conclusions:** Thromboprophylaxis in patients with congenital thrombophilia is mandatory, a reason why the use of low-molecular-weight heparin, together with the rest of the prevention measures against deep-vein thrombosis, is decisive.

**Keywords:** deep-vein thrombosis; congenital thrombophilia; spinal anesthesia; thromboprophylaxis.

Recibido: 11/07/2020

Aprobado: 31/07/2020

## 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.<sup>(1,2,3)</sup> Esta alteración de la hemostasia que predispone a fenómenos tromboembólicos, es congénita cuando está presente a nivel familiar y se debe a una alteración cualitativa o cuantitativa de proteínas de la coagulación específicas que inducen el estado protrombótico y es adquirida cuando se asocia a un factor de riesgo adquirido, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a una enfermedad de base y a mecanismos multifactoriales.<sup>(3,4,5)</sup> Las trombofilias hereditarias se clasifican en dos categorías, las 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).<sup>(3,6,7)</sup> La hemostasia necesita un equilibrio exacto del sistema vascular, la función plaquetaria, sistema de coagulación y fibrinolisis, todos ellos controlados por un régimen de vigilancia que incluye los anticoagulantes fisiológicos, la antitrombina III y el sistema de la proteína C.<sup>(2,3,4)</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y el síndrome posttrombótico, asociada a trombofilia es una entidad rara y este proceso, junto a la posible consecuencia del desprendimiento, desplazamiento y fijación en el pulmón de la totalidad o de un fragmento del coagulo, pone en evidencia el importante carácter evolutivo de la TVP, llamando la atención sobre el hecho a veces fatal del TEP.<sup>(3)</sup>

La valoración de un paciente con un episodio demostrado de tromboembolia venosa (TEV) debe ir encaminada a un interrogatorio cuidadoso, un examen físico completo y la realización de pruebas de laboratorio que permitan identificar trastornos o estímulos precipitantes que desencadenen un evento agudo y a la vez, eliminar causas secundarias de base del estado protrombótico.<sup>(3)</sup>

El estudio de la actividad de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa que participa en el metabolismo de la homocisteína, en la cual se han identificado la presencia de dos mutaciones, la C677T y A1298C y la mutación del gen de la protrombina son dos de las condiciones trombofílicas más estudiadas. El riesgo que se asocia con cada defecto genético cuando se presenta de manera aislada puede ser relativamente bajo, pero la presencia simultánea de varias mutaciones puede aumentar drásticamente la susceptibilidad a la enfermedad, como sucede en el caso que nos ocupa.

Por lo antes expuesto, el objetivo de la investigación fue describir el manejo anestésico en un paciente con trombofilia congénita.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 19 años de edad que acude a consulta preoperatoria para ser intervenido quirúrgicamente de una hernia inguinal. En el interrogatorio se constata el antecedente de una TVP, que se instauró con taquicardia, dolor y aumento de volumen del miembro inferior izquierdo, cambios de temperatura, empastamiento de masas musculares, borramiento de eminencias óseas y positividad de los signos de Mahler, Homans, Neuhoff, Olow y Rosenthal. En un eco Doppler venoso se constató trombo en vena poplítea izquierda, confirmando el diagnóstico de ETEV del sector poplíteo y se impuso tratamiento con furosemida, sulfaprim y warfarina 4 mg diarios para mantener INR en 2.5. Tiene como antecedente patológico familiar de interés un episodio de ETEV en la madre. Es remitido a hematología para estudio de una posible trombofilia y se obtienen los siguientes resultados:

Eco Doppler venoso: sistema venoso profundo en miembro inferior derecho permeable y en miembro inferior izquierdo permeable en 90 %. Síndrome Postflebitico parcialmente recanalizado.

Antifosfolípidos IgG/IgM cribado: negativo.

Anticoagulante lúpico: no presenta.

Tiempo de protrombina: paciente 12 seg-control 13.3 seg.

