

Estudio de las trombofilias por el laboratorio clínico

Study of thrombophilia by the clinical laboratory

Adalberto Suárez-González^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-6189-1669>

Anmy Linares-Morera¹  <https://orcid.org/0000-0002-7549-4223>

Maylan García-Rodríguez¹  <https://orcid.org/0000-0002-3464-415X>

¹ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández.
Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: adalberto.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

La trombofilia se define como una predisposición individual a padecer episodios tromboembólicos. Debido a la elevada y creciente incidencia tanto mundial como en Cuba de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos, cuya patogenia involucra la trombofilia, se hace necesaria una actualización de la utilidad de las pruebas de laboratorio clínico para su estudio. Esta revisión tiene como objetivo actualizar la información sobre la indicación e interpretación de los exámenes de laboratorio clínico útiles en el estudio de las trombofilias. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS y ClinicalKey, con las palabras clave "trombofilia" y "laboratorio clínico", en inglés y español. La búsqueda reveló 120 artículos, de los cuales 27 fueron novedosos y relevantes para el tema. Se debe investigar el estado trombofílico en cualquier paciente que presente trombosis venosa antes de los 45 años —recurrente o en sitios inusuales—, trombosis neonatal inexplicable, necrosis cutánea por cumarínicos, resistencia a anticoagulantes, trombosis arterial antes de los 30 años, historia familiar trombofílica, pérdida



recurrente de embarazos, púrpura trombocitopénica trombótica o lupus eritematoso sistémico. Las investigaciones iniciales serán: hemograma completo, observación de extensión coloreada de sangre periférica y tiempo parcial de tromboplastina activada. Los exámenes más específicos incluirán el estudio genético del factor V Leiden, ensayos para detectar déficits de antitrombina, proteína C o proteína S; análisis del ADN para el alelo G20210A de la protrombina, determinación del factor VIII y de homocisteína, y detección de anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-β2-glicoproteína I y anticardiolipina.

Palabras clave: trombofilia; laboratorio clínico.

ABSTRACT

Thrombophilia is defined as an individual predisposition to suffer thromboembolic episodes. Due to high and growing incidence both worldwide and in Cuba of cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular events whose pathogenesis involves thrombophilia, it becomes necessary an update of the usefulness of clinical laboratory tests used for their study. The review aims to update information on indication and interpretation of clinical laboratory tests useful in the study of thrombophilia. Searches were carried out in the databases PubMed, SciELO, LILACS and ClinicalKey with key words thrombophilia and clinical laboratory, in English and Spanish, the search revealed 120 articles, of which 27 were novel and relevant to the topic. Thrombophilic status should be investigated in any patient who presents venous thrombosis before the age of 45—recurrent or in unusual sites—unexplained neonatal thrombosis, coumarin skin necrosis, resistance to anticoagulant, arterial thrombosis before the age of 30, thrombophilic familiar history, recurrent pregnancy loss, thrombotic thrombocytopenic purpura or systemic lupus erythematosus. Initial tests should be: complete blood count, observation of colored smear of peripheral blood, and activated partial of thromboplastin time. More specific tests will include the genetic study of factor V Leiden, tests to detect antithrombin, protein C or protein S deficiencies; DNA analysis for the G20210A allele of prothrombin, factor VIII and homocysteine measurement, and detection of lupus anticoagulant, anti-β2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies.

Key words: thrombophilia; clinical laboratory.

Recibido: 19/04/2023.

Aceptado: 11/04/2024.



INTRODUCCIÓN

Desde 1856 se conocen los tres factores favorecedores del tromboembolismo, descritos por el médico alemán Rudolf Virchow: lesión endotelial, estasis sanguínea y trastornos de la coagulación. Sin embargo, en la actualidad, se enfocan de manera diferente, dándole gran importancia a su interrelación en la etiología multifactorial del fenómeno. La presente revisión se enfoca en los trastornos de la coagulación, específicamente en el estudio de las trombofilias.⁽¹⁾

La hemostasia es un complejo proceso que permite mantener la sangre en estado líquido y, a su vez, impedir sus pérdidas. Esto depende de un estricto equilibrio entre los factores que tienden a la coagulación y aquellos que la contrarrestan. De prevalecer los primeros, se producirán eventos tromboembólicos.⁽¹⁾

