

Búsqueda de marcadores clínicos de hipercoagulabilidad patológica según los factores desencadenantes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

R. Otero Candelera, M. Arenas Gordillo, J.E. Hurtado Ayuso, R. Morales^a, M. Monedero^a y J. Digon^a

Servicios de Neumología y ^aHematología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Nos propusimos buscar marcadores de hipercoagulabilidad patológica atendiendo a la edad, sexo o factores desencadenantes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el seguimiento de un grupo de pacientes que habían sido diagnosticados de ETV. Consideramos los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo y factores desencadenantes de la ETV, que categorizamos en: coyunturales o transitorios, permanentes y desconocidos. Se practicó estudio de hipercoagulabilidad a los menores de 55 años, a aquellos en los que el factor desencadenante de la ETV fue desconocido o a aquellos con historia familiar y/o personal previa de ETV. El estudio de hipercoagulabilidad se llevó a cabo a los 3 meses aproximados tras el episodio agudo trombótico y fue repetido en los casos patológicos para confirmar el diagnóstico.

Desde abril del 1993 hasta julio del 1996 hemos seguido en nuestra consulta externa a 297 pacientes, diagnosticados de ETV. De los 297 pacientes, se realizó estudio de hipercoagulabilidad a 187 (63%) de los que 86 (46%) fueron normales y 101 (54%) patológicos. No se encontró ninguna relación significativa entre edad, sexo o factores desencadenantes con los resultados del estudio de hipercoagulabilidad realizado en el seguimiento.

Concluimos que no hay que atender solamente a los factores desencadenantes de ETV para asentar la indicación del estudio de hipercoagulabilidad, puesto que la presencia de hipercoagulabilidad patológica no se limita a aquellos pacientes con supuestos marcadores clínicos.

Palabras clave: Embolismo pulmonar. Marcadores clínicos de hipercoagulabilidad. Pruebas a seguir.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 329-333)

Introducción

El conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) va ligado al desarrollo de los descubrimientos del fascinante entorno de la coagulación-fibrinólisis.

Correspondencia: Dr. R. Otero Candelera.
Castillo de Marchenilla, 5, 2. 1.º A. 41013 Sevilla.
Correo electrónico: rotero@separ.es

Recibido: 26-5-98; aceptado para su publicación: 6-4-99.

The search for clinical markers of abnormal hypercoagulable states among factors that trigger venous thromboembolic disease

We proposed to search for markers of hypercoagulable states in function of age, sex or factors that trigger venous thromboembolic disease (VTD) in a group of patients so diagnosed. The following patient data were analyzed: age, sex and triggering factors of VTD categorized as associative-transient, permanent or unknown. In patients under age 55 years of age in whom the triggering factor of VTD was unknown, and in those who had a family and/or personal history of VTD, coagulability was assessed approximately three months after the episode of acute thrombosis and was repeated during follow-up.

From April 1993 to July 1996 we saw 297 patients diagnosed of VTD and performed 187 coagulability tests (63%). Eighty-six were normal (46%) and 101 (54%) abnormal. No significant relations were found for age, sex or triggering factors and the results of follow-up coagulability testing.

We conclude that factors known to trigger VTD are not the only ones relevant for indicating the need to order the assessment of coagulability, given that the presence of coagulopathy is not confined to patients with supposed clinical markers.

Key words: Pulmonary embolism. Hypercoagulable states. Follow-up testing.

Se conoce desde hace tiempo que algunas circunstancias como la inmovilización, la cirugía o los traumatismos inducen trastornos trombóticos, y se sabe cada vez más cuáles son sus mecanismos moleculares hematológicos. También se conocen estados, no tan evidentes, de hipercoagulabilidad patológica que han explicado muchas de las enfermedades trombóticas sin ningún factor desencadenante, denominado también TVP y/o TEP idiopático. Se complica la situación cuando se constata que, a veces, un factor como una intervención quirúrgica puede desencadenar una trombosis sobre un estado patológico de hipercoagulabilidad, que no es transitoria.