Tiempo de tromboplastina parcial activada: paciente 34.6 seg-control 30.2 seg.

Antitrombina III: 99,7 %.

Conteo de plaquetas:  $208 \times 10^9/L$ .

Genética Molecular:

- Detección de mutación A1298C MTHFR: presente en estado heterocigótico.
- Detección de mutación 4G/5G gen PAI-1: no está presente.
- Mutación V34L Factor XIII: no está presente.
- Detección de mutación G20210A gen de la protrombina: presente en estado heterocigótico.
- Detección de mutación Factor V Leiden: no está presente.
- Detección de mutación C677T MTHFR: presente en estado heterocigótico.

Se estableció diagnóstico de trombofilia congénita por dos mutaciones MTHFR en estado heterocigótico y mutación G20210A en estado heterocigótico. Se impuso tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

Para el tratamiento quirúrgico se mantuvo la aspirina, se suspendió el clopidogrel 7 días antes de la cirugía y durante ese tiempo se administró fraxiparina subcutánea 0.6 Uds. diaria hasta 12 h antes de la cirugía. La herniorrafia se realizó con anestesia espinal, se usó medias elásticas en miembros inferiores, deambulación precoz y reinicio de clopidogrel al otro día de la cirugía. La evolución fue satisfactoria.

## Discusión

Los estados hipercoagulables, conocidos como trombofilias, engloban un grupo de alteraciones hereditarias y adquiridas que se asocian con aumento del riesgo de trombosis. Los factores de riesgo que sugieren trombofilia son TEV idiopático antes de los 50 años, dos o más episodios recurrentes de TEV sin causa definida, trombosis en sitios anatómicos inusuales, historia familiar de TEV en dos o más miembros de primer grado, necrosis cutánea inducida por warfarina, TEV en el embarazo o puerperio, TEV durante el tratamiento con anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal, abortos tempranos recurrentes sin causa definida antes de las 10 semanas, más de una muerte fetal tardía sin causa definida después de las 10 semanas, muerte fetal intrauterina con patología placentaria severa y crecimiento intrauterino retardado sin factores de riesgo habituales.<sup>(1,2,3,8)</sup>

Entre los estados de hipercoagulabilidad primarios por deficiencia de factores antitrombóticos tenemos las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.<sup>(2,3,4,7,8)</sup>

## Deficiencia de antitrombina III

Las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis. La antitrombina III es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados, por tanto, su deficiencia causa una actividad no regulada de las proteasas con formación de fibrina. Los pacientes con deficiencia de antitrombina tipo I muestran una concentración plasmática reducida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Los pacientes con deficiencia de antitrombina tipo II tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica un defecto funcional. El patrón de herencia es autosómico dominante, la mayoría de las personas afectadas son heterocigóticas con concentraciones de un 40-60 % de los valores normales. Las formas de deficiencia de antitrombina III homocigóticas son incompatibles con la vida.<sup>(1,2,3,4,7,8,9)</sup>

## Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C causa una producción no regulada de fibrina debida a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores fundamentales 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 reducción marcada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno. La herencia es autosómica dominante, la mayoría de los afectados son heterocigóticos y los pacientes con deficiencias homocigóticas de proteína C y S pueden presentar una purpura neonatal fulminante.<sup>(1,2,3,7,8,9)</sup>

## Deficiencia de proteína S

La proteína S es el principal co-factor de la proteína C activada (APC) y su deficiencia es similar a la de la proteína C, pues causa una pérdida de la regulación de la generación de fibrina al alterarse la inactivación de los factores VIIIa y Va. Se ha descrito 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.<sup>(1,2,3,7,8,9)</sup>

Los estados de hipercoagulabilidad primarios por aumento de los factores protrombóticos incluyen el factor V Leiden, 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 e inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina.<sup>(3)</sup> Las condiciones más prevalentes son el factor V Leiden, la mutación G20210A y las mutaciones MTHFR.<sup>(3,6,7)</sup>

