



Características clínicas de los pacientes con trombofilia



***Vanessa Roldán Schilling
Universidad de Murcia
Sº de Hematología y Oncología Médica
Hospital Universitario Morales Meseguer***



¿Qué es trombofilia?



- Trombofilia es una predisposición adquirida o congénita a sufrir un evento trombótico
 - No es una enfermedad
 - Se puede asociar
 - Con enfermedad (cáncer)
 - Exposición a fármacos (anticonceptivos orales)
 - Condición (parto/puerperio)

TROMBOFILIA HEREDITARIA

Situaciones asociadas a variaciones genéticas únicas o múltiples (mutaciones y/o polimorfismos genéticos) que afectan a proteínas implicadas en el sistema hemostático, y favorecen la aparición, persistencia, recurrencia o extensión de la enfermedad tromboembólica venosa

¿Qué pruebas de trombofilia hereditaria se deben realizar con fines clínicos?



1. Clara y consistentemente asociados con significativo riesgo trombótico (OR>2) y relativamente frecuentes en pacientes con trombosis venosa (>0.5%)

- Deficiencia anticoagulantes: Antitrombina, Proteína C y S
- Polimorfismos protrombóticos: FV Leiden y PT 20210A

2. Potencial utilidad clínica:

- Deficiencia anticoagulantes: Antitrombina, Proteína C y S
- Defectos combinados (Polimorfismos en homocigosis, o heterocigosis compuesta)

3. Estudiados siempre en consideración con la historia personal y familiar de trombosis

Defectos genéticos que deben ser evaluados en estudios de trombofilia



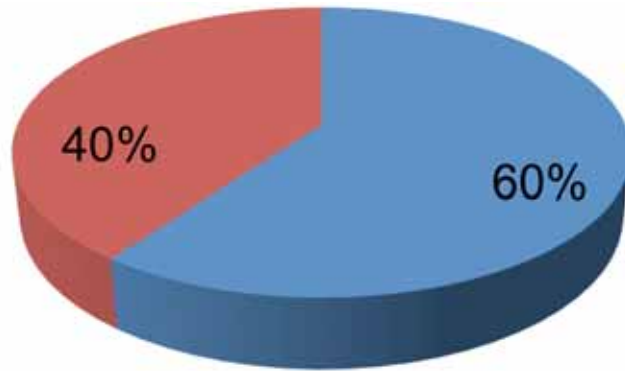
Defecto Genético	Prevalencia TV (%)	Prevalencia controles (%)	Riesgo relativo	Incidencia anual TV (%)
Deficiencia AT	0.5-2	0.02	10-50	1.7-4.0
Deficiencia PC	3.1	0.2-0.4	10	0.7-2.5
Deficiencia PS	1.6	0.03-0.13	10	0.7-3.2
EVI	10-20	4	3-5	0.1-0.7

- Negatividad no indica que el sujeto no tiene defecto genético protrombótico (hasta 30% con resultados negativos deben tener alteraciones genéticas)
 - Prueba positiva no indica que sea la causa del evento trombótico

Estudios de trombofilia en pacientes con trombosis venosa ¿A quienes hay que estudiar?

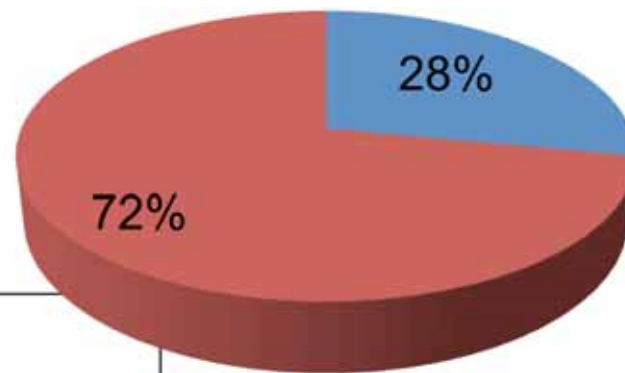


1. Trombosis recurrente
2. Trombosis venosa antes de los 50 años
3. Trombosis venosa espontánea
4. Trombosis venosa de localización inusual (cerebral, mesentérica, portal, hepática)
5. Trombosis venosa en paciente con historia familiar
6. Trombosis venosa secundaria a embarazo, uso de anticonceptivos orales o tratamiento con terapia hormonal sustitutiva

