

# THROMBOSIS

## M E D I C I N E

Número 21 - 2024

Revisión

### Trombofilia y enfermedad tromboembólica venosa

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana  
Dr. A. Javier Trujillo Santos

sanofi



### **Dr. Ramón Lecumberri Villamediana**

Licenciado (1997) y Doctor (2003) en Medicina, Universidad de Navarra. Especialista en Hematología y Hemoterapia (1998-2002). Clínica Universidad de Navarra. Posición actual: Co-Director Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra. Profesor Titular (acreditado por ANECA) de la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra. Autor de 40 capítulos de libros y 100 artículos en revistas científicas internacionales. Investigador principal en numerosos proyectos de investigación con financiación tanto pública como privada. Director de 4 tesis doctorales. Secretario de la junta directiva de la Sociedad del Norte de Hematología y Hemoterapia (2008-2013) y Vocal de la junta directiva de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) (2012-2016). Vocal de la junta directiva de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2019-2023).



### **Dr. A. Javier Trujillo Santos**

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales y ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Forma parte del personal docente e investigador de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y es profesor en los grados de Medicina y Odontología, así como en algunos másteres universitarios relacionados, habiendo dirigido varias tesis doctorales (fundamentalmente relacionadas con el tromboembolismo venoso), trabajos de fin de grado y de fin de máster y ha formado parte de tribunales de valoración de tesis y de dichos trabajos. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Murciana de Medicina Interna (SOMIMUR) en calidad de vicepresidente.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-19264-47-3

DL B 10508-2017

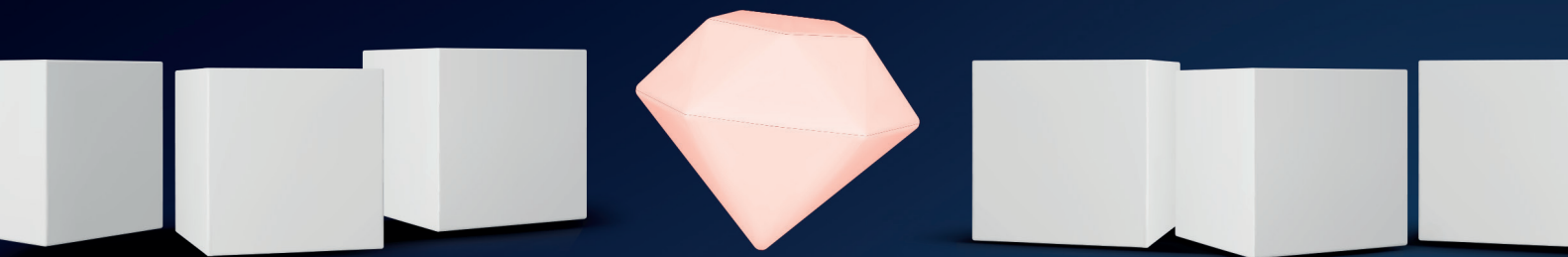
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

# Solo Clexane<sup>®</sup> es Clexane<sup>®</sup>

+ Evidencia + Experiencia + Confianza

Solo Clexane<sup>®</sup> es tu aliado original con  
mayor evidencia y al mejor precio<sup>1,2</sup>



1. PubMed.gov [Base de datos en línea]: NIH National Library of Medicine. Disponible en [última consulta octubre 2023]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> 2. Ministerio de Sanidad. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensable a través de oficinas de farmacia) 2023. [Último acceso noviembre 2023]: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do?metodo=buscarProductos>

\*Comparado con otras HBPM marcas originales

**PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** CLEXANE<sup>®</sup> 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671993.0): PVP: 3,68 €, PVP IVA: 3,82 €; 10 jeringas (CN 671972.5): PVP: 18,42 €, PVP IVA: 19,15 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639484.7): PVP: 60,77 €, PVP IVA: 63,20 €. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671996.1): PVP: 7,37 €, PVP IVA: 7,66 €; 10 jeringas (CN 671975.6): PVP: 36,82 €, PVP IVA: 38,29 €; 30 jeringas (CN 671995.4): PVP: 110,48 €, PVP IVA: 114,90 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639492.2): PVP: 121,53 €, PVP IVA: 126,39 €. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671976.3): PVP: 10,55 €, PVP IVA: 10,97 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671997.8): PVP: 52,75 €, PVP IVA: 54,86 €; 30 jeringas (CN 672593.1): PVP: 151,33 €, PVP IVA: 157,38 €. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671977.0): PVP: 11,03 €, PVP IVA: 11,47 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671998.5): PVP: 55,16 €, PVP IVA: 57,37 €; 30 jeringas (CN 675294.4): PVP: 156,15 €, PVP IVA: 162,40 €. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671978.7): PVP: 13,79 €, PVP IVA: 14,35 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671999.2): PVP: 68,94 €, PVP IVA: 71,70 €; 30 jeringas (CN 675195.4): PVP: 183,71 €, PVP IVA: 191,06 €. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671979.4): PVP: 82,74 €, PVP IVA: 86,05 €; 30 jeringas (CN 675296.8): PVP: 211,27 €, PVP IVA 219,72 €. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671980.0): PVP: 103,42 €, PVP IVA: 107,56 €; 30 jeringas (CN 675297.5): PVP: 257,61 €, PVP IVA: 267,91 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Aportación reducida. En el caso de la indicación tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, financiado para CLEXANE<sup>®</sup> 10.000 UI (100 mg)/1 ml, CLEXANE<sup>®</sup> 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml y CLEXANE<sup>®</sup> 15.000 UI (150 mg)/1 ml.  
**Fecha de revisión del texto:** Febrero 2022

Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento:

CLEXANE<sup>®</sup> 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 10.000 UI (100 mg)/1 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml ; CLEXANE<sup>®</sup> 15.000 UI (150 mg)/1 ml

sanofi

CLEXANE<sup>®</sup>  
enoxaparina

# THROMBOSIS

## M E D I C I N E

Número 21 - 2024

Monografías coordinadas por:

**Dr. Antoni Riera-Mestre**

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia.*

Revisión

### **Trombofilia y enfermedad tromboembólica venosa**

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana, Dr. A. Javier Trujillo Santos

## Índice

---

Resumen.....	5
Introducción y concepto.....	6
Trombofilia hereditaria.....	6
Trombofilia adquirida.....	12
Indicaciones de los estudios de trombofilia .....	13
Conclusiones y perspectivas de futuro.....	18
Puntos clave .....	19
Bibliografía .....	20

# Trombofilia y enfermedad tromboembólica venosa

**Dr. Ramón Lecumberri Villamediana**

*Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Murcia.*

---

Correspondencia:

**Ramón Lecumberri Villamediana**

E-mail: rlecumber@unav.es

**A. Javier Trujillo Santos**

E-mail: javier.trujillosantos@gmail.com

## Resumen

Por trombofilia se entiende un trastorno de la hemostasia, genético o adquirido, que predispone a desarrollar episodios tromboembólicos. Estos factores trombofílicos explican aproximadamente la mitad de los episodios de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) no provocados, y su determinación debe quedar restringida a aquellas situaciones en las que, en virtud de un resultado positivo de la misma, pueda modificarse la duración y/o intensidad del tratamiento anticoagulante en un paciente con una ETV o una actitud terapéutica o profiláctica en un familiar de primer grado. No existen ensayos clínicos en los que se haya evaluado la eficacia de una modificación del tratamiento anticoagulante en virtud del resultado del estudio de trombofilia. Actualmente, las recomendaciones de realización e interpretación de los estudios de trombofilia están aún sujetas a debate y no son aceptadas de forma uniforme por todos los autores y sociedades.