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

En esta mutación denominada factor V Leiden se sustituye 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 por APC. La heterocigosidad para la mutación del factor V Leiden transmitida de forma autosómica aumenta de 5 a 10 veces el riesgo de trombosis, mientras que la homocigosidad lo incrementa en 50 a 100 veces.<sup>(1,2,3,4,5,7,8,9,10)</sup>

## Mutación del gen de la protrombina (G20210A)

La sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa.<sup>(1,2,3)</sup> Esta mutación no afecta a la molécula de protrombina, sino que afecta la transcripción de RNA mensajero para la protrombina incrementando su concentración plasmática.<sup>(1)</sup>

## Mutación del gen de la enzima MTHFR

La 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. La mutación C677T del gen de la enzima MTHFR se caracteriza por 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 promoviendo 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.<sup>(6,11,12)</sup>

Las deficiencias de antitrombina, proteína C y S son raras, pero se asocian con una tendencia trombofílica severa. Las mutaciones factor V Leiden y G20210A son relativamente más comunes, pero se asocian con una tendencia trombofílica menor.

Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son trastornos diversos, en su mayoría adquiridos, que predisponen a la trombosis por mecanismos fisiopatológicos complejos. Entre estos estados se encuentra el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trastorno autoinmune adquirido, que se asocia con trombosis recurrentes o abortos a repetición por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) pueden consistir en anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti  $\beta$  2 glucoproteína I (anti  $\beta$  2- GPI). Los efectos protrombóticos de los AAF derivan de formar complejos con anti  $\beta$  2- GPI o por inhibición por AAF de la activación de la proteína C, la interferencia con la antitrombina III y/o la alteración del escudo de anexina V, lo que evita la fibrinólisis.<sup>(3)</sup> Existen otras condicionales que predisponen a fenómenos tromboembólicos como la cirugía, traumatismos, infecciones, inmovilización, procedimientos intravasculares, enfermedades malignas, embarazo, puerperio, anticonceptivos orales, terapia hormonal y sepsis.<sup>(1,3)</sup>

En el paciente que se reporta en este trabajo es llamativo el hecho de la existencia de las mutaciones C677T y A1298C del gen de la enzima MTHFR y la mutación del gen de la protrombina G20210A, junto a la aparición de una TVP en miembro inferior con solo 19 años de edad. Si cada trombofilia genética presenta determinado riesgo de trombosis, es lógico pensar que la asociación de varias de ellas incrementa aún más el riesgo de aparición de la ETEV, con el aumento de la morbimortalidad que acompaña a esta enfermedad, situación que quedó confirmada en Cuba en el año 2016 cuando fue considerada la séptima causa de muerte.<sup>(11)</sup> En este paciente con un evento de TVP confirmado, donde coexisten tres mutaciones trombofílicas y que utiliza doble antiagregación plaquetaria se determinó continuar el tratamiento con aspirina y suspender clopidogrel 7 días antes de la cirugía, utilizando en ese lapso de tiempo heparina de bajo peso molecular hasta 12 h antes de la intervención quirúrgica, para realizar de forma segura la anestesia neuroaxial y evitar la posible aparición de un hematoma epidural. En el periodo perioperatorio se recomienda la utilización de medias elásticas, hidratación adecuada, deambulación precoz y reiniciar clopidogrel el día posterior a la cirugía.<sup>(13)</sup> En el caso del uso de derivados tienopiridínicos como ticlopidina y clopidogrel, el intervalo temporal sugerido entre la discontinuación del medicamento y el inicio del bloqueo neuroaxial es de 14 días para ticlopidina y de 5 a 7 días para clopidogrel. La función plaquetaria normal regresa en 24 a 48 horas con abciximab y en 4 a 8 h con eptifibatide o tirofiban.<sup>(14)</sup>

La tromboprolifaxis en pacientes portadores de trombofilia congénita es mandatoria, por eso resulta determinante la utilización de heparina de bajo peso molecular junto al resto de las medidas de prevención de la trombosis venosa profunda.