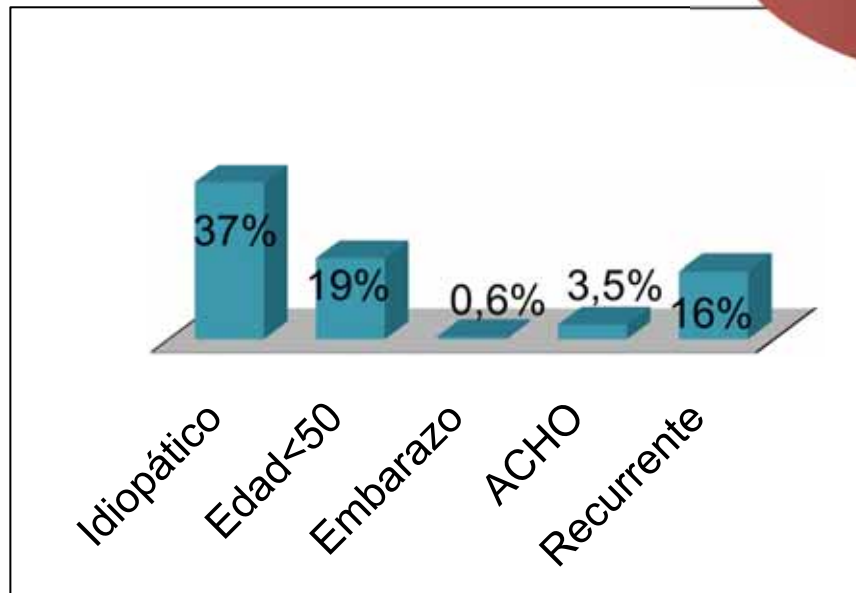


12740 (60%) pacientes cumplían al menos 1 criterio para estudio de trombofilia

Diciembre 2007, 21367 pacientes incluidos



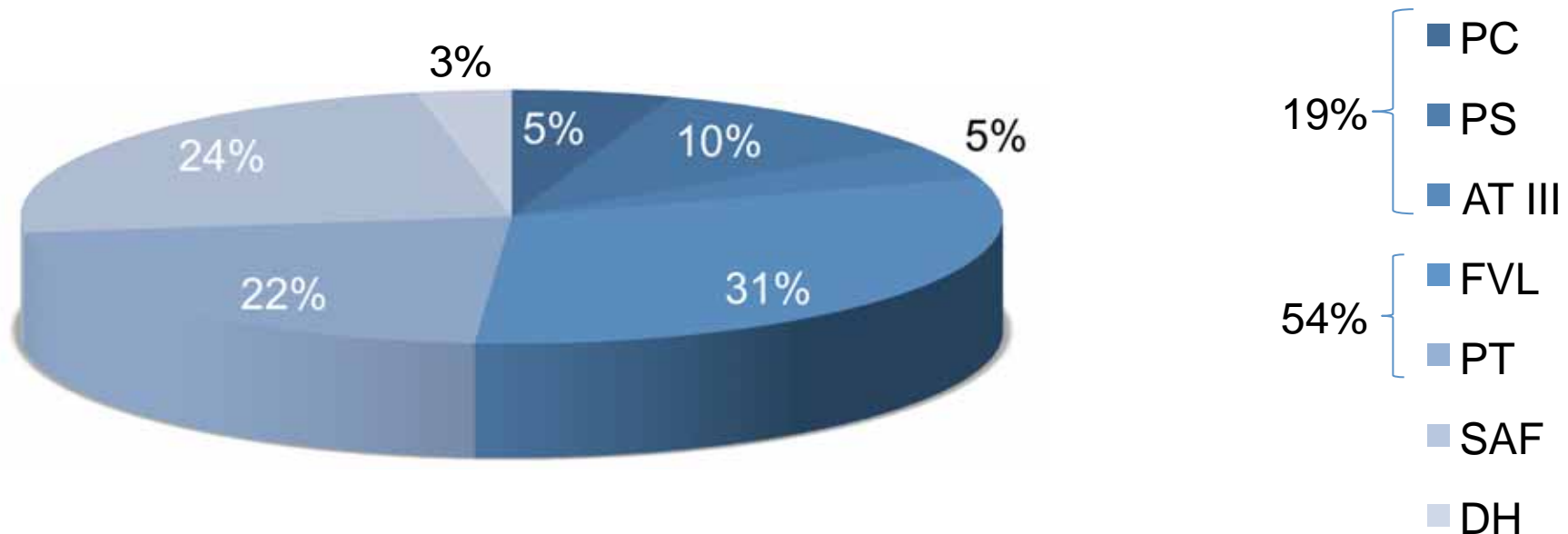
3618 (28%) pacientes fueron estudiados



1248 (34%) fueron positivos

Roldán, *Thromb Res* 2009

Defectos trombofílicos en la población RIETE



	Positivos	Negativos	Estudio no solicitado
n	1456	3038	16873
Sexo masculino	54%	51%	48%*
Edad <50 años	53%	36%*	13%

Roldán, *Thromb Res* 2009

Estudios de trombofilia en pacientes con trombosis venosa ¿Cual es el beneficio del diagnóstico?