## Introducción y concepto

La ETV es un trastorno complejo de carácter multifactorial. En su patogenia, las interacciones gen-gen y gen-ambiente desempeñan un papel fundamental. Se estima que hasta un 60% de la variación de la susceptibilidad a la trombosis venosa (heredabilidad) es atribuible a factores genéticos<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, en cerca de la mitad de los casos, no se llega a identificar un factor causal evidente, lo que se define como ETV no provocada. En general, el tratamiento inicial de un episodio de ETV no varía en función del carácter provocado o no provocado, pero sí existen diferencias en cuanto a la duración recomendada de la terapia anticoagulante (limitada a 3-6 meses frente a indefinida), como consecuencia del distinto riesgo de recurrencia en caso de suspensión de la anticoagulación.

El término trombofilia se emplea para describir un desorden en la hemostasia, de origen genético o adquirido, que condiciona una predisposición para desarrollar episodios tromboembólicos. La realización de estudios complementarios dirigidos a la búsqueda de una trombofilia en pacientes con ETV es controvertida. Un resultado positivo podría aportar una explicación sobre el origen del episodio trombótico, pero en muchos casos no implicará cambios relevantes en el manejo. Su realización podría tener repercusiones psicológicas para los pacientes, además de implicar un coste económico.

A continuación, se revisarán las ventajas e inconvenientes de la realización de estos estudios, así

como sus posibles indicaciones actuales y qué pruebas deberían incluir.

## Trombofilia hereditaria

Hasta la fecha, solo unas pocas alteraciones han demostrado consistentemente un impacto relevante en el riesgo de ETV. El conjunto de estas alteraciones solo justifica una pequeña parte de la “heredabilidad” de esta patología. La aplicación de herramientas de secuenciación masiva, por ahora, no ha permitido identificar de forma consistente nuevas alteraciones con impacto clínico relevante.

Hasta el 30-40% de los casos con ETV diagnosticados en urgencias presentan alguna alteración genética que incrementa el riesgo trombótico (Tabla 1)<sup>3</sup>. Clásicamente, la trombofilia hereditaria se caracteriza por la aparición de trombosis en edades tempranas, historia familiar de trombosis y una mayor frecuencia de afectación de territorios venosos atípicos (por ejemplo, venas esplánicas o senos venosos cerebrales) (Tabla 2). No obstante, al igual que en el paciente sin trombofilia, las localizaciones más frecuentes son la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores y la embolia de pulmón.

Antes de describir las principales trombofilias hereditarias, es conveniente tener presente que:

- El hecho de que el 30-40% de los casos con trombosis venosa tengan alguna alteración genética protrombótica no excluye que aquellos pacientes

**Tabla 1. Incidencia y riesgo trombótico asociado con las principales trombofilias hereditarias.**

	Población general	Pacientes con primer episodio de ETV	Riesgo anual de ETV en sujetos asintomáticos
Sin defecto conocido	85%	65%	0,01%
Deficiencia de AT	0,01%	0,5-2%	1,7%
Deficiencia de PC	0,2-0,5%	2-3%	0,7%
Deficiencia de PS	0,2-0,5%	2-3%	0,8%
FV Leiden heterocigoto	4%	10-20%	0,1-0,2%
PT heterocigoto	2-3%	6-10%	0,1%
FV Leiden homocigoto	0,1%	1%	0,8%
FV Leiden/PT heterocigoto compuesto	0,1%	2%	0,4%

AT: antitrombina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FV: factor V; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina 20210A.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2. Características clínicas de la trombofilia hereditaria.**

- Trombosis en territorio venoso, en ocasiones en localizaciones atípicas (mesentérica, senos venosos cerebrales, etc.).
- Primer episodio en edad joven (<40-50 años).
- En mujeres, especial asociación con tratamiento hormonal o con el embarazo.
- Trombosis de repetición.
- Historia familiar de trombosis (con patrón de herencia autosómica dominante).
- *Purpura fulminans* del recién nacido (deficiencia de proteína C o proteína S).
- Necrosis cutánea asociada a antivitamina K (deficiencia de proteína C o proteína S).

negativos para estas determinaciones no tengan algunos factores de riesgo genético aún no identificados.

- La identificación de una alteración genética no siempre explica por sí sola el desarrollo de la trombosis. Un mismo defecto trombofílico puede tener diferente penetrancia clínica. Además, la identificación de una alteración trombofílica en un paciente no descarta que pueda tener otra. De hecho, la combinación de defectos incrementa el riesgo trombótico.
- Algunas situaciones clínicas pueden ocasionar descensos transitorios de proteínas relacionadas con el riesgo trombótico (por ejemplo, un déficit de antitrombina [AT] puede estar ocasionado por el tratamiento con L-asparaginasa). Para considerar un defecto como congénito, este debe ser permanente y, habitualmente, afectar también a otros miembros de la familia; los casos debidos a mutación espontánea son infrecuentes.
- En general, el riesgo relativo de un evento recurrente conferido por una alteración trombofílica es menor que el de un primer episodio de ETV.

## Deficiencia de anticoagulantes naturales

Los primeros defectos identificados fueron: deficiencia de AT en 1965 y deficiencia de proteína C (PC) o de proteína S (PS) en la década de los 80. En general, se producen por mutaciones puntuales que habitualmente

afectan a un solo alelo (menos frecuentemente, deleciones o inserciones).

Se diferencian dos tipos de deficiencias:

- **Tipo I:** con disminución/ausencia de la proteína en plasma, debido a que el alelo mutado no se traduce o la proteína mutada no se secreta.
- **Tipo II:** con niveles plasmáticos relativamente conservados de una proteína mutada con menor o nula actividad funcional.

Estas deficiencias se asocian en general con un elevado riesgo trombótico. Las causas de la letalidad embrionaria y la *purpura fulminans* del recién nacido son la ausencia completa de AT y de PC y PS, respectivamente. Esto motiva que sean las alteraciones cuya identificación tiene mayor repercusión de cara a la prevención primaria o secundaria de la ETV (Tabla 3)<sup>4,5</sup>.

Por otra parte, tanto la PC como la PS son proteínas vitamina K dependientes. En pacientes con deficiencia de alguna de ellas, al iniciar un tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, puede desencadenarse un cuadro de necrosis cutánea, debido a un descenso acusado inicial de estas proteínas que favorece la formación de fibrina en los pequeños vasos de la piel. Para evitar esta complicación, en los pacientes con deficiencia conocida de PC o PS, es imprescindible asegurar una correcta anticoagulación con heparina antes del inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, siempre con dosis iniciales bajas. El solapamiento de ambos tratamientos debe ser prolongado.

## Deficiencia de antitrombina

La AT es una serpina que inhibe a las principales proteasas de serina de la coagulación, especialmente la trombina y el factor X activado (FXa), aunque también al FIXa, FXIa y FXIIa. Su actividad se ve potenciada en presencia de glicosaminoglicanos, lo que constituye la base del mecanismo anticoagulante de las heparinas, tanto no fraccionada como de bajo peso molecular.

El diagnóstico inicial de deficiencia de AT se lleva a cabo empleando pruebas funcionales basadas en la actividad anti-Xa o anti-IIa. En caso de alteración, en la prueba funcional, se continúa el estudio determinando los niveles antigénicos de AT y su afinidad por heparina. En un tercer paso, el diagnóstico genético es interesante, ya que puede aportar información relevante sobre el mecanismo responsable de la deficiencia, con potencial valor pronóstico<sup>6</sup>.