Dentro de los eventos tromboembólicos se encuentran la enfermedad tromboembólica venosa, caracterizada por un proceso de coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis), asociado a un posible desprendimiento y fijación total o de un fragmento del coágulo en otro órgano (embolia), con frecuencia pulmonar y cerebrovascular. Adicionalmente, estos eventos tromboembólicos se encuentran implicados en la patogenia de entidades con elevada morbimortalidad a nivel mundial y en Cuba, como la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, entre otros.^(1,2)

La trombofilia se define como una predisposición individual a padecer episodios tromboembólicos, y puede clasificarse como congénitas o adquiridas. Dentro de las congénitas, se agrupan aquellas ocasionadas por variaciones genéticas que favorecen la aparición, recurrencia o extensión de la enfermedad tromboembólica venosa o arterial: resistencia a la proteína C activada o factor V Leiden, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, mutación del gen G20210A de la protrombina, disfibrinogenemia, mutaciones en el gen de la trombomodulina, hiperhomocisteinemia y elevación del factor VIII de la coagulación.^(3,4)

Décadas atrás, muchos eventos tromboembólicos se consideraban idiopáticos al no poder demostrarse ninguna causa aparente. Hoy día esto ha cambiado y, en muchos de estos cuadros —dudosos en el pasado—, se ha podido demostrar que se relacionan con las trombofilias congénitas.

Estas trombofilias congénitas presentan una prevalencia en la población general de 0,14 a 0,5 %, y confieren riesgo de trombosis venosa incluso 7,5 veces mayor para un primer evento y 2,9 veces para trombosis recurrente. Hasta 1965 no se demuestra que la trombosis venosa pudiera ser un rasgo hereditario, año en que se describe la primera familia con déficit de antitrombina III, en la que se asociaba un defecto genético y trombosis. Posteriormente, se describieron los déficit de las proteínas C (1982) y S (1983). En 1993 se descubre la resistencia a la proteína C activada y en 1994 su base genética: la mutación F5G1691A en el gen del factor V de la coagulación (factor V Leiden). En 1994 se relaciona la hiperhomocisteinemia con trombosis. En 1995 se describió una relación entre los valores elevados de factor VIII coagulante y trombosis. En 1996 se describió la mutación G20210A en el gen de la protrombina, lo que condiciona un aumento de los niveles plasmáticos de protrombina y un aumento del riesgo trombótico.^(1,2,4)



Las trombofilias adquiridas están constituidas por estados de hipercoagulabilidad asociada a circunstancias clinicopatológicas que condicionan un mayor riesgo trombótico. Dentro de las mismas, se encuentran la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I o anticardiolipina), la disminución adquirida de antitrombina, alteraciones de la fibrinólisis, neoplasias, embarazo y puerperio, uso de anticonceptivos orales, hiperhomocisteinemia adquirida, hemoglobinuria paroxística nocturna, sickleemia, diabetes mellitus, trombocitopenia por heparina, prótesis valvulares y vasculares artificiales, vasculitis, inmovilización, infecciones incluida la COVID-19, estados inflamatorios, enfermedades crónicas, edad avanzada, cirugías, obesidad y síndrome de hiperviscosidad, entre otras, que pueden relacionarse con eventos tromboembólicos. De este amplio grupo de condiciones, una de las más frecuente es el síndrome antifosfolipídico asociado al anticoagulante lúpico.⁽⁵⁻⁷⁾

Debido a la elevada y creciente incidencia de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos, entre otros, cuya patogenia involucra una tendencia o predisposición individual a padecer fenómenos tromboembólicos venosos o arteriales, se hace necesaria una actualización de la indicación e interpretación de las diferentes pruebas de laboratorio clínico empleadas en el estudio de estas patologías. Estas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de condiciones clínicas, donde los estudios de laboratorio utilizados en su diagnóstico y seguimiento constantemente evolucionan a tono con los avances científicos por el hallazgo de nuevas evidencias fisiopatológicas, sus implicaciones clínicas y la mejora en la sensibilidad y especificidad de las técnicas y procedimientos diagnósticos, por lo que se requiere una revisión y actualización periódica de la utilidad de los exámenes complementarios indicados en estas patologías, que contribuya a su adecuada indicación e interpretación por el personal médico.^(1,7)

El objetivo de la presente revisión es actualizar la información sobre la indicación e interpretación de los exámenes de laboratorio clínico útiles en el estudio de las trombofilias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con el motor de búsqueda Google, en las bases de datos de PubMed, SciELO, LILACS y ClinicalKey, con las palabras clave "trombofilia" y "laboratorio clínico", en inglés y español. Con el objetivo de actualizar la información sobre los avances más recientes en el laboratorio clínico para el diagnóstico y seguimiento de las trombofilias congénitas y adquiridas, la búsqueda reveló 120 artículos de los últimos cinco años. De estos, 27 fueron novedosos y con relevancia para el desarrollo del tema; todos publicados en los últimos tres años.