Las técnicas para el estudio de un estado de hipercoagulabilidad no se realizan rutinariamente, son caras y necesitan de un laboratorio de hematología especializado.

¿Habría que realizar una investigación acerca de factores que inducen un estado de hipercoagulabilidad en todos los pacientes que han sufrido una enfermedad tromboembólica venosa (ETV)?

Se aconseja que se investigue en los casos de pacientes jóvenes, con trombosis de localización inusual, antecedentes personales o familiares previos, etc., pero ¿podríamos incluir algún otro factor predictor de hipercoagulabilidad patológica como los factores desencadenantes del proceso trombótico?

Hemos pretendido hallar marcadores de hipercoagulabilidad patológica atendiendo a la edad, sexo o factores desencadenantes de ETV. Para ello analizamos una muestra de pacientes diagnosticados de ETV que cumplieron una serie de requisitos para la indicación de la realización de la batería de tests que analizan la hipercoagulabilidad; dado lo costoso de estos estudios, no se han ampliado a todos los pacientes afectados de ETV. A pesar de haber sido un poco más permisivos con la edad (se han realizado los estudios de hipercoagulabilidad a todos los menores de 55 años) somos conscientes de partir de una población preseleccionada y advertimos al lector que nuestros resultados deben ser considerados bajo este sesgo.

El objetivo de este trabajo es investigar si la edad, el sexo o los factores desencadenantes de ETV se asocian de forma significativa al resultado de los estudios sobre estado de hipercoagulabilidad patológica en ciertos pacientes afectados de ETV.

Material y métodos

Pacientes

Todos los pacientes fueron diagnosticados de ETV, en su mayoría TEP y/o TVP de miembros inferiores.

El diagnóstico de TVP se realizó por eco-Doppler de miembros inferiores¹ o por flebografía de contraste².

El diagnóstico de TEP fue realizado mediante gammagrafía de perfusión pulmonar siguiendo los criterios de interpretación de PIOPED3 o mediante arteriografía pulmonar⁴.

Los criterios para diagnosticar TEP fueron gammagrafía de alta probabilidad con clínica compatible o gammagrafía de baja o mediana probabilidad con clínica compatible y con ecografía o flebografía de miembros inferiores diagnósticas de TVP o arteriografía pulmonar positiva.

Se practicó estudio de hipercoagulabilidad a los menores de 55 años, a los que el factor desencadenante de la ETV fue desconocido o a aquellos con historia familiar y/o personal previa de ETV.

Consideramos los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo y factores desencadenantes de la ETV, que categorizamos en: *a*) coyunturales o transitorios, como intervenciones quirúrgicas, traumatismos o inmovilización por causa médica limitada en el tiempo; *b*) permanentes (parálisis de miembros inferiores o sedentarismo), y *c*) desconocidos.

Métodos

Se realizaron las siguientes determinaciones: concentraciones de proteína C y S, determinación de antitrombina III, anti-

coagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y resistencia a la proteína C.

Para la determinación de la proteína C se utilizaron técnicas cromogénica y coagulométrica como métodos funcionales, así como técnicas inmunológicas (ELISA) para la valoración antigénica. En la proteína S, se halló su valor funcional por coagulometría y su valor antigénico por ELISA. Se utilizó un sustrato cromogénico para la determinación de la función y determinación antigénica por inmunoelectroforesis para la cuantificación en la determinación de antitrombina III y PAI-1. El método coagulométrico se utilizó en la determinación de la proteína C activada y de la resistencia a ésta. En cuanto a la determinación del anticoagulante lúpico, el test de Exner y Roussel se realizaron por métodos coagulativos, y las cardiolipinas por ELISA.

El estudio de hipercoagulabilidad se llevó a cabo a los 3 meses aproximadamente tras el episodio agudo trombótico y fue repetido en los casos patológicos para confirmar el diagnóstico. Para la extracción de sangre requeríamos que aquellos pacientes tratados con anticoagulantes orales suspendieran el tratamiento durante al menos 21 días y durante este período eran tratados con heparina de bajo peso molecular.