**Tabla 3. Utilidad clínica del diagnóstico de alteraciones trombofílicas.**

Efecto de la tromboprofilaxis en situaciones de riesgo a portadores asintomáticos de deficiencia de anticoagulantes naturales sobre el desarrollo de un primer episodio trombótico				
	Trombofilia	Cociente de riesgo (IC 95%)	p	Utilidad clínica
ETV no provocada	Sin deficiencia	1,0 (referencia)		La identificación de sujetos con deficiencia de anticoagulantes y posterior tromboprofilaxis en situaciones de riesgo reduce la ETV provocada, pero no afecta al riesgo de ETV espontánea.
	Cualquier deficiencia	22,3 (2,9-172,7)	0,003	
	Deficiencia de AT	42,7 (5,2-350,7)	<0,001	
	Deficiencia de PC	4,4 (0,3-71,7)	0,29	
	Deficiencia de PS	25,5 (2,9-221,3)	0,003	
ETV provocada	Sin deficiencia	1,0 (referencia)		
	Cualquier deficiencia	2,8 (0,9-8,6)	0,08	
	Deficiencia de AT	2,5 (0,5-12,9)	0,28	
	Deficiencia de PC	3,6 (0,9-13,8)	0,06	
	Deficiencia de PS	2,0 (0,4-10,7)	0,40	

AT: antitrombina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC: intervalo de confianza; PC: proteína C; PS: proteína S.

Adaptado de: Mahmoodi *et al.*<sup>4</sup> y Lijfering *et al.*<sup>5</sup>.

La deficiencia de AT tipo I, cuantitativa, se asocia con elevado riesgo trombótico, mientras que la deficiencia tipo II, cualitativa, presenta mayor heterogeneidad clínica.

Entre las deficiencias tipo II, se pueden diferenciar tres subgrupos:

- Defectos del sitio reactivo: causadas por mutaciones que afectan directamente al centro reactivo de la molécula e interfieren o anulan la capacidad anti-coagulante de la AT. Presentan gran heterogeneidad clínica, desde moderados como la AT Cambridge II (Ala384Ser) a muy severos como la AT London (del Arg393).
- Defectos del sitio de unión a heparina: reducen la afinidad por heparina y, por tanto, la activación de la AT por glicosaminoglicanos. Generalmente son las que menor riesgo trombótico asocian.
- Defectos pleiotrópicos: la mutación genera variantes con afinidad por heparina y mecanismo inhibitorio afectados. Suelen ser graves desde un punto de vista clínico.

Aunque el aumento del riesgo trombótico asociado a la deficiencia de AT es alto (multiplicado por 10-50 veces), la muy baja prevalencia en la población general (0,02%) explica que sean pocos los pacientes con ETV que presentan esta trombofilia hereditaria (0,5-2%) (Tablas 1 y 3). Sin embargo, la elevada tasa de recurrencia en portadores y las ventajas clínicas de su diagnóstico justificaría su estudio tanto en pacientes con trombosis venosa como en los familiares de portadores (Tabla 3)<sup>8</sup>.

Muy recientemente, el grupo de la Universidad de Murcia ha descrito el fenómeno de deficiencia de AT congénita transitoria, en el que determinadas alteraciones genéticas podrían favorecer un descenso puntual de los niveles funcionales de AT en el contexto de determinadas circunstancias externas (por ejemplo, episodios febriles)<sup>9</sup>.

### Deficiencia de proteína C

La PC es activada por la trombina en presencia de trombomodulina. La PC activada (PCa) ejerce su función anticoagulante inactivando los factores Va y VIIIa.

El diagnóstico de una deficiencia de PC se realiza inicialmente mediante determinaciones funcionales (por métodos coagulativos o cromogénicos) y antigénicas, que permiten identificar los dos tipos de deficiencia de PC: tipo I (cuantitativa), que es el más común, o tipo II (cualitativa). El estudio genético también es relativamente sencillo de realizar, pero existen menos datos sobre su utilidad clínica. Recientemente, el grupo de trabajo de patología trombótica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) ha realizado un estudio en profundidad a 109 pacientes y 342 familiares asintomáticos con deficiencia de PC. El estudio muestra la gran heterogeneidad genética de dicha deficiencia, aportando información de utilidad para el consejo genético<sup>10</sup>.

Como sucede con la deficiencia de AT, la prevalencia de la deficiencia de PC en la población general es baja (0,2-0,4%), mientras que en pacientes con ETV está entre el 2,5-6% (Tablas 1 y 3). De nuevo, el aumento del riesgo



relativo de trombosis es alto (10-15 veces) y aumenta con la edad (Figura 1). Finalmente, la tasa de recurrencia en pacientes con deficiencia de PC es también elevada. Todos estos datos y las ventajas clínicas de su diagnóstico apoyarían su estudio, tanto en pacientes con ETV como en familiares asintomáticos<sup>11</sup>.

### Deficiencia de proteína S

La PS participa como cofactor de la PCa. Aproximadamente, el 60-80% de la PS en plasma circula formando un complejo con una proteína reguladora del complemento (C4b-BP). Solo la fracción libre de PS posee actividad anticoagulante.

Empleando sistemas de cuantificación de niveles antigénicos totales y libres de PS, así como pruebas funcionales que evalúan la actividad de la PS como cofactor de la PCa, se pueden definir tres tipos de deficiencia de PS:

- **Tipo I:** niveles antigénicos de PS total y libre reducidos. Lógicamente, asocian también baja actividad funcional. Son la mayoría (dos tercios) de los casos de déficit de PS.
- **Tipo II:** niveles antigénicos (totales y libres) normales, pero baja actividad funcional como cofactor de la PCa. Es el tipo más raro.
- **Tipo III:** niveles de proteína total normales, con

“

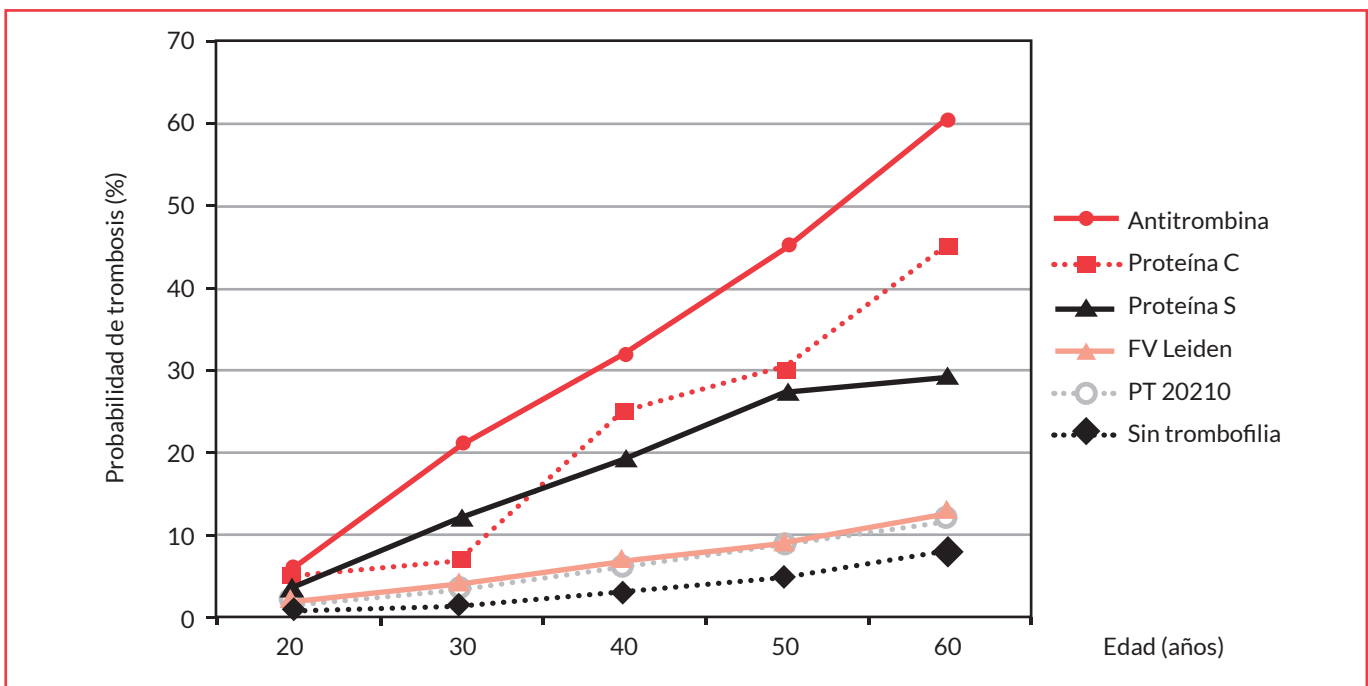
Los pacientes con trombofilia suelen tener más frecuentemente episodios de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

”

niveles de proteína libre bajos, debido al aumento de PS unida a C4b-BP. Constituyen un tercio de los casos con déficit de PS.