DISCUSIÓN

Al analizar un tema de medicina aplicada al laboratorio clínico, se valoran tres aristas fundamentales. La primera es reafirmar los conceptos, metodologías y definiciones necesarias y actuales; la segunda, eliminar todo aquello que ya no tiene vigencia o entró en desuso, y la tercera, incorporar nuevos descubrimientos y tecnologías que permitan el progreso de la especialidad.

Existen condiciones en las que se debe investigar el estado trombofílico: aparición de trombosis venosa antes de los 45 años, trombosis venosa recurrente, trombosis en sitios inusuales, trombosis neonatal inexplicable, necrosis de piel por cumarínicos, resistencia a la terapéutica anticoagulante, trombosis arterial antes de los 30 años, paciente con historia familiar de trombofilia, pérdida recurrente de embarazos, púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico.^(8,9)

Una vez conocido el defecto, si es congénito se aconseja el estudio familiar para confirmar el origen genético de la alteración y, además, para identificar los portadores sanos de la alteración y hacer correcta profilaxis en los mismos. Tiene sentido, entonces, la realización del estudio familiar cuando la conducta terapéutica a tomar con el paciente puede modificarse o si tiene miembros jóvenes de la familia asintomáticos en los que conviene tomar medidas profilácticas ante la exposición a factores de riesgo como el embarazo, puerperio, la toma de anticonceptivos orales, cirugía, etc.^(3,8)

Basado en las evidencias actuales, el tratamiento del evento agudo no debe ser distinto en los portadores de algún estado trombofílico y, por consiguiente, este estudio no tiene carácter urgente y no debe realizarse en el momento agudo de la enfermedad, excepto la determinación de antitrombina ante un fallo en la respuesta al tratamiento con heparina.

El episodio agudo se considera un evento inflamatorio, donde muchas proteínas implicadas en el mecanismo de la coagulación, como el factor VIII, el fibrinógeno y otras, se encuentran muy elevadas. Por todo esto, se recomienda el estudio por lo menos tres meses con posterioridad al evento agudo. Finalmente, es recomendable realizar una segunda determinación alejada del evento agudo ante cualquier hallazgo positivo, para poder diagnosticar la deficiencia y emprender los estudios familiares en los casos en que se considere necesario.^(5,8)

Las investigaciones iniciales o generales que se deben realizar en pacientes con trombofilia son: el hemograma completo, la observación microscópica de la extensión de sangre periférica coloreada en lámina y estudios básicos de coagulación como el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa).⁽⁸⁾

El hemograma completo y el estudio microscópico de la extensión coloreada en lámina de sangre periférica, permiten identificar condiciones de interés clínico que muestran hallazgos como poliglobulia, trombocitosis, anemia o el fenómeno de Rouleaux, que tienen incidencia en la patogénesis de los eventos tromboembólicos. Con los analizadores hematológicos automatizados que están disponibles en los laboratorios clínicos, es posible analizar en solo unos minutos la muestra de sangre del paciente, obteniéndose valiosa información con alta confiabilidad.⁽⁸⁾



La poliglobulia es un aumento de la masa globular total que puede ser primario o secundario a un aumento de eritropoyetina, el cual puede deberse a una causa fisiológica o no. Se define por una concentración de hemoglobina igual o superior a 185 g/l en hombres y a 165 g/l en mujeres o hematocrito superior a 0,60 en hombres y 0,56 en mujeres. Su causa primaria más frecuente es la policitemia vera, enfermedad de la célula madre hematopoyética de comienzo insidioso, de curso crónico y causa desconocida, caracterizada por la proliferación excesiva y sostenida en la médula ósea de células eritroides, granulocíticas y megacariocíticas.

