

**III Forum Multidisciplinar
- Enfermedad Tromboembólica –
Gerona, 22-24 de marzo, 2007**



“Controversias en Trombofilia”

*** * ***

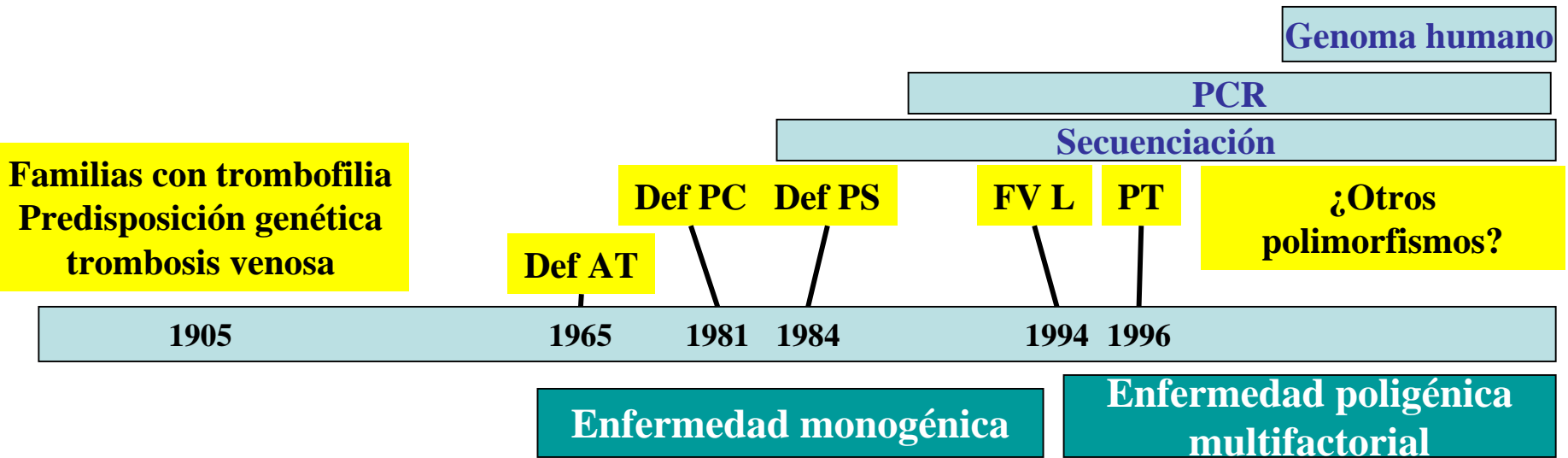
Prof. V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital Universitario Morales Meseguer

Murcia

Bases moleculares de la trombosis venosa

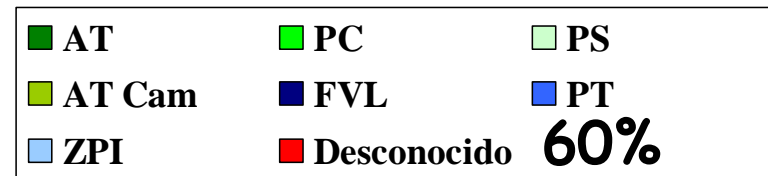
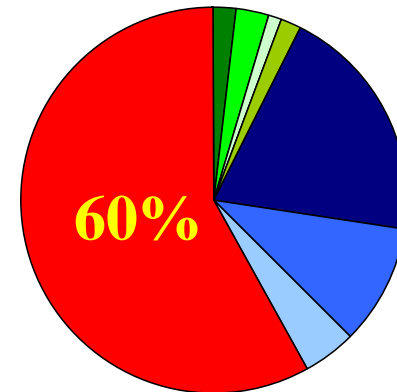


Defecto Genético Prevalencia (%) OR

| | | |
|----------------|-----|------|
| Deficiencia AT | 0.5 | 5-40 |
| Deficiencia PC | 2.7 | 6-30 |
| Deficiencia PS | 1.0 | 3-20 |

| | | |
|------------------------|------------|------------|
| AT Cambridge II | 1.7 | 9.5 |
| FV Leiden | 10-20 | 3-5 |
| PT G20210A | 6-10 | 2-3 |
| ZPI | 3.5 | 3 |