La prevalencia del déficit de PS en la población general se estima entre el 0,03 y el 0,13%, mientras que asciende hasta el 1-3% en pacientes con ETV. La deficiencia normalmente es heterocigota, siendo muy infrecuente la deficiencia en homocigosis. El riesgo relativo de trombosis venosa en individuos con deficiencia hereditaria de PS es de 11, con alta incidencia de recurrencias tras finalizar el tratamiento anticoagulante (Tablas 1 y 3). El análisis genético de la PS es más complejo, pues existen

Figura 1. Probabilidad de ETV en sujetos portadores de una trombofilia congénita según la edad.



dos genes homólogos para la proteína: PROS1 (responsable de la mayoría de las deficiencias de tipos I y II) y el *pseudogén* PROSP. Se han descrito más de 200 mutaciones puntuales diferentes<sup>12</sup>.

### Polimorfismos protrombóticos

En la década de los 90, se produjo una revolución en el campo de la trombofilia hereditaria, con la descripción de los polimorfismos factor V Leiden (FV Leiden) y la protrombina G20210A. Ambos son frecuentes en la población general (presentes en más del 1%), con un efecto funcional que en heterocigosis incrementa de forma moderada el riesgo trombótico.

Pese a la elevada prevalencia de estos polimorfismos en pacientes con ETV, aspecto que, junto a la sencillez relativa del diagnóstico (kits comerciales para la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), han propiciado una elevada tasa de solicitudes de estudios en los laboratorios, su trascendencia clínica es menor, y se limitaría principalmente a los defectos en homocigosis o las heterocigosis compuestas. El estudio de estos polimorfismos en otras circunstancias, como complicaciones obstétricas,

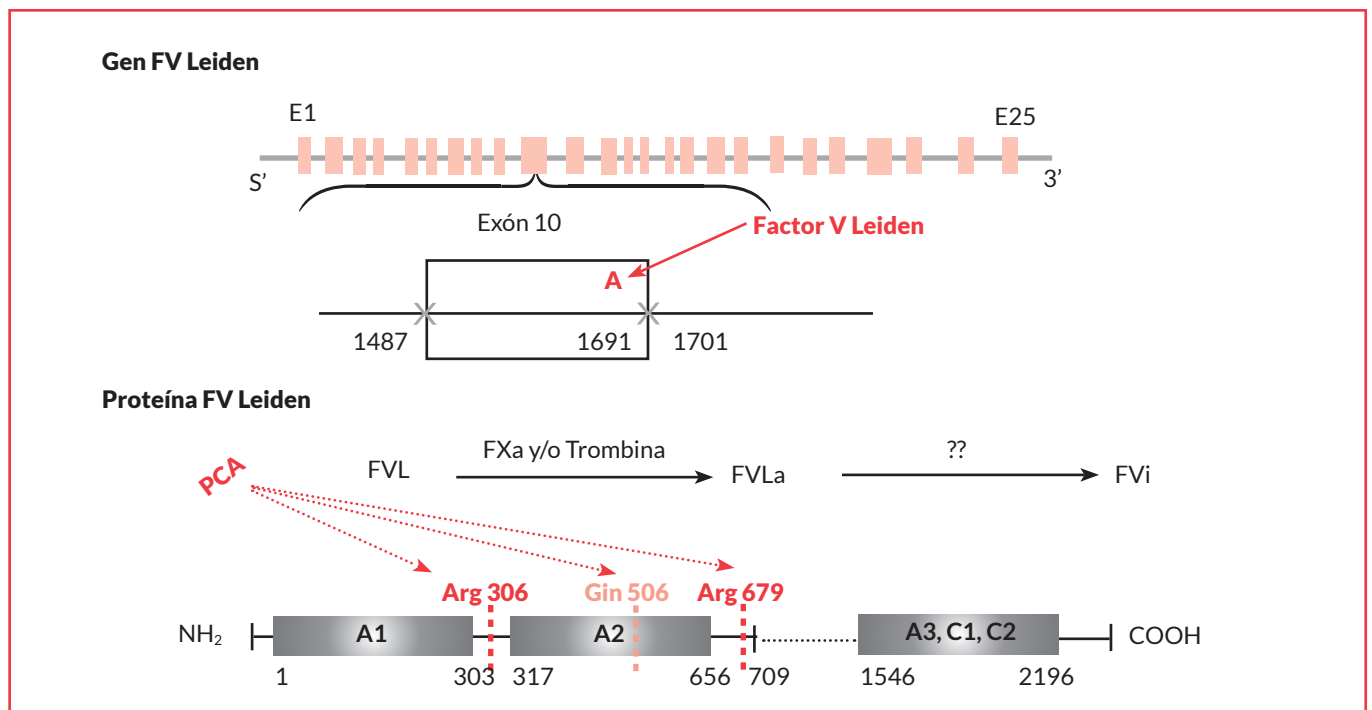
trombosis arterial o exposición a situaciones de alto riesgo trombótico, se restringe a los casos con historia personal o familiar significativa de trombosis venosa<sup>13</sup>.

### Factor V Leiden

Constituye la trombofilia hereditaria más frecuente en nuestro medio. Es el resultado de una mutación puntual que implica un cambio de aminoácido, arginina por glutámico, en el primer sitio de ruptura proteolítica del FVa por la PCa (Arg506Gln). La consecuencia funcional es un FVa más resistente a la inactivación por la PCa (Figura 2).

La prevalencia de esta alteración en la población general es alta (4-5% de la población española, y hasta el 10% en el norte de Europa) y aumenta al 15-20% en pacientes no seleccionados con trombosis venosa. Por tanto, incrementa de forma moderada el riesgo de ETV (multiplicado por 3-5 veces en heterocigotos, aunque en homocigotos, el riesgo aumenta hasta 20 veces). Pero en términos absolutos, el riesgo de desarrollar trombosis venosa en individuos portadores del FV Leiden es considerablemente inferior al descrito en las deficiencias de anticoagulantes naturales, y el riesgo de recurrencia, aunque estadísticamente significativo en las series más

Figura 2. Factor V Leiden.



FV: factor V; FXa: factor X activado.

numerosas (aumenta en torno a 1,3 veces), carece de trascendencia clínica (Tablas 1 y 3)<sup>14</sup>.

### Protrombina G20210A

Consiste en un cambio de un nucleótido en la región 3' no codificante del gen de la protrombina, que implica un ligero aumento de los niveles de esta molécula en plasma. El alelo 20210A está presente en el 3% de la población española sana, pero asciende hasta el 6-9% en los pacientes con ETV. Por tanto, el riesgo relativo de trombosis venosa en portadores es 3-4 veces mayor que en no portadores, valores que ascienden a 10-20 veces en homocigotos. El riesgo absoluto de desarrollar trombosis venosa en sujetos portadores del polimorfismo es similar al del FV Leiden, y el riesgo de recurrencia es también bajo (1,2 veces) (Tablas 1 y 3)<sup>15</sup>.