Se introdujeron los resultados en la base de datos EpiInfo versión 6.0. El test aplicado para la comparación de dos variables cualitativas independientes fue el de la χ^2 . El test de Fisher se usó para los valores esperados por debajo de 5 en la tabla de contingencia.

Resultados

Desde abril del 1993 hasta julio del 1996 hemos seguido en nuestra consulta externa a 297 pacientes diagnosticados de ETV. El 87% de los pacientes habían padecido TEP y habían sido diagnosticados por arteriografía positiva o por gammagrafía de alta o intermedia probabilidad con flebografía o eco-Doppler de miembros inferiores positiva, el resto de los pacientes habían sufrido TVP de miembros inferiores, sin síntomas de tromboembolismo de pulmón, diagnosticados por eco-Doppler o flebografía.

La edad media de los 297 pacientes fue de 59,6 años, el 48% fueron mujeres y el 52% varones. Los factores coyunturales estuvieron presentes en el 52,8% del global de pacientes, en el 34,1% no se identificaron factores desencadenantes y en un 13% se apreciaron factores persistentes.

De los 297 pacientes, se realizó estudio de hipercoagulabilidad a 187 (63%) atendiendo a los criterios, *a priori* adoptados, explicados en el apartado de "Material y métodos", de los que 86 (46%) fueron normales y 101 (54%) patológicos. Los resultados en cuanto a edad y sexo están resumidos en la tabla I.

Los resultados obtenidos de los estudios que resultaron patológicos se exponen en la tabla II. En la tabla III se expresa la edad media de cada una de las alteraciones encontradas en el estudio de hipercoagulabilidad.

Clasificamos a los pacientes, atendiendo a los factores desencadenantes de ETV, en factores coyunturales, desconocidos o persistentes, definidos en el anterior apartado. En la tabla IV se expresan los resultados del estudio de hipercoagulabilidad (normal o patológico) en las distintas categorías de los factores desencadenantes. No se encontró ninguna relación significativa entre

TABLA I
Edad y sexo

	Resultados normales	Resultados patológicos	χ^2
Edad* (años)	53,71 ± 16,72	54,71 ± 16,08	NS
Sexo			
Varones	46	51	NS
Mujeres	38	50	NS
Total	86	101	

*Media ± DE; NS: no significativo.

TABLA II
Resultados patológicos

Alteraciones	N (%)
Anticuerpo lúpico	27 (26,7)
Déficit de proteína C	4 (3,9)
Anticuerpo anticardiolipina	2 (1,9)
Déficit de proteína S	17 (16,8)
Resistencia activada a la proteína C	3 (2,9)
Aumento de PAI-I	48 (47,5)
Total	101

TABLA III
Edad media de los pacientes con estudio de hipercoagulabilidad patológico

Alteraciones	Edad media
Anticuerpo lúpico	58
Déficit de proteína C	33
Déficit de proteína C y aumento de PAI-I	57
Anticuerpo anticardiolipina	52
Déficit de proteína S	45
Déficit de proteína S y aumento de PAI-I	58
Resistencia activada a la proteína C	50
Aumento de PAI-I	56

TABLA IV
Factores desencadenantes de ETV y resultados del estudio de hipercoagulabilidad

Factores desencadenantes	Resultados normales (%)	Resultados patológicos (%)	χ^2
Coyunturales	50 (58,1)	50 (49,5)	NS
Desconocido	31 (36)	42 (41,6)	NS
Persistentes	5 (5,8)	9 (8,9)	NS

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; NS: no significativo.

edad, sexo o factores desencadenantes con los resultados del estudio de hipercoagulabilidad realizado en el seguimiento.

Discusión

Los avances en la identificación bioquímica de sustancias que participan en el complicado esquema de la coagulación-fibrinólisis nos han permitido justificar cuadros trombóticos antes inexplicados. Al parecer, un mínimo de un 30% de los casos de ETV recurrente pueden ser debidos a causas hereditarias subyacentes⁵.