Presenta una incidencia de 2,3 por cada 100 000 habitantes, y una edad media de comienzo a los 60 años con predominio del sexo masculino. Muestra una elevada asociación a eventos tromboembólicos, ya que el aumento de la masa eritrocitaria conlleva a un incremento de la viscosidad sanguínea y mayor facilidad de oclusión de los vasos. Casi todos los pacientes son portadores de la mutación V617F del gen JAK2 (Janus quinasa 2), donde la valina es sustituida por fenilalanina en la posición 617 del gen de la JAK2. En la lámina periférica al inicio no existen alteraciones consistentes, excepto la eritrocitosis característica. Si existe pérdida del hierro se observa microcitosis e hipocromía. Al progresar la enfermedad, puede observarse anisocitosis, poiquilocitosis, eliptocitosis y normoblastos.^(7,8,10)

La trombocitosis se establece cuando el conteo de plaquetas supera la cifra de $450 \times 10^9/l$, en especial la trombocitosis esencial está más relacionada con eventos trombóticos. Aquí el conteo plaquetario supera los $600 \times 10^9/l$ y presenta la mutación JAK2 en casi el 50 % de los casos. En la lámina periférica, además del aumento de las plaquetas, se observa anisocitosis, plaquetas gigantes, dismórficas, con pseudópodos y citoplasma agranular, grandes cúmulos y micromegacariocitos circulantes.^(8,10)

Otros hallazgos de interés que pueden aparecer en los estudios hematológicos, son la anemia presente en la hemoglobinuria paroxística nocturna o el fenómeno de Rouleaux y la hiperviscosidad en las discrasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström.^(8,10)

El TPTa se prolonga en los pacientes con déficit de los factores de la vía intrínseca y común de la coagulación o ante la presencia de un inhibidor adquirido, como sucede en los pacientes con anticoagulante lúpico y en el síndrome antifosfolípídico en general. La corrección con plasma normal muestra que el TPTa no se acorta y reafirma la presencia de un inhibidor, el cual se determinará por estudios más específicos. El TPTa puede medirse manualmente según el método de Rappaport o mediante coagulometría automatizada. Se acepta como normal cuando el resultado del paciente es hasta seis segundos superior al plasma de referencia; entre seis y diez segundos por encima, es dudoso, y mayor de diez segundos se considera prolongado.^(11,12)

A continuación se indican exámenes más específicos como la determinación de resistencia a la proteína C activada o evaluación genético-molecular del factor V Leiden, ensayos para antitrombina, proteína C, proteína S libre y total (funcionales e inmunológicos), análisis de ADN para demostrar el alelo G20210A de la protrombina, medición del factor VIII, dosificación de homocisteína, determinación del anticoagulante lúpico, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I y anticardiolipina.⁽¹³⁾



La determinación de resistencia a la proteína C activada o evaluación genético-molecular del factor V Leiden, es importante para revelar la causa más frecuente de trombofilia congénita. Su prevalencia varía en diferentes poblaciones según etnicidad: la forma heterocigótica está presente en alrededor del 5 % de individuos de descendencia europea, pero es rara o ausente en personas de África subsahariana, este de Asia y poblaciones indígenas de las Américas y Australia. Su prevalencia es la mayor de entre todos los estados trombofílicos, tanto entre la población general como en la población con trombosis, 6 % y 20 % respectivamente.^(14,15)

La resistencia a la proteína C activada se diagnostica mediante estudio molecular del ADN por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Esta mutación (F5G1691A) consiste en la sustitución de una guanina por una adenina en el nucleótido 1691 del gen que codifica para el factor V de la coagulación, lo que determina una alteración de los mecanismos reguladores de la hemostasia con predominio de los procoagulantes al producirse una resistencia a la acción anticoagulante de la proteína C activada.^(16,17)

El riesgo relativo para desarrollar trombosis en personas con esta condición es de cinco veces, mientras que el riesgo para el desarrollo de trombosis venosa asociada a embarazo o uso de anticonceptivos orales es de 35 % en mujeres heterocigotas y 100 % en homocigotas para el factor V Leiden.^(18,19)

Los ensayos para antitrombina, proteína C y proteína S, tanto libre (medida como actividad funcional) como total (medida como antígeno en un ensayo inmunológico), permiten detectar deficiencias de estos elementos que actúan como inhibidores naturales de los factores de la coagulación; su disminución se asocia a un estado de hipercoagulabilidad.^(20,21)