### Otras alteraciones genéticas

Existen otras alteraciones genéticas que se han implicado en el incremento de riesgo trombotico, ya sean mutaciones poco frecuentes, como, por ejemplo, las responsables de disfibrinogenemia, como polimorfismos que afectan a diferentes elementos del sistema hemostático, y muchos otros que se han descrito en estudios de genotipado masivo y cuya relevancia y aplicabilidad todavía tienen que contrastarse<sup>16,17</sup>. Merece la pena destacar dos ejemplos antagónicos:

- El grupo sanguíneo ABO, definido por una serie de polimorfismos, clara y consistentemente se asocia con el riesgo trombotico. Los que no pertenecen a los grupos O, excepto el A2, asociados con mayores niveles circulantes de FVIII y factor von Willebrand, incrementan casi dos veces el riesgo trombotico, y deberían tenerse en cuenta en los estudios de trombofilia<sup>18</sup>.
- El polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que, al estar incorporado en sistemas comerciales automatizados de trombofilia, se realizaba frecuentemente. Este polimorfismo condiciona una termolabilidad de la enzima, de forma que, a 37 °C, su actividad es un 50% menor que la de la variante normal. El alelo 677T, sobre todo en homocigosis, se asocia con mayores niveles plasmáticos de homocisteína (Tabla 4). La hiperhomocisteinemia (en la que influyen tanto factores hereditarios como adquiridos) inicialmente se asoció con un mayor riesgo trombotico, sobre todo en territorio arterial, aunque en la actualidad, esta asociación es controvertida<sup>19</sup>.

**Tabla 4. Factores que influyen en los niveles plasmáticos de homocisteína.**

<b>1. Genéticos (mutaciones)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistationina β-sintetasa.</li> <li>- MTHFR.</li> <li>- Metionina sintetasa.</li> </ul>
<b>2. Edad/sexo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada.</li> <li>- Varones.</li> <li>- Menopausia.</li> </ul>
<b>3. Nutricionales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de folato/vitamina B<sub>12</sub>.</li> <li>- Deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>.</li> <li>- Excesivo consumo de café y alcohol.</li> </ul>
<b>4. Enfermedades</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malabsorción intestinal de vitamina B<sub>12</sub>.</li> <li>- Fallo hepático.</li> <li>- Insuficiencia renal.</li> <li>- Psoriasis.</li> <li>- Neoplasias.</li> <li>- Hipotiroidismo.</li> <li>- Diabetes <i>mellitus</i>.</li> </ul>
<b>5. Farmacológicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metotrexato.</li> <li>- Estrógenos.</li> <li>- Anticonvulsiantes.</li> <li>- Metformina.</li> <li>- Antagonistas del folato.</li> <li>- Glitazonas (algunas).</li> <li>- Hipolipemiantes (fibratos, colestipol, nicotinato).</li> </ul>

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa.

Fuente: elaboración propia.

Pero el estudio del polimorfismo MTHFR-C677T no debería incluirse en los estudios de trombofilia, ya que únicamente aporta una preocupación injustificada a los pacientes. En un metaanálisis que incluye más de 11.000 pacientes con ETV y 21.000 controles, no se demostró una asociación significativa de la homocigosis MTHFR-677TT con el riesgo de trombosis<sup>20</sup>.



En los episodios de ETV de localización inusual o recurrente, es más frecuente diagnosticar una trombofilia.



### Niveles plasmáticos de factores de la coagulación

Los niveles plasmáticos elevados de algunos factores procoagulantes, sobre todo del factor VIII, podrían aumentar el riesgo de trombosis, si bien la asociación no es directa. La concentración plasmática puede estar en parte regulada por causas genéticas, pero gran parte de la variabilidad es adquirida y fluctúa en el tiempo. Además, la ausencia de evidencia acerca de un impacto en el manejo clínico de pacientes o familiares con niveles elevados de FVIII hace que, en la actualidad, no se recomiende su medición rutinaria para la evaluación del riesgo de trombosis<sup>21</sup>.

## Trombofilia adquirida

### Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es quizás la principal causa de trombofilia primaria adquirida. Este trastorno requiere cumplir al mismo tiempo criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio. Los criterios clínicos incluyen episodios trombóticos venosos o arteriales y/o abortos de repetición (Tabla 5). El criterio de laboratorio es la positividad del anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y/o anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (tanto inmunoglobulina [Ig] G como IgM), que debe ser confirmada en una segunda muestra separada al menos 12 semanas de la inicial<sup>22</sup>.

El riesgo de complicaciones trombóticas varía en función del tipo y titulación de los anticuerpos antifosfolípido (AAF), siendo claramente superior para los individuos con positividad del anticoagulante lúpico o con triple positividad. La incidencia estimada de un primer episodio trombótico, arterial o venoso, en pacientes triples positivos es del 5% por año, mientras que en sujetos con positividad de un único anticuerpo es del 1% anual.

Tabla 5. Diagnóstico del síndrome antifosfolípido.

Criterios clínicos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis en territorio arterial y/o venoso y/o en pequeños vasos.</li> <li>- Complicaciones obstétricas (muerte fetal &gt;10 semanas, nacimiento pretérmino &lt;34 semanas, 3 abortos &lt;10 semanas).</li> </ul>
Criterios de laboratorio*:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulante lúpico (<i>screening</i> [cribado] y confirmación).</li> <li>- Anticuerpos anticardiolipina.</li> <li>- Anticuerpos anti-<math>\beta</math>2-glicoproteína I.</li> </ul>

\*Confirmada en dos muestras separadas al menos 12 semanas. Se precisa cumplir al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Debido al alto riesgo de recurrencia que presentan los pacientes con SAF, se recomienda la anticoagulación a largo plazo tras un primer episodio de trombosis<sup>23</sup>.

## Hemopatías

Diferentes trastornos hematológicos incrementan el riesgo de trombosis, como las neoplasias mieloproliferativas crónicas tipo trombocitemia esencial o policitemia vera, la hemoglobinuria paroxística nocturna o la anemia falciforme. Con frecuencia, las complicaciones trombóticas acontecen en localizaciones inusuales, siendo en ocasiones la primera manifestación clínica de la enfermedad. Por este motivo, sobre todo en caso de trombosis venosas en territorio esplácnico no justificadas por otras causas, algunos expertos recomiendan la realización del estudio molecular del gen cinasa Jano 2 (JAK2) V617F. Las alteraciones de este gen, incluso sin cumplir criterios de neoplasia mieloproliferativa, se asocia con un incremento significativo del riesgo trombótico<sup>24</sup>.

## Indicaciones de los estudios de trombofilia

En un sentido amplio del término, se debería realizar una evaluación exhaustiva del estado protrombótico a

todos los pacientes con ETV, para dilucidar la etiología del episodio, estimar el riesgo de recurrencia y adoptar decisiones terapéuticas o de profilaxis. De esta forma, habría que distinguir entre evaluación clínica de una trombofilia y la realización de test específicos de laboratorio (Figura 3)<sup>25</sup>. Por lo tanto, el punto clave reside en la selección del paciente al que se va a realizar el estudio de laboratorio de trombofilia.

La sospecha de una posible predisposición genética a la ETV es mayor en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con ETV en edad temprana (<40 años).
- Pacientes <50 años con ETV no provocada o provocada por un factor de riesgo débil.
- Pacientes con ETV e historia familiar fuerte (dos generaciones).
- ETV en localizaciones inusuales.

De hecho, según datos del Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), el factor que más influye en la posibilidad de encontrar una alteración trombofílica es la edad <50 años; y también en mujeres con ETV en el contexto de embarazo/puerperio o tratamiento con estrógenos<sup>26</sup>.