Las proteínas que intervienen en la coagulación sanguínea se podrían dividir en tres tipos. Las primeras serían factores procoagulantes que por vía intrínseca o extrínseca intervienen en la formación trombótica; las segundas serían las proteínas anticoagulantes naturales, que justamente previenen dicha formación; las terceras formarían parte del denominado sistema fibrinolítico que disuelve los trombos una vez formados. Las deficiencias conocidas en las proteínas anticoagulantes son: la de la antitrombina III (ATIII), la proteína C y la proteína S. La más reciente anomalía predisponente a la trombosis afecta al factor V de Leyden. El factor desempeña un papel como factor de la coagulación y en los mecanismos de actuación de la proteína S y C.

El déficit de ATIII es el primero identificado como causante de trombosis recurrentes venosas y arteriales. Varios estudios han demostrado que valores inferiores al 50% de ATIII están presentes en aproximadamente de 1/2.000 a 1/5.000 individuos^{6,7}, aunque la mayoría de estos déficit no comporten el desarrollo de trombosis venosas. Se estima en un 2% la frecuencia del déficit de ATIII entre los pacientes con trombosis recurrentes⁸. En nuestra serie no encontramos ningún déficit de ATIII, aunque posteriormente hemos tenido 2 casos con este defecto.

La proteína C es una proteína plasmática dependiente de la vitamina K. Actúa como anticoagulante en la cascada de la coagulación, influyendo en los factores V y VIII. La mayoría de los individuos con déficit son heterocigotos con concentraciones de proteína C entre un 50-65% con respecto a la población normal.

La frecuencia de esta anomalía es relativamente alta y podría estar presente en uno de cada 250 individuos de la población normal. Representa cerca de un 4% de los pacientes con trombosis recurrentes⁸. Nosotros encontramos un 3,9% de pacientes con déficit de proteína C, resultados en concordancia absoluta con la bibliografía consultada.

La proteína S es otra proteína anticoagulante plasmática dependiente de la vitamina K y actúa como cofactor en los efectos anticoagulantes de la activación de la proteína C. La frecuencia de este tipo de déficit entre los pacientes con ETV recurrentes es similar a la del déficit de proteína C (Kolodziej y Comp publican un 5%)⁸. Sin embargo, nosotros hemos encontrado una frecuencia bastante superior, de un 16,8%. Creemos que puede haber por lo menos dos razones que expliquen esta diferencia en las frecuencias; la primera es que, sin duda, la población que hemos estudiado debe de tener características diferentes a la estudiada tradicionalmente con estos tipos de test. Nuestras indicaciones para la realización del estudio de hipercoagulabilidad han comprendido a casi todos los individuos menores de 55 años seguidos en nuestras consultas, sin necesitar de otra condición añadida, como recurrencia o factor etiológico desconocido. Desconocemos la frecuencia de déficit de proteína S en la población general, pero la ampliación de la realización de esta determinación podría alterar el porcentaje final.

La segunda razón es debida al método que hemos adoptado, que proporciona resultados positivos de défi-

cit de proteína S en caso de resistencia a la proteína C activada (RPCA). En nuestro hospital la introducción de la determinación de la RPCA ha sido la más tardía, debido lógicamente a que éste ha sido el defecto más reciente descrito. Esta serie fue estudiada en un período en el que aún no formaba parte de la batería de pruebas de realización sistemática, razón por la que nuestra frecuencia es tan baja (3%). La RPCA es la última incorporación a este tipo de análisis y ha constituido un verdadero impacto al constatar la frecuencia más alta de estas anomalías entre un 20 a un 30% de los pacientes con ETV recurrentes⁸.