El déficit de antitrombina (por lo general de antitrombina III), es un desorden severo de la coagulación, con un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso estimado entre cinco a 16 veces. Su diagnóstico es bastante grosero con los exámenes de primera línea que miden actividad funcional, al interpretarse como sigue: menor al 60 % de actividad hay déficit de antitrombina; entre 60 y 80 %, indeterminado, y mayor de 80 % se considera normal, lo que potencialmente genera incertidumbre en el diagnóstico y la necesidad de indicar pruebas adicionales, como los ensayos basados en espectrometría de masa, considerados como diagnóstico de certeza, ya que permiten determinar concomitantemente la concentración, mutaciones frecuentes y estado de glicosilación de la proteína antitrombina del paciente con elevada confiabilidad.^(22,23)

Los niveles plasmáticos disminuidos de proteína C o proteína S están fuertemente asociados al tromboembolismo venoso y constituyen una causa común de trombofilia familiar; suelen ser procesos autosómicos dominantes. La deficiencia hereditaria de proteína C es causada por mutaciones genéticas que llevan a un déficit cuantitativo o cualitativo, resultante en una actividad disminuida de la proteína C que produce una dificultad en la inhibición de la generación de trombina y la supresión de la formación del coágulo, pues la proteína C activada provoca la proteólisis de los factores V y VIII activados y también puede estimular la fibrinólisis y acelerar la lisis del coágulo. Los estudios moleculares del ADN también permiten detectar las mutaciones que causan



estos déficits. La actividad funcional normal de la proteína C libre es de 70 a 140 %; la determinación del antígeno de la proteína C total tiene valores similares.⁽²¹⁾

Los déficits adquiridos de proteína C se observan en hepatopatías, infecciones graves, coagulación intravascular diseminada (CID), quimioterapia, intervenciones quirúrgicas y tratamiento con inhibidores de la vitamina k como la warfarina.^(8,9)

La proteína S actúa como cofactor apoyando la acción de la proteína C activada. La deficiencia congénita de proteína S es similar a la de la proteína C en cuanto a transmisión genética, prevalencia, incidencia y detección de laboratorio. Se observan deficiencias adquiridas durante la gestación, infecciones graves, CID, pacientes con VIH/sida, uso de anticonceptivos orales, tratamiento con warfarina y tras la administración de quimioterapia con l-asparaginasa. La actividad funcional normal de la proteína S libre es de 60 a 140 %, y la determinación de la proteína S total (antígeno) tiene similares valores, aunque ligeramente menor en mujeres.^(18,21)

El estudio molecular del ADN para demostrar el alelo G20210A de la protrombina, mediante PCR en tiempo real, permite diagnosticar esta mutación la cual consiste en la sustitución de guanina por adenina en la posición 20210 del gen que provoca un aumento de la concentración media de la protrombina plasmática, generando grandes cantidades de fibrina y la consecuente tendencia a formación de coágulos y la aparición de eventos trombóticos. Existe incremento del riesgo de desarrollar trombosis venosa de hasta un 30 % en heterocigotos y un 70 % en homocigotos. La variante heterocigótica está presente entre 1 y 2 % de personas de origen europeo, y es rara o ausente en otras poblaciones étnicas; su prevalencia en pacientes con trombosis aumenta hasta el 6 %. El efecto de este gen mutado se potencia por factores modificables como el uso de anticonceptivos orales, embarazo, cirugías, puerperio, traumatismos, neoplasias entre otros.^(23,24)

La determinación del factor VIII es útil para diagnosticar aquellos pacientes donde esta proteína se encuentra aumentada, lo que determina una posibilidad incrementada de activación del factor X y este convierte la protrombina en trombina, la cual transforma al fibrinógeno en grandes cantidades de fibrina, que son liberadas a la circulación y facilita la formación del coágulo y la ocurrencia de fenómenos tromboembólicos. La asociación de este incremento se aprecia cuando la actividad del factor VIII es mayor a 150 %. Puede determinarse por métodos manuales o automatizados.^(25,26)

Otro elemento a considerar es la determinación de homocisteína (Hcy). Este aminoácido es transformado en cisteína o metionina, pero la incapacidad para metabolizarla, por afecciones genéticas o déficit de folatos o vitamina B12, lleva a su acumulación. Esto se asocia a enfermedades cardiovasculares y vasculares encefálicas, debidas a injuria endotelial secundaria a estrés oxidativo, y favorece un estado protrombótico por lesión endotelial y activación plaquetaria; se observa una mayor asociación a trombosis arterial que venosa. Su elevación plasmática mayor a 18,5 mmol/l incrementa el riesgo de trombosis en 2,5 veces.^(23,27)