Intensidad, esquema o tipo del tratamiento anticoagulante:

Prácticamente ninguna alteración trombofílica justifica una modificación de la intensidad del tratamiento

Duración del tratamiento anticoagulante:

Prolongación solo atendiendo a la historia clínica personal y familiar



Relación con defectos trombofílicos severos:

[Deficiencia anticoagulantes (especialmente AT) y defectos combinados]

Profilaxis en situaciones de riesgo

No debe modificarse por la presencia de una alteración trombofílica

Excepción: terapia sustitutiva en deficientes de antitrombina

¿Cuándo y cómo hay que realizar el estudio de trombofilia?



Deficiencias de anticoagulantes:

- NUNCA EN EL EPISODIO AGUDO
- UN MES DESPUES DE RETIRAR EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
- ALTA SOSPECHA: PASAR A HBPM
- INTERPRETACIÓN ATENDIENDO A OTROS FACTORES



RESULTADO POSITIVO DEBE SER REPETIDO O
CONFIRMADO
EN ESTUDIOS FAMILIARES

Estudios genéticos:

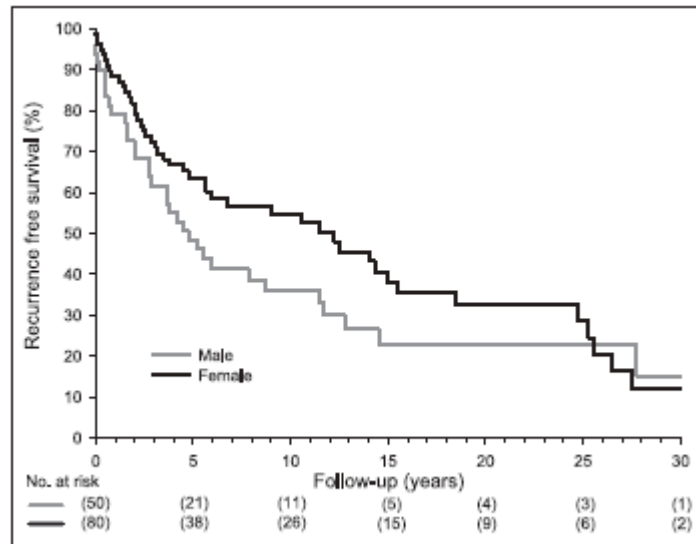
EN CUALQUIER MOMENTO

High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin

Jan-Leendert P. Brouwer¹; Willem M. Lijfering¹; Min Ki ten Kate¹; Hanneke C. Kluin-Nelemans¹; Nic J. G. M. Veeger²; Jan van der Meer¹

T&H 2009

	Protein S deficiency (n=53)	Protein C deficiency (n=52)	Antithrombin deficiency (n=25)	All deficiencies (n=130)
All				
First recurrence	34	27	20	81
Observation period, years	406	451	200	1057
Annual incidence, % per year (95% CI)	8.4 (5.8–11.7)	6.0 (3.9–8.7)	10.0 (6.1–15.5)	7.7 (6.1–9.5)

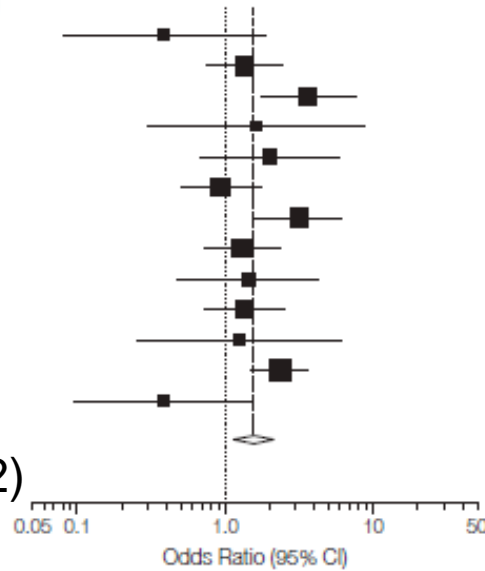


Variable	Secondary first event	Spontaneous first event
Patients, n	79	51
Patients with recurrence, n	45	36
Observation period, years	686	371
Annual incidence, % per year (95% CI)	6.6 (4.8–8.9)	9.7 (6.8–13.4)
Relative risk (95% CI)	1	1.5 (0.95–2.3)
P	na	0.08