Existen anticuerpos contra fosfolípidos en el plasma de algunos pacientes con historia de trombosis. Hay dos tipos diferentes: anticoagulante lúpico y anticardiolipinas. Nosotros encontramos un 2% de anticuerpos anticardiolipinas y un 26,7% de anticoagulante lúpico. El elevado porcentaje de anticoagulante lúpico en nuestros enfermos fue un resultado sorprendente y del que no encontramos una clara justificación: no creemos que en los enfermos de nuestra serie la prevalencia de enfermedades reumatológicas fuera especialmente elevada, aunque es un dato que no recogimos de manera sistemática. Tampoco tenemos datos acerca de la medicación que tomaban los pacientes, aunque se sabe que ciertos fármacos afectan los tests diagnósticos. Hay una amplia discusión acerca del significado clínico de la existencia de estos anticuerpos y el riesgo trombótico^{9,10}.

Quizás sea éste uno de los retos clínicos más interesantes de este capítulo, aunque por el momento se necesitaría un estudio prospectivo longitudinal que determinara si el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas desempeñan un papel en la trombogénesis o son un epifenómeno de las complicaciones trombóticas.

Afectando al sistema fibrinolítico se encuentra la determinación de PAI-1. Se ha descrito una sustancia inhibidora de la activación del plasminógeno (PAI-1) que por su unión al activador del plasminógeno circulante (t-PA) tiene un papel importante en el estado fibrinolítico¹¹. Una relación clara causa-efecto de su aumento con la ETV recurrente o inexplicada por otros motivos no se ha podido establecer. Existen descripciones de casos de TVP y TEP con PAI-1 elevados en conjunción con bajos niveles de actividad endógena de t-PA^{12,13}. Taberero et al encuentran desde un 15 a un 30% de PAI-1 elevados en pacientes con trombosis venosas¹⁴. Otro trabajo prospectivo de cohortes, aunque con un escaso número de pacientes, indica que el estado fibrinolítico basal medido por el PAI-1 y t-PA no predice el riesgo trombótico¹⁵.

Nosotros hemos encontrado que un 47,5% de los trastornos en los estudios de hipercoagulabilidad, en pacientes con ETV, son debidos a aumento del PAI-1. Este aumento era repetido al menos en dos ocasiones para verificar que no se trataba de un estado transitorio. Se ha descrito un aumento de PAI-1 en pacientes con riesgo vascular para trombosis coronaria y su determinación está sujeta a variaciones circadianas¹⁶. Incluso se considera como un reactante de fase aguda¹⁷.

El elevado porcentaje de nuestra serie en la determinación del PAI-1 podría estar relacionado con otros factores no recogidos como, por ejemplo, el número de pacientes hipercolesterolémicos o el número elevado de pacientes con síndrome posflebítico crónico, que supone un estado de inflamación crónica y potencialmente podría ser una razón de PAI-1 elevado.

En un 54% de los pacientes en los que se realizó la investigación sobre hipercoagulabilidad patológica fueron positivos; si nos referimos al total de pacientes con ETV en ese período (297 pacientes) el resultado de hipercoagulabilidad patológica fue de 34%. Si suprimimos los resultados de PAI-1 elevado, ya que su significado no está muy claro como inductor de trombosis, serían un 17%. Desgraciadamente, no sólo existe en nuestra serie una preselección inicial, sino que la no realización sistemática de factor V Leyden a todos los pacientes redonda en una prevalencia falsamente baja de la presencia de hipercoagulabilidad patológica.

Hemos intentado hallar algún factor que pudiera estar sujeto a un resultado patológico de hipercoagulabilidad dentro de la historia clínica del paciente. Esta inquietud partió de la observación del porcentaje de resultados normales, un 46%, cerca de la mitad de los pacientes en los que, inicialmente, se había sospechado este problema. No hemos encontrado ninguna diferencia en cuanto a edad, sexo o factores precipitantes de ETV, que dividimos en coyunturales, permanentes o desconocidos. Sin embargo, establecemos una conclusión importante: no atender solamente a los factores desencadenantes de ETV para asentar la indicación del estudio de hipercoagulabilidad. En muchas ocasiones se producen acontecimientos trombóticos en pacientes que han sufrido traumatismos o intervenciones quirúrgicas, e identificamos éstos como factores desencadenantes coyunturales con implicaciones terapéuticas en cuanto a un acortamiento de la duración de la anticoagulación en estos casos¹⁸. Respecto a los factores coyunturales, hemos demostrado que en la mitad de nuestros pacientes existía un estudio patológico "soterrado" de hipercoagulabilidad, que puede modificar la actitud terapéutica en el paciente y en sus familiares. Esta idea está en consonancia con la sugerencia de García de Tena, De Miguel Díez y Serrano Iglesias de establecer pruebas de cribado para la detección de estados de hipercoagulabilidad ante situaciones de riesgo para fenómenos trombóticos. La otra cara de la moneda es que, indudablemente, estos estudios resultan caros, pero habría que realizar estudios coste/eficacia de esta medida sopesando no sólo los gastos económicos, sino la repercusión sobre la mortalidad y la morbilidad.