Las mutaciones en los genes de las enzimas de la vía metabólica de la Hcy como la cistationina β -sintasa, metionina sintasa o más frecuentemente de la 5,10-metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuya mutación más común es la C677T, causan hiperhomocisteinemia severa, que puede llevar a una muerte prematura. Estas



mutaciones se diagnostican mediante estudios moleculares del ADN. Se debe resaltar que no se recomiendan los estudios de polimorfismos genéticos de la MTHFR por carecer de utilidad, aunque algunos laboratorios los siguen realizando como parte de paneles de exámenes para las trombofilias. El déficit de folatos y vitamina B12 produce hiperhomocisteinemia, pues el 5-metiltetrahidrofolato es el donador del grupo metilo necesario para la conversión de Hcy a metionina. Por su parte, la vitamina B12 actúa como cofactor en la reacción de transformación del 5-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato —por la MTHFR—, donde se libera el metilo requerido y, por tanto, su carencia contribuye al incremento de la Hcy. En países donde el suplemento de folatos es rutinario, las mutaciones de la MTHFR no aumentan significativamente los niveles de Hcy.^(23,27)

Los pacientes con hiperhomocisteinemia severa presentan eventos tromboembólicos que amenazan la vida alrededor de los 30 años, y aunque esta forma se considera rara, la forma ligera es mucho más frecuente con prevalencia estimada de 1:10, y se asocia a un riesgo incrementado de infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular y trombosis.^(23,27)

La determinación de la presencia del anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI) y anticuerpos anticardiolipina (ACL), se utiliza para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Esta afección se caracteriza por una asociación de accidentes trombóticos, abortos a repetición o trombocitopenia autoinmune, con anticuerpos antifosfolípidos positivos como el AL, los anticuerpos anti- β 2GPI o los ACL, que persistan al menos dos veces en las últimas doce semanas. Cuando el síndrome se presenta en pacientes sin otro diagnóstico, se considera un síndrome antifosfolípido primario, mientras que cuando se presenta con lupus eritematoso o con otra enfermedad reumática, se trata de un síndrome antifosfolípido secundario.^(11,12)

De los tres autoanticuerpos, el AL —que no es más que anticuerpo contra los factores de la coagulación unidos a fosfolípidos que estimulan la coagulación— parece ser el más fuertemente asociado a la ocurrencia de trombosis. Para su diagnóstico, se realiza primero un *test* de cribado, que puede ser un TPTa prolongado, el cual no es útil en el embarazo porque aumenta el factor VIII. También se puede realizar un Tiempo del veneno de víbora de Russel diluido (dRVVT), el cual estará prolongado. Esta prueba está fundamentada en que el veneno contiene una enzima que activa directamente al factor X y sirve también como *test* de confirmación, por ser más específico el anticoagulante lúpico que el TPTa, al no estar influido por el déficit de factores de la vía intrínseca o de anticuerpos contra factores VIII, IX o XI, aunque tiene falsos positivos por presencia de inhibidores o déficit de los factores VIII y IX (hemofilias), y la heparina o la warfarina pueden prolongarlo. Finalmente, puede usarse el *test* de inhibición de tromboplastina tisular diluida (dTTI), que evalúa la activación del factor X por el VIIa, y activación de la protrombina por el Xa, presenta falsos positivos por inhibidores o deficiencias de factores.^(8,11,12)

A continuación, se realiza la identificación del inhibidor que puede ser el AL u otro. Para ello, se mezcla plasma del paciente con plasma normal pobre en plaquetas y fosfolípidos, y luego se repite el TPTa. Si se acorta, existe déficit de un factor, y si no corrige, hay un inhibidor que puede ser el AL. Si hay anticuerpos antifactor VIII, V o IX, hay riesgo de sangrado; en cambio, los anticuerpos con actividad anticoagulante



lúpico producen trombosis, o sea, el déficit de los factores VIII, V y IX produce TPTa prolongado y sangramiento, mientras que el AL también prolonga el TPTa, pero provoca trombosis. Con la corrección con plasma normal, se acorta el TPTa en caso de déficit de factores, no así cuando existe el anticoagulante lúpico (u otro inhibidor).^(8,11,12)