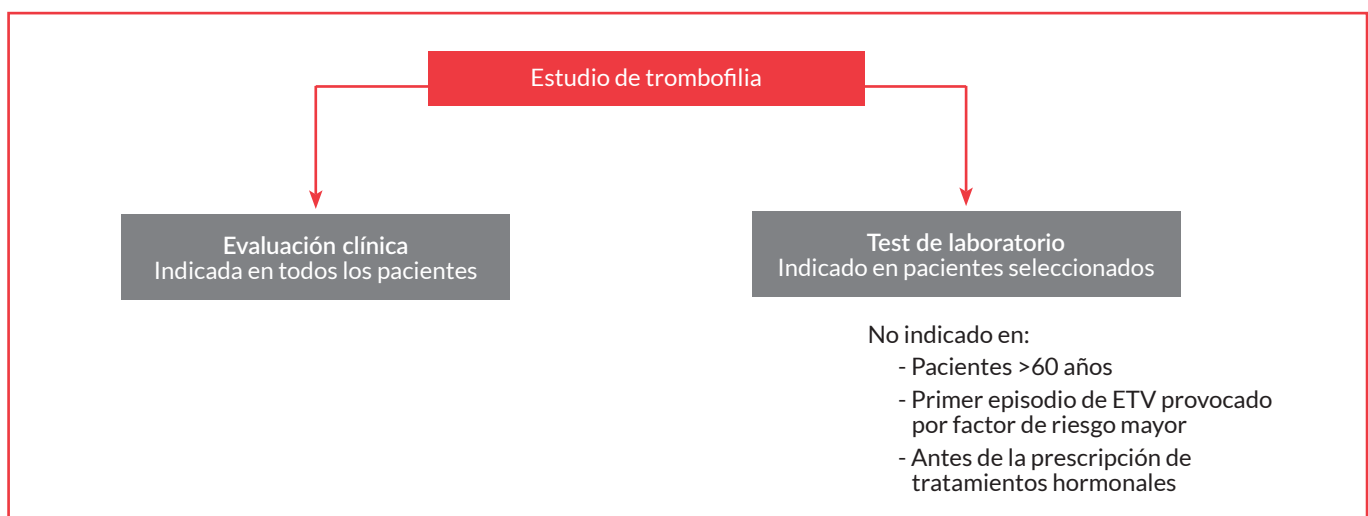
La solicitud de un estudio de trombofilia puede obedecer a diferentes motivaciones. Desde una óptica puramente pragmática, quizás demasiado reduccionista, serán escasos los escenarios en los que un defecto trombofílico hereditario implicará cambios en la dura-

ción o intensidad del tratamiento anticoagulante del paciente (casos infrecuentes con defectos complejos). Sin embargo, algunos pacientes anhelan una explicación para su trombosis y, por otra parte, la identificación de una alteración puede tener implicaciones para sus descendientes y otros familiares directos, a la hora de indicarse tromboprofilaxis ante determinadas situaciones de riesgo de trombosis. Además, algunas trombofilias de carácter adquirido (por ejemplo, el SAF) sí implican cambios en el manejo terapéutico. Los posibles argumentos a favor o en contra de realizar estos estudios, tanto en pacientes con trombosis venosa como en familiares asintomáticos de pacientes con trombofilia, se resumen en las Tablas 6 y 7<sup>27,28</sup>.

En los últimos años, diferentes guías de práctica clínica han ido restringiendo las indicaciones para la realización de estudios de trombofilia, o directamente no hacían referencia a la trombofilia en sus recomendaciones, como por ejemplo las últimas versiones de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>29-31</sup>.

Recientemente, la guía de la Sociedad Británica de Hematología (BSH, British Society for Haematology), publicada en 2022, desaconseja la realización rutinaria de búsqueda de una trombofilia hereditaria tras un primer episodio de ETV, tanto al paciente como a sus familiares de primer grado, si bien añaden el matiz de “para guiar decisiones terapéuticas”<sup>21</sup>.

**Figura 3. Diferenciación entre trombofilia clínica y test de trombofilia.**



Adaptada de: Colucci *et al.*<sup>25</sup>.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

**Tabla 6. Potenciales ventajas e inconvenientes de la realización de estudios de trombofilia en pacientes con ETV**

Ventajas	Inconvenientes
Identifica factores implicados en el desarrollo de trombosis.	Efectos psicológicos negativos en portadores (estigma social, sentimiento de culpa por transmisión a descendientes).
Estimula el cambio de estilo de vida: eliminar o reducir factores de riesgo (estrógenos, obesidad, sedentarismo).	Las recomendaciones sobre factores de riesgo evitables son las mismas con o sin trombofilia.
Facilita recibir una correcta profilaxis en situaciones de riesgo.	Profilaxis en situaciones de riesgo independiente de la presencia de trombofilia.
Puede asistir en el consejo sobre el riesgo de recurrencia y puede influir en el manejo clínico del paciente (terapia anticoagulante prolongada).	El riesgo de recurrencias no es completamente predecible, y el riesgo de sangrado puede superar al de recurrencia en tratamientos más prolongados.
Facilita la identificación de familiares con potencial riesgo de trombosis.	Falsa seguridad en familiares negativos. Posibilidad de detectar no consanguinidad.
Facilita una respuesta más rápida ante los primeros signos de trombosis.	La respuesta clínica debe ser igual independiente de la trombofilia.
No es complicado metodológicamente.	Coste económico.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 7. Potenciales ventajas e inconvenientes de la realización de estudios de trombofilia en familiares de portadores de una alteración.**

Ventajas	Inconvenientes
Anima estilos de vida saludable.	Puede inducir una actitud fatalista y tener efectos psicológicos negativos (ansiedad, culpabilidad, estigmatización).
Facilita decisiones sobre factores de riesgo modificables (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva).	Falsa seguridad en sujetos sin alteraciones.
Sensibilización positiva ante signos iniciales de episodios trombóticos.	Aumento de estrés y paranoia.
Profilaxis antitrombótica en situaciones de alto riesgo en sujetos con trombofilia severa.	Los beneficios de la profilaxis todavía no están claramente sustentados y pueden variar atendiendo al defecto trombofílico y la historia familiar de trombosis.
Facilitan al clínico un diagnóstico y tratamiento precoz del evento trombótico.	
Es más barato y fácil (búsqueda dirigida).	Implica cierto coste económico.

Fuente: elaboración propia.

Únicamente aceptan la realización de evaluación del defecto concreto en familiares de primer grado de probandos con deficiencia de AT, PC o PS. Por el contrario, sí sugieren evaluar los AAF en pacientes con un episodio de ETV no provocada o provocada por un factor transitorio menor, ya que un resultado positivo implicaría variaciones en el tratamiento.

Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones de todas las guías se basan en evidencia de calidad baja.

De hecho, no se han publicado ensayos clínicos que hayan evaluado el beneficio de los estudios de trombofilia para decidir la duración de la anticoagulación en pacientes con ETV<sup>32</sup>, y los datos epidemiológicos ofrecen resultados poco concluyentes sobre el riesgo de recurrencia asociado a un estudio de trombofilia hereditaria positivo<sup>33</sup>. La susceptibilidad a la ETV se ve modulada por la historia familiar, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas.

Es cierto que, en la práctica clínica habitual, asistimos a la solicitud de estudios de trombofilia hereditaria en multitud de situaciones en las que, en teoría, no estarían indicados, lo que implica un considerable consumo de recursos. Dentro del programa *Choosing Wisely* (es decir, elegir sabiamente) de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, American Society of Hematology), dirigido a mejorar la calidad asistencial, se realizó un posicionamiento rotundo en contra de la realización de estudios de trombofilia en pacientes adultos que hayan sufrido un episodio de ETV en el contexto de un factor de riesgo transitorio “mayor” (cirugía, trauma o inmovilización prolongada)<sup>34</sup>.

En estos casos, debido a la baja incidencia anual de recurrencias, es clara la duración limitada a tres meses de la anticoagulación, y un estudio de trombofilia positivo no modificaría esta duración. Por supuesto, tampoco se acepta la realización de cribado universal poblacional para la estimación del riesgo trombótico, ni tampoco en mujeres que vayan a iniciar tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva. En el extremo opuesto, los pacientes con ETV asociado a un factor de riesgo mayor persistente (por ejemplo, cáncer), o con historia de dos o más episodios trombóticos idiopáticos, deben recibir anticoagulación indefinida, o hasta que el factor de riesgo haya desaparecido, y el hallazgo de una trombofilia tampoco implicaría cambios en el manejo<sup>29,30</sup>.