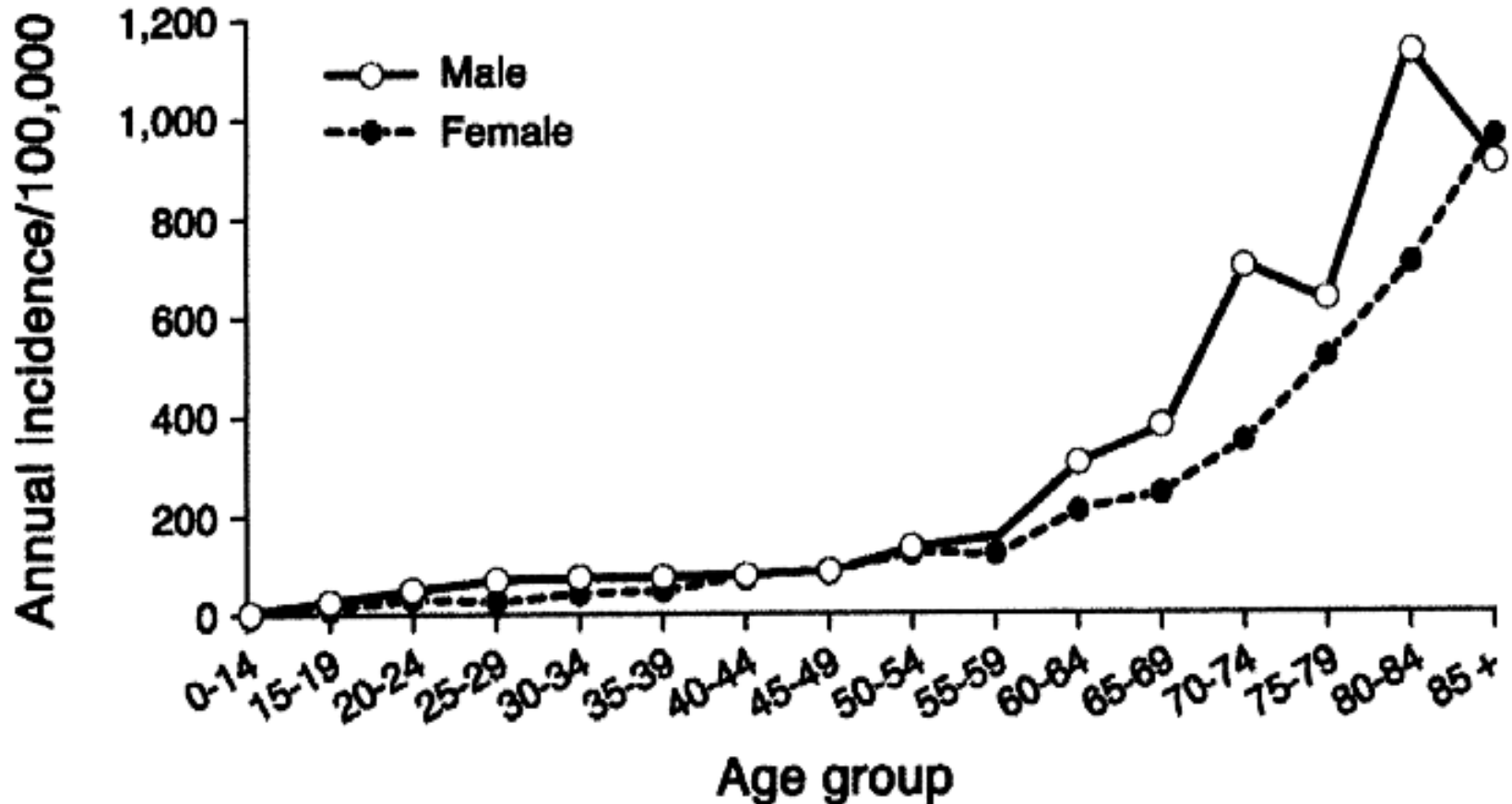
TOTAL: **31-42**



TROMBOFILIA HEREDITARIA

ESTADOS OCASIONADOS POR VARIACIONES GENETICAS, ÚNICAS O MÚLTIPLES (Mutaciones/Polimorfismos), QUE AFECTAN AL SISTEMA HEMOSTASICO FAVORECIENDO LA APARICIÓN, PERSISTENCIA, RECURRENCIA O EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

INCIDENCIA ANUAL DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO



Heilt JA. Thromb Haemost 2001; 86: 452-463.

TROMBOFILIA HEREDITARIA

```
graph TD; A([TROMBOFILIA HEREDITARIA]) --- B([Enfermedad Poligénica]); A --- C([Enfermedad Monogénica]); B --- D[GENES + AMBIENTE]; C --- D;
```

**Enfermedad
Poligénica**

**Enfermedad
Monogénica**

GENES + AMBIENTE

Trombofilia Hereditaria

- Controversias Clínicas-

*** ¿A QUIÉN ESTUDIAR?**

*** ¿PREDICE RECURRENCIAS?**

*** ¿HAY QUE REALIZAR ESTUDIOS FAMILIARES?**

*** ¿QUÉ PREUBAS HAY QUE HACER?**

*** ¿PREDICE EL RIESGO OBSTÉTRICO?**

¿Es útil y necesario realizar pruebas de trombofilia ante TVP/EP o ante situaciones de riesgo?