## Referencias bibliográficas

1. Vargas Ruiz AG. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Rev Hematol Mex. 2019;20(2):79-85. <http://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096>
2. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL. Marcadores de trombofilia en pacientes con enfermedad trombótica. Medicentro Electrónica. 2018;22(2): 155-57.

3. Schafer AI. Trastornos trombóticos: estados de hipercoagulabilidad. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna. 25ª ed. Barcelona, Elsevier. 2017; p. 1185-91.
4. Martínez Echevarría MT, Casanueva Calero K, González García N, Cepero Llauger K. Introducción de la PCR en tiempo real para el diagnóstico de las trombofilias hereditarias. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2017[acceso: 07/05/2020];36:1-5. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/INTRODUCCI%C3%93N-DE-LA-PCR-EN-TIEMPO-REAL-PARA-EL-DE-Mart%C3%ADnez.Echeverr%C3%ADa/96>
5. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Eng J Med. 2017[acceso: 07/05/2020];377(12):1177-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930509>
6. 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](http://doi:10.15517/RC_UCR-HSJD.V9I4.35881)
7. Castañeda Gaxiola R, Munive Lima NR, Meillón García LA, Rish Fein L, Sigler Morales L, Prieto Olivares P. Trombosis venosa asociada a trombofilias. Revisión y reportes de casos. Rev Mex Angiol. 2017[acceso: 07/05/2020];45(2):73-79. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2017/an172e.pdf>
8. Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Med. 2015[acceso: 11/05/2020];18(1):43-49. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332015000100009&script=sci\\_arttext&ting=pt](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332015000100009&script=sci_arttext&ting=pt)
9. Cerrato G. Desde el laboratorio: la trombofilia hereditaria en 2018. Hematología. 2018[acceso: 11/05/2020];22:153-58. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/29\\_Desde\\_el\\_laboratorio-la\\_trombofilia\\_hereditaria\\_en\\_2018.pdf](http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/29_Desde_el_laboratorio-la_trombofilia_hereditaria_en_2018.pdf)
10. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. Thromb Haemost. 2016[acceso: 11/05/2020];115(1):25-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271270>
11. Martínez Echevarría MT, Casanueva Calero K, Hernández Acea B, Torres Yibar W, García Menendez G. Polimorfismo MTHFR A1298C en pacientes cubanos con trombofilia. Rev Hematol Mex. 2019[acceso: 12/05/2020];20(1):5-10. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86380>
12. Reyes Pérez AM, Rojas Quintana PR, Rivas Alpizar EM, Reyes Pérez AM. Trombofilia hereditaria (mutación C677T en estado heterocigótico del gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa). Presentación de un caso. Rev Metropolitana de Ciencias Aplicadas. 2020[acceso: 12/05/2020];3(1):18-22. Disponible en: <http://remca.umet.edu.ec/index.php/REMCA/article/view/217>
13. Oprea AD. Hematologic disorders. En: Hines RL, Marshall KE editores. Stoelting's Anesthesia and co-existing diseases. 7ª ed. Philadelphia. Elsevier. 2018; p. 477-506.
14. Kim DJ, Lewis JM. Anestesia espinal, epidural y caudal. En: Pino RM, editor. Manual de procedimientos de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital. 9ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2016; p. 231-54.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Omani Cruz García y Carlos Gilberto Nieto Monteagudo:* Confección, revisión y corrección del informe; revisión y aprobación final del artículo.

*Lester Álvarez Hurtado:* Trabajo de campo o asistencial; revisión y aprobación final del artículo.

*Yassel Cruz Hernández* y *Marlon Cruz Hernández*: Revisión, análisis y selección bibliográfica; revisión y aprobación final del artículo.