Sin embargo, algunos pacientes presentan una relación riesgo/beneficio incierto para recomendar un tratamiento anticoagulante indefinido, y el clínico puede apoyar su decisión sobre la duración de la anticoagulación en diversas herramientas o escalas pronósticas. Entre ellas, los estudios de trombofilia de forma aislada tendrían una utilidad limitada<sup>31</sup>.

En 2023, ha visto la luz la nueva guía de la ASH sobre las indicaciones de los estudios de trombofilia<sup>35</sup>. Aunque, en teoría, para su elaboración, se ha seguido de forma estricta la metodología del grado de recomendación, valoración, desarrollo y evaluación (GRADE, *Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), los autores se han basado en estimaciones indirectas del balance beneficio-riesgo (episodios de trombosis/hemorragias prevenidos u ocasionados, en función de si se mantiene o se interrumpe la anticoagulación por el hecho del hallazgo de una trombofilia).



## No se recomienda realizar el estudio de trombofilia en la fase aguda de la ETV.



El resumen de los escenarios en los que recomiendan realizar un estudio de trombofilia (siempre de forma condicional) es el siguiente:

- Pacientes con ETV asociado con un factor de riesgo mayor transitorio no quirúrgico o con un factor hormonal.
- Pacientes con ETV esplácnica o de seno venoso cerebral en el caso de que se contemple suspender la anticoagulación.
- Sujetos con historia familiar de deficiencia de AT, PC o PS en los que se considera tromboprofilaxis para un factor de riesgo de ETV menor, o como guía para evitar tratamientos anticonceptivos hormonales combinados/terapia hormonal sustitutiva.
- Mujeres embarazadas con historia familiar de trombofilia de alto riesgo.
- Pacientes con cáncer con riesgo de trombosis bajo o moderado (según la escala de Khorana) y con historia familiar de ETV.

El análisis en detalle de esta guía excede el objetivo de esta monografía. Aunque el esfuerzo que se ha llevado a cabo para la elaboración de las tablas de decisión es muy meritorio, se trata de unas recomendaciones muy controvertidas que surgen de estimaciones indirectas, en ocasiones basadas en estudios de tratamiento antiguos o no siempre muy apropiados. Parece poco probable que esta guía vaya a ser la referencia para una mayoría de clínicos.

Merece la pena destacar que, con la excepción de los AAF, no se recomienda la realización sistemática de estudios de trombofilia en pacientes con trombosis en territorio arterial. La guía británica mencionada anteriormente tampoco recomienda realizar el estudio en pacientes con ictus y foramen oval permeable (alta sospecha de embolismos paradójicos)<sup>21</sup>.

Finalmente, aunque se desaconseja el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con

SAF triple positivo<sup>36</sup>, en ninguno de los ensayos clínicos pivotaes que evaluaron la eficacia y seguridad de los ACOD para el tratamiento de la ETV se realizó un cribado previo a su uso. Por lo tanto, no se recomienda realizar una determinación de AAF antes de iniciar anticoagulación con ACOD por un episodio de ETV<sup>37</sup>.

En cualquier caso, los estudios de trombofilia deberían ser solicitados por profesionales de la salud que puedan asegurar las siguientes condiciones<sup>38</sup>:

- Realizar una selección apropiada del paciente al que se solicita el estudio.
- Proporcionar consejo previo al procedimiento.
- Hacer una interpretación adecuada de los resultados.
- Proporcionar una adecuada educación al paciente.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, se podría contemplar la realización de un estudio de trombofilia en las siguientes situaciones clínicas, previo consentimiento del paciente:

- Paciente <50 años con ETV no provocada o provocada por un factor menor, o con historia familiar de ETV, o con episodios recurrentes.

- Pacientes con ETV no provocada en localizaciones atípicas (territorio esplácnico, senos cerebrales, etc.).
- Mujeres con ETV asociada a embarazo/puerperio o a tratamiento hormonal.
- Familiares de primer grado, sintomáticos o no, de paciente con ETV al que se le haya identificado alguna trombofilia hereditaria (únicamente estudiar el defecto implicado).

Otra cuestión importante es el momento óptimo para la realización del estudio de trombofilia. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de resultados falsos positivos o negativos en pacientes en tratamiento con anticoagulantes<sup>39</sup> (Tabla 8). También influye la proximidad al evento trombótico o la posible coexistencia de una hepatopatía. En la Figura 4, se muestra un algoritmo para orientar el diagnóstico biológico de los estados de trombofilia.

En los últimos años, estamos asistiendo al desarrollo de algoritmos predictivos que cuantifican el riesgo trombótico asociado con perfiles genéticos complejos, definidos por múltiples polimorfismos, y que podrían

**Tabla 8. Posibles artefactos en los resultados de los estudios de trombofilia.**

Prueba	Artefacto por episodio trombótico agudo	Artefacto por tratamiento anticoagulante	Comentario
Antitrombina (funcional)	Sí	Sí (heparina, ACOD)	Si está alterada, evaluar los niveles antigénicos +/- estudio genético.
Proteína C funcional	Sí	Sí (AVK, ACOD)	Si está alterada, evaluar los niveles antigénicos +/- estudio genético.
Proteína S funcional	Sí	Sí (AVK, ACOD)	Si está alterada, evaluar la proteína S antigénica total y libre +/- estudio genético.
Resistencia a la proteína C activada	Sí	Sí (AVK, ACOD)	La principal causa es el FV Leiden, pero existen otras.
FV Leiden	No	No	-
Protrombina G20210A	No	No	-
Anticoagulante lúpico*	No	Sí (heparina, AVK, ACOD)	-
Anticuerpos anticardiolipina*	No	No	Importa el título de anticuerpos IgG e IgM.
Anticuerpos anti-β2-glicoproteína I*	No	No	Importa el título de anticuerpos IgG e IgM.
Homocisteína	No	No	No se recomienda estudiar el polimorfismo C677T de la MTHFR.

\* Requiere confirmación con una segunda muestra al menos 12 semanas después.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FV: factor V; Ig: inmunoglobulina; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa.

Fuente: elaboración propia.



dotar de mayor aplicación clínica a los estudios de trombofilia. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha en ambiciosos estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *Genomic Wide Association Studies*) han sido desalentadores<sup>40</sup>.

Hoy en día, las pruebas a incluir inicialmente en un estudio de trombofilia con carácter general son<sup>41</sup>:

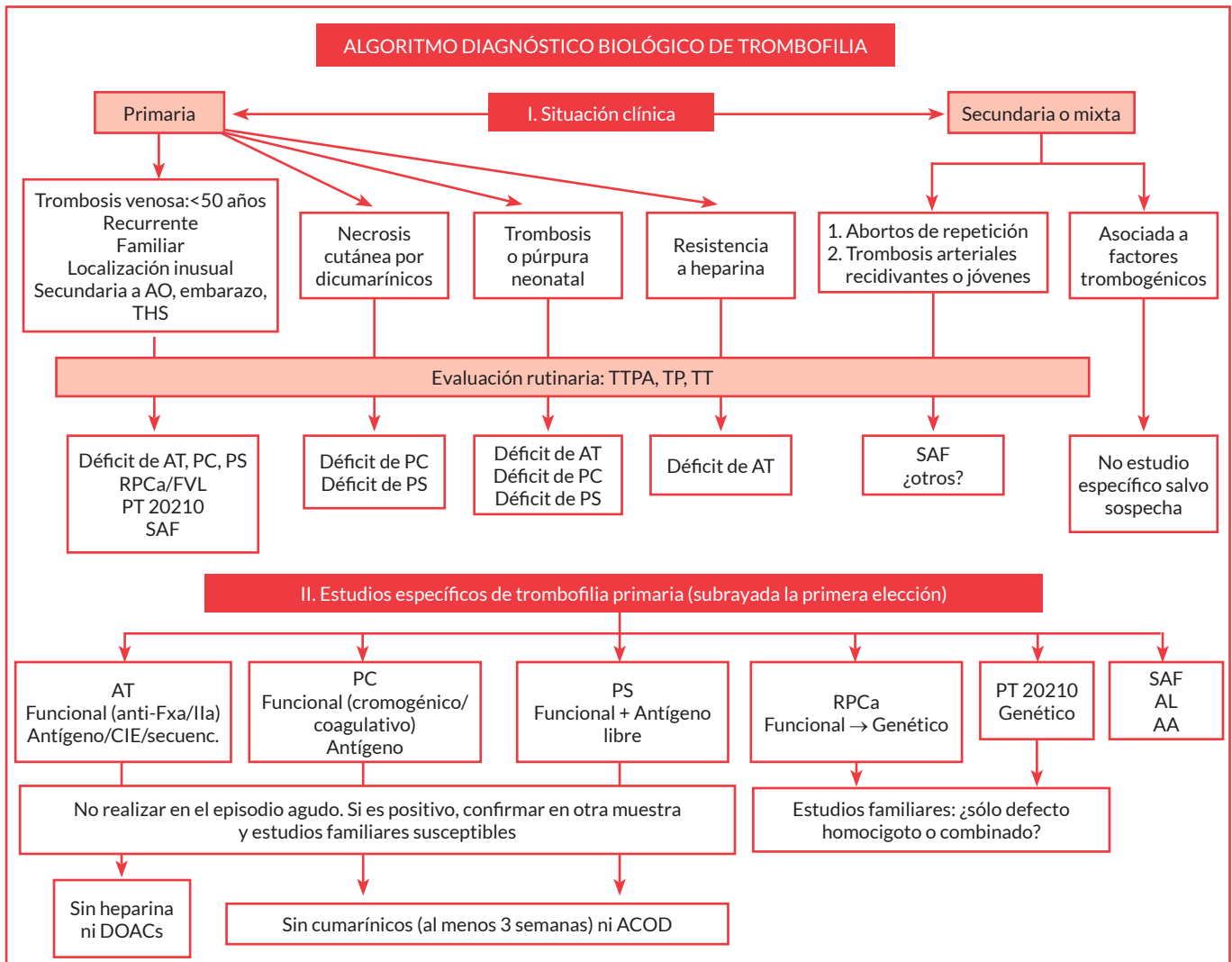
- AT funcional.
- PC funcional.
- PS funcional y libre.
- Resistencia a la PCa.



En las mujeres con ETV relacionada con el embarazo/ puerperio o la terapia hormonal, sin otros factores de riesgo, se recomienda realizar un estudio de trombofilia.



Figura 4. Algoritmo para orientar el diagnóstico biológico de los estados de trombofilia.



AA: anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína I); AL: anticoagulante lúpico; AO: anticonceptivos orales; AT: antitrombina; CIE: inmunoelectroforesis cruzada (*cross-immunoelectrophoresis*); ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FVL: factor V Leiden; FXa: factor X activado; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina; RPCa: resistencia a proteína C activada; SAF: síndrome antifosfolipídico; THS: terapia hormonal sustitutiva; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

- FV Leiden y protrombina G20210A.
- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolipina.
- Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína.
- Homocisteína plasmática (no incluir el polimorfismo C677T de la MTHFR).
- JAK2/hemoglobinuria paroxística nocturna (en algunas trombosis en territorios atípicos, principalmente en territorio esplácnico).

En caso de alteración confirmada en la determinación de AT, PC o PS, se procederá en un segundo tiempo a la determinación de los niveles antigénicos. En casos confirmados de particular interés, se puede realizar un estudio del gen correspondiente.

## Conclusiones y perspectivas de futuro

El riesgo trombótico de cada defecto trombofílico es variable, incluso para una misma alteración, como consecuencia tanto de la heterogeneidad molecular como, fundamentalmente, del carácter multigénico y multifactorial de la trombosis venosa. Por ello, el estudio de una trombofilia no puede entenderse de forma aislada, sino teniendo en cuenta la historia clínica personal y familiar.

Aunque en el momento actual las situaciones en las que está claramente indicado realizar un estudio de trombofilia son escasas, cabe la posibilidad de que, en un futuro, los avances tecnológicos en el campo de la genómica modifiquen este escenario.

---

## Puntos clave

- La trombofilia denota un conjunto de alteraciones en la hemostasia, de origen genético o adquirido, que condiciona una predisposición para desarrollar episodios tromboembólicos.
  - Las trombofilias hereditarias predisponen a trombosis en edades tempranas, casos familiares y afectación de territorios venosos atípicos, aunque es más frecuente que produzcan trombosis venosa profunda de miembros inferiores y embolia pulmonar.
  - La solicitud de un estudio de trombofilia en un paciente con ETV se fundamenta en un eventual cambio en la duración y/o intensidad del tratamiento anticoagulante, no debiendo realizarse si el episodio de ETV se relacionó con un factor de riesgo trombótico mayor.
  - No se recomienda realizar el estudio de trombofilia durante el episodio agudo.
  - El estudio de trombofilia se debe plantear en pacientes menores de 50 años con ETV no provocada o provocada con un factor de riesgo menor, con historia familiar de ETV o con episodios recurrentes, en los pacientes con ETV de localización atípica, mujeres con ETV asociada a embarazo/puerperio o tratamiento hormonal, y en familiares de primer grado de pacientes con ETV en los que se haya identificado una trombofilia hereditaria.
-

## Bibliografía

- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19-27.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1452-9.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(3):275-81.
- Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1193-200.
- Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113(21):5314-22.
- Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH; GFHT study group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1040-51.
- Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(4):315-26.
- Cooper PC, Coath F, Daly ME, Makris M. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(3):227-37.
- Bravo-Pérez C, De la Morena-Barrio ME, De la Morena-Barrio B, Miñano A, Padilla J, Cifuentes R, et al. Molecular and clinical characterization of transient antithrombin deficiency: A new concept in congenital thrombophilia. *Am J Hematol*. 2022;97(2):216-25.
- Martos L, Fernández-Pardo Á, López-Fernández MF, Ibáñez F, Herrero S, Tàssies D, et al. Identification of 58 Mutations (26 Novel) in 94 of 109 Symptomatic Spanish Proband with Protein C Deficiency. *Thromb Haemost*. 2019;119(9):1409-18.
- Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):344-50.
- D'Angelo A, Viganò D'Angelo S. Protein S deficiency. *Haematologica*. 2008;93(4):498-501.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-20.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376(9757):2032-9.
- Vicente V, González-Conejero R, Rivera J, Corral J. The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism. *Haematologica*. 1999;84(4):356-62.
- Morange PE, Trégouët DA. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:111-21.
- De Haan HG, Van Hylckama Vlieg A, Lotta LA, Gorski MM, Bucciarelli P, Martinelli I, et al. Targeted sequencing to identify novel genetic risk factors for deep vein thrombosis: a study of 734 genes. *J Thromb Haemost*. 2018;16(12):2432-41.
- Miñano A, Ordóñez A, España F, González-Porras JR, Lecumberri R, Fontcuberta J, et al. AB0 blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms. *Haematologica*. 2008;93(5):729-34.
- Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost*. 2010;103(5):942-61.
- Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(8):621-47.
- Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443-58.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.
- Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2013;162(6):730-47.
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-29.
- Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JF, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2009;124(2):174-7.
- De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):697-705.
- Varga E, Kujovich J. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet*. 2012;81(1):7-17.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.
- Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(3):246-54.
- Cohn DM, Vansenne F, De Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD0070699.
- Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism:

- systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13(2):iii, ix-x, 1-91.
34. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013;122(24):3879-83.
  35. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton DE, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv*. 2023;7(22):7101-38.
  36. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, Hernández JC, Corbella X, Riera-Mestre A. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;79:43-50.
  37. Elsebaie MAT, Van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(4):645-56.
  38. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):367-78.
  39. Favaloro EJ. Danger of false negative (exclusion) or false positive (diagnosis) for 'congenital thrombophilia' in the age of anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(6):873-82.
  40. Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:258-64.
  41. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177-87.