Finalmente, se realiza el *test* de confirmación, para corroborar que el inhibidor es el anticoagulante lúpico y no otro. Aquí se usa el dRVVT, que estará prolongado o el procedimiento de neutralización plaquetaria que será positivo. La adición de plaquetas (alta concentración de fosfolípidos que inhiben al AL) acortan el TPTa y el dRVVT prolongados si hay anticoagulante lúpico, pero no se acortan si existen inhibidores del factor VIII u otros.^(8,11,12)

Para la detección de anticuerpos anti- β 2GPI o ACL, que son autoanticuerpos de tipo IgG o IgM contra los fosfolípidos y que también estimulan la coagulación, se utilizan métodos inmunquímicos como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima, con elevada sensibilidad y especificidad. Algunas guías plantean que la medición de los anticuerpos IgM no aportaban información útil para el diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolipídico; no obstante, ambos anticuerpos ACL IgG y IgM) son parte del consenso internacional de criterios diagnósticos de laboratorio para el síndrome antifosfolipídico y existe un aumento de evidencias que demuestran que los anticuerpos ACL IgM tienen un papel patogénico en estos pacientes.^(8,11)

Otras alteraciones, como las disfibrinogenemias, el déficit del cofactor II de la heparina, las alteraciones fibrinolíticas y las hipo o displasminogenemias, son menos frecuentes y no existen datos concluyentes que demuestren, de forma definitiva, su asociación con un riesgo trombótico aumentado. Su estudio se reserva para casos donde no se ha podido llegar a un diagnóstico mediante las pruebas descritas anteriormente, siempre respetando el principio de estudiar al paciente después de tres meses del evento agudo y realizar varias determinaciones para confirmar.^(8,23)

CONCLUSIONES

Se debe investigar el estado trombofílico ante cualquier paciente que presente trombosis venosa antes de los 45 años, trombosis venosa recurrente o en sitios inusuales, trombosis neonatal inexplicable, necrosis cutánea por cumarínicos, resistencia a la terapéutica anticoagulante, trombosis arterial antes de los 30 años, historia familiar de trombofilia, pérdida recurrente de embarazos, púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico.

Las investigaciones iniciales que se deben realizar ante la sospecha de una trombofilia son: hemograma completo, observación de la extensión coloreada de sangre periférica y estudios básicos de coagulación, como el tiempo parcial de tromboplastina activada.

Los exámenes de laboratorio más específicos a emplear son el estudio genético del factor V Leiden, ensayos para detectar déficits de antitrombina, proteínas C o S, el análisis del ADN para demostrar el alelo G20210A de la protrombina, la determinación



del factor VIII y de homocisteína, y la detección de la presencia del anticoagulante lúpico y de anticuerpos anti β -2 glicoproteína I y anticardiolipina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz-García O, Nieto-Monteaquedo CG, Álvarez-Hurtado L, et al. Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. Rev Cubana Anestesiol Reanim [Internet]. 2021 [citado 20/10/2022];20(2):e691. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182021000200011&lng=es
2. Gill S, Dhull P, Bhardwaj M. Prevalence of inherited procoagulant states in cerebral venous thrombosis and its correlation with severity and outcome. Neurosci Rural Pract. 2022;13(1):67-72. DOI: 10.1055/s-0041-1741488.
3. Tauqeer Z, Bracha P, McGeehan B, et al. Hypercoagulability testing and hypercoagulable disorders in young central retinal vein occlusion patients. Ophthalmol Retina. 2022;6(1):37-42. DOI: 10.1016/j.oret.2021.03.009.
4. Olivo Freitas C, Naymagon L. The utility of hereditary thrombophilia testing among patients with unprovoked venous thromboembolism. Int J Lab Hematol. 2022;44(2):393-8. DOI: 10.1111/ijlh.13752.
5. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. Arch Bronconeumol. 2022;58(3):246-54. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.01.031.
6. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2022;182(10):1063-70. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.3858.
7. Bustillo-Santandreu MdJ, Álvarez-López Y, Feito-Castex TR, et al. Morbi-mortalidad de la enfermedad tromboembólica venosa en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2022 [citado 22/12/2022];23(1). Disponible en: <https://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/320/333>
8. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;198:443-58. DOI: 10.1111/bjh.18239.
9. López-Sacerio A, Torres-Iribar W, Cruz-Rodríguez J. Enfermedad tromboembólica venosa en hemopatías malignas: un enfoque desde la prevención. Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [Internet]. 2022 [citado 22/12/2022];38(2). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1620>