Valor Predictivo de riesgo

- **Anticonceptivos orales**
- **Terapia hormonal**
- **Embarazo**
- **Complicaciones obstétricas**
- **Recurrencias**
- **Etc**

Modificar la conducta

- **Influir en tratamiento (duración, intensidad y prevención secundaria)**
- **Influir en profilaxis situaciones de riesgo (intensidad y duración)**
- **Necesidad de definir el riesgo con estudios familiares**

Riesgo de Recurrencia de TVP/EP

Incidencia acumulada

| 2 años | 5 años | 8 años | Referencia |
|--------|--------|--------|------------|
| 5-13% | 12-28% | ~30% | 1-4 |

*** El tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales reduce el riesgo de recurrencia 80-90%**

Sin embargo:

- Se asocia a hemorragias severas/mortales entre 1-3%**
- No reduce la mortalidad**

1) Prandoni P et al. Ann Intern Med 1996;125:1

2) Heit JA et al. Arch Intern Med 2000;160:761

3) Christiansen SC et al. JAMA 2005;293:2352

4) De Stefano V et al. Haematologica 2006;91:695

Recurrencia de TVP en relación a factores de riesgo

- Estudio Prospectivo -

| | |
|-----------|-----------|
| Pacientes | 570 |
| Edad | 67 años |
| Varones | 251 (44%) |

| | |
|--|-----|
| A-Cirugía en las 6 semanas previas | 86 |
| B-Embarazo y puerperio | 12 |
| C-Pacientes sin factor de riesgo identificable | 193 |
| D-Pacientes con factores de riesgo no quirúrgico (inmovilización, A.O., Fractura, etc) | 279 |

Seis meses de anticoagulación

Dos años de seguimiento

Estudios de Trombofilia

T. Baglin y cols.,
Lancet 362:523-526, 2003

Duración de *anticoagulación/Recurrencia*

| <u>Grupo</u> | <u>Tiempo</u> <u>(semanas)</u> | <u>Recurrencia (2años)</u> |
|---|-----------------------------------|----------------------------|
| <i>A (post-cirugía)</i> | 24 | 0 |
| <i>B (embarazo)</i> | 27 | 0 |
| <i>C (espontáneas)</i> | 26 | 32 (17%) |
| <i>D (Factores de riesgo generales)</i> | 24 | 21 (8%) |

Recurrencia acumulada en 2 años

Grupo Global: 11%

Pacientes con trombofilia 17%

No diferencia entre pacientes con/sin Trombofilia

Riesgo de Recurrencia TVP

- FV Leiden o FII20210A –

- Meta-análisis -

Revisión 1993 – 2005

Khoon W et al. Arch Intern Med 2006;166:729-736

- * **Estudios revisados: Diseño de cohortes.**
 - **Pronóstico de pacientes con polimorfismo vs. no portadores**
- * **Primer episodio TVP o EP**
- * **Terapia anticoagulante al menos 3 meses**
- * **Seguimiento 6 meses después de terapia anticoagulante**
- **Recurrencias confirmadas por procedimientos objetivos**

Riesgo de Recurrencia TVP

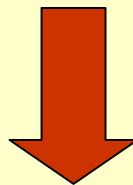
- FV Leiden o FII20210A -

- Meta-análisis -

| | FV Leiden | FII20210A |
|------------------------|-----------|------------|
| Estudios seleccionados | 10 | 9 |
| Pacientes con TVP | 3.104 | 2.903 |
| Prevalencia | 663 (21%) | 283 (9,7%) |
| Seguimiento (años) | 1,6 – 8,3 | 1,7 – 8,3 |
| Recurrencia | | |
| - Polimorfismo | 152/663 | 74/283 |
| - No Polimorfismo | 383/2441 | 395/2620 |
| O.R. Recurrencia | 1,41 | 1,72 |
| Riesgo recurrencia | 9% | 6,7% |

Conclusiones - Meta-análisis -

- El riesgo de recurrencias asociado a FV Leiden o FII20210A es modesto (sólo en una de cada seis recurrencias está presente el polimorfismo).
- * En ausencia de otros datos de riesgo, la existencia de FV Leiden o FII20210A no justifican realizar un tratamiento anticoagulante a largo plazo.



¿Es necesario hacer pruebas de trombofilia?