Nuestro trabajo presenta una limitación importante para la búsqueda de marcadores predictivos de estados de hipercoagulabilidad patológica, y es que partimos de una población sesgada por una primera selección de pacientes, aunque hayamos ampliado los criterios de selección a casi todos los pacientes jóvenes.

El futuro decidirá si los trabajos que comprendan estudios de hipercoagulabilidad en todos los pacientes afectados de TVP y/o TEP revertirá en la modificación de actitudes terapéuticas y profilácticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strandness E. Deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. En: Strandness E, editor. Duplex scanning vascular disorders. Washington: Raven Press, 1990; 167-184.
2. Gross WS, Burney RE. Therapeutic and economic implication of emergency department evaluation for venous thrombosis. *J Am Coll Emerg Phys* 1979; 8: 110.
3. Ventilation-Perfusion Scan- PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2.755-2.759.
4. Alderson PD, Martin EC. Pulmonary embolism diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987; 164: 297-312.
5. Philip C. Congenital and acquired hypercoagulable states. En: Hull, Pineo GF, editores. Disorders of thrombosis. Filadelfia: Saunders Co., 1996: 339-347.
6. Korninger C, Lechner K, Niessner H, Gössinger H, Kundi M. Impaired fibrinolytic capacity predisposes for recurrence of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1984; 52: 127-130.
7. Pizzo SV, Fuchs HE, Doman KA, Petruska DB, Berger H. Release of tissue plasminogen activator and its fast-acting inhibitor in defective fibrinolysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 188.
8. Kolodziej M, Comp PC. Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. En: Anderson JW, editor. *Curr Opin in Hematology*. Filadelfia: Current Science, 1993; 301-307.
9. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3.685-3.691.
10. Wilson WA, Gharavi AE. Hughes syndrome: perspectives on thrombosis and antiphospholipid antibody. *Am J Med* 1996; 101: 574-575.
11. Sprengers DE, Kluff C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 381-387.
12. Latham B, Kufoy EA, Barret O, Gonzalez MF. Deficient tissue plasminogen activator release and normal tissue plasminogen activator inhibitors. *Am J Med* 1990; 88: 199-200.
13. Engesser L, Brommer EJP, Kluff C, Briet E. Elevated plasminogen activator inhibitor (PAI): a cause of thrombophilia? *Thromb Haemost* 1989; 62: 673-680.
14. Taberner M, Estelles A, Vicente V, Alberca I, Aznar J. Incidence of increased plasminogen activator inhibitor in patients with deep thrombosis venous and/or pulmonary embolism. *Thromb Res* 1989; 56: 565-570.
15. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Shen C, Newcomer LM et al. Baseline fibrinolytic state and the risk of future venous thrombosis. *Circulation* 1992; 85: 1.822-1.827.
16. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, DeBart ACW, Aber VR et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988; 62: 635-637.
17. Kluff C, Verheijen JH, Jie AFH, Rijken DC, Preston FE, Sue-Ling HM et al. The postoperative fibrinolytic shut-down: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast acting inhibitor of tissue type plasminogen activator after trauma. *Scan J Clin Lab Invest* 1985; 45: 605-610.
18. Shulman S, Rhedin AS, Lindmarker P. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.661-1.669.