-
10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1599-613. DOI: 10.1002/ajh.26008.
11. Asakrah S, Davis R, Bhargava P. Practical considerations and testing nuances for the detection of lupus anticoagulant: Do low phospholipid screen results, assay type, and test ratio matter? *Am J Clin Pathol.* 2021;156(6):1073-82. DOI: 10.1093/ajcp/aqab069.
12. Lee Y, Gu JY, Kim HK. Real-world evidence of lupus anticoagulant testing: simultaneous positivity of diluted Russell's viper venom time and silica clotting time increases thrombotic risk prediction. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(2):318-22. DOI: 10.1007/s11239-022-02675-9.
13. Abughanimeh OK, Marar RI, Tahboub M, et al. Hereditary thrombophilia testing among hospitalized patients: Is it warranted? *Cureus.* 2022;14(5):e24855. DOI: 10.7759/cureus.24855.
14. Takhviji V, Zibara K, Maleki A, et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. *Thromb J.* 2021;19(1):74. DOI: 10.1186/s12959-021-00328-0.
15. Wei Y, He Y, Guo X. Clinical phenotype and genetic analysis of twins with congenital coagulation factor V deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):e482-6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002261.
16. Ardizzone A, Capra AP, Mondello S, et al. H1299R variant in Factor V and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis protocol. *Genes (Basel).* 2022;13(6):1019. DOI: 10.3390/genes13061019.
17. Cepero Llauger K, Pérez Rosales CL, Carnot Uria J, et al. Caracterización de la trombofilia en pacientes con mutación del factor V de Leiden en el Hospital Hermanos Ameijeiras 2011-2021 [Internet]. La Habana: Convención Científica XL Aniversario Hospital Hermanos Ameijeiras; 2022 [citado 22/12/2022]. Disponible en: <https://convencionhha.sld.cu/index.php/convxlhha/conv2022/paper/view/199>
18. Noiri JI, Matsuzoe H, Nagaya S, et al. A case of venous thromboembolism caused by protein C deficiency due to a novel gene mutation. *J Cardiol Cases.* 2022;26(5):360-3. DOI: 10.1016/j.jccase.2022.07.012.
19. Brouns SL, Tullemans BM, Bulato C, et al. Protein C or Protein S deficiency associates with paradoxically impaired platelet-dependent thrombus and fibrin formation under flow. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):e12678. DOI: 10.1002/rth2.12678.
20. Kashfi S, Farhan Nasser M, Soleiman A, et al. Clot in transit in a patient with protein S deficiency. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022;9(5). DOI: 10.12890/2022_003355.



21. Zamora González Y, Urrutia Febles Y, Forrellat Barrios M. Trombosis y su relación con la deficiencia de proteínas C y S. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [citado 17/10/2022];36(4):e1175. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400009
22. Kruijt M, Van der Pol LM, Eikenboom J, et al. Unraveling a borderline antithrombin deficiency case with quantitative mass spectrometry. J Thromb Haemost. 2022;20(1):145-8. DOI: 10.1111/jth.15553.
23. Raptopoulou A, Michou V, Mourtzi N, et al. Large-scale screening for factor V Leiden (G1691A), prothrombin (G20210A), and MTHFR (C677T) mutations in Greek population. Health Sci Rep. 2022;5(4):e457. DOI: 10.1002/hsr2.457.
24. Liu A, Phair J, Naymagon L. Utility of hereditary thrombophilia testing among patients with lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022;10(4):841-5. DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.02.019.
25. Khalife S, Geitani R. Association of inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in a population of Lebanese women: A Case Control Study. Int J Fertil Steril. 2022;16(3):247-51. DOI: 10.22074/IJFS.2022.540950.1205.
26. Tamayo-Velasco A, Cebeira MJ, Bombín-Canal C, et al. Fibrinogen deficiency with thrombotic manifestations. Eur J Case Rep Intern Med. 2022;9(6). DOI: 10.12890/2022_003400.
27. Deloughery TG, Hunt BJ, Barnes GD, et al. WTD Steering Committee. A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(4):e12739. DOI: 10.1002/rth2.12739.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Editora responsable: Maritza Petersson-Roldán.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Suárez-González A, Linares-Morera A, García-Rodríguez M. Estudio de las trombofilias por el laboratorio clínico. Rev Méd Electrón [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso];46:e5185. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5185/5818>