Estudio EPCOT

-European Prospective Cohort on Thrombophilia-

- **Centros Europeos: 8**
- **Individuos de familias con trombofilia: 1446 (1994-1997)**
- **Controles: 1212**
- **Seguimiento: 5,7 años (1994- 2001)**
- **Pacientes con al menos un evento tromboembólico: 304**
 - **PC: 69**
 - **PS: 55**
 - **AT: 37**
 - **FV Leiden: 92**
 - **Defectos combinados: 51**
 - **FII20210A: No realizado**

Recurrencia de TVP/EP en pacientes con Trombofilia Familiar (EPCOT)

Tratamiento anticoagulante tras primer episodio

| Deficiencia | Terapia corta(< 6meses) | | | Terapia mantenida* | | |
|-------------|-------------------------|--------|-------------------------------|--------------------|--------|-------------------------------|
| | n | TVP/EP | Incidencia % pacientes/año | n | TVP/EP | Incidencia % pacientes/año |
| Todas | 180 | 44 | 5.0 | 124 | 7 | 1,1 |
| PC | 37 | 10 | 5,1 | 32 | 1 | 0,6 |
| PS | 25 | 8 | 6,7 | 30 | 1 | 0,6 |
| AT | 11 | 6 | 10,5 | 26 | 4 | 2,7 |
| FV Leiden | 79 | 13 | 3,5 | 13 | 0 | 0,0 |
| Combinados | 28 | 7 | 5,0 | 23 | 1 | 0,9 |

* Riesgo de hemorragia: 0,8%/año

Vossen CY et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1992

Estudios Familiares

- ¿Hay que hacerlos? -

• VENTAJAS

- Identificación de familiares que pueden beneficiarse de la protección antitrombótica en situaciones de riesgo de TVP
 - Embarazo
 - Cirugía
 - Neoplasias
- Evitar situaciones de riesgo
 - Anticonceptivos orales, etc.

• INCONVENIENTES

- Componente psicológico de padecer enfermedad genética. Ansiedad.
- Seguros y Trabajo
- No más del 5% de personas portadoras de FV Leiden y FII G20210A padecen TVP
- Coste/Efectividad

INCIDENCIAS DE TROMBOEMBOLISMO EN FAMILIARES PORTADORES ASINTOMÁTICOS

(Estudios prospectivos)

| Estudio | Seguimiento (pacientes-año) | Tipo déficit | Incidencia (%/año) | |
|----------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------|-----|
| Pabinger (1994) | 211 | PC | 2.5 | |
| | | PS | 2.2 | |
| Sanson (1999) | 611 | AT | 4.0 | |
| | | PC | 1.0 | |
| | | PS | 0.7 | |
| Middeldorp (2001) | 1564 | FV Leiden | 0.6 | |
| Simioni (2002) | 1255 | FV Leiden | 0.7 | |
| EPCOT (2005) | 3194 | Trombofilia | 0.8 | |
| | | 520 | AT | 1.7 |
| | | 833 | PC | 0.7 |
| | | 619 | PS | 0.8 |
| | | 902 | FV Leiden | 0.1 |
| | | 319 | Def. combinado | 1.6 |

Incidencia de TVP en portadores de FIIG20210A

- Estudio retrospectivo familiar -

- Pacientes: 88
- Familiares: 294
 - 152 Portadores
 - 142 No portadores

| | PORTADORES (152) | | NO PORTADORES (142) |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------------|
| TVP | 5 | RR: 1,70 | 4 |
| INCIDENCIA ANUAL | 0,11% | 95%IC:0,4-7,0 | 0,07% |

Estudio Familiar

- **En los casos de defecto considerado de alto riesgo está justificado su realización (AT, PC, PS, homocigotos FV Leiden y dobles heterocigotos)**
- **Cuando existe una historia familiar de trombosis venosa severa**

¿Qué pruebas de Trombofilia hereditaria hay que realizar?

- * Antitrombina funcional
- * PC funcional
- * PS libre (método antigénico)
- * FV Leiden
- * Protrombina 20210A/G



- * ¿Niveles plasmáticos de homocisteína y factores de coagulación?

¿Niveles plasmáticos de homocisteína?

Los niveles plasmáticos de homocisteína, para que tengan valor, deben ser estudiados en ayunas, o con la sobrecarga de metionina

Sus niveles plasmáticos se modifican por:

- Polimorfismo de la MTHFR (C677T)
- Bajo aporte de Ac. Fólico, Vit B₆ y Vit B₁₂
- Fármacos, insuficiencia renal, etc.

Anticoagulación Indefinida

- *Dos o más trombosis espontáneas**
- *Después de la primera TVP en déficit de AT**
- *Primer episodio espontáneo con trombosis en localización inusual (EP, cerebral, mesentérica, etc)**
- *Primer episodio trombótico espontáneo en portador de más de un defecto genético (homocigoto, doble heterocigoto)**