A Probands heterozygous for factor V Leiden mutation

Source	Odds Ratio (95% CI)
Kearon et al, ²³ 1999	0.38 (0.08-1.87)
Lindmarker et al, ¹⁴ 1999	1.35 (0.75-2.43)
Simioni et al, ¹⁵ 2000	3.62 (1.74-7.53)
Heibraaten et al, ²⁰ 2001	1.61 (0.30-8.62)
Miles et al, ²⁵ 2001	1.99 (0.67-5.90)
Eichinger et al, ¹⁸ 2002	0.94 (0.50-1.76)
Palareti et al, ¹⁷ 2003	3.12 (1.61-6.04)
Christiansen et al, ¹³ 2005	1.30 (0.73-2.31)
González-Porras et al, ¹⁹ 2006	1.43 (0.48-4.29)
Wählender et al, ²² 2006 ^a	1.36 (0.73-2.51)
Wählender et al, ²² 2006 ^b	1.26 (0.26-6.14)
Prandoni et al, ²¹ 2007	2.33 (1.51-3.61)
Kearon et al, ²⁴ 2008	0.38 (0.10-1.50)
Overall	1.56 (1.14-2.12)

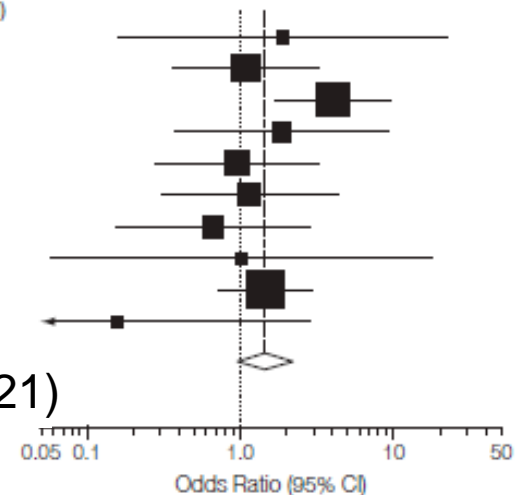
Test for heterogeneity: **1.56 (1.14-2.12)**
 Test for overall effect:



C Probands heterozygous for prothrombin G20210A mutation

Source	Odds Ratio (95% CI)
Kearon et al, ²³ 1999	1.90 (0.16-22.39)
Lindmarker et al, ¹⁴ 1999	1.08 (0.36-3.24)
Simioni et al, ¹⁵ 2000	4.03 (1.67-9.68)
Miles et al, ²⁵ 2001	1.86 (0.37-9.25)
Palareti et al, ¹⁷ 2003	0.95 (0.28-3.21)
González-Porras et al, ¹⁹ 2006	1.15 (0.30-4.33)
Wählender et al, ²² 2006 ^a	0.66 (0.15-2.88)
Wählender et al, ²² 2006 ^b	1.02 (0.06-18.03)
Prandoni et al, ²¹ 2007	1.45 (0.72-2.94)
Kearon et al, ²⁴ 2008	0.16 (0.01-2.85)
Overall	1.45 (0.96-2.21)

Test for heterogeneity: **1.45 (0.96-2.21)**
 Test for overall effect:



¿Hay que realizar estudios de trombofilia en familiares asintomáticos de pacientes portadores?



Objetivo: identificar familiares asintomáticos con alto riesgo para prevenir el primer episodio, especialmente ante situaciones de riesgo (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, cirugía mayor, inmovilización)

PROFILAXIS PUNTUAL

1) Identificación positiva (incluso aunque sea muy severo) no implica que necesariamente fuese a desarrollar trombosis

2) La negatividad no excluye que pueda desarrollar trombosis

¿Hay que realizar estudios de trombofilia en familiares de un paciente portador?



Ventajas

1) Anima estilos de vida saludable

2) Facilita decisiones sobre factores de riesgo modificables (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva).

3) Sensibilización positiva del paciente ante signos iniciales de episodios

trombóticos

4) Profilaxis antitrombótica en situaciones de alto riesgo en sujetos con trombofilia severa (deficiencia anticoagulantes o trombofilia

combinada).

5) Facilitan al clínico un diagnóstico y tratamiento precoz del evento

trombótico.

Inconvenientes

1) Puede inducir una actitud fatalista, y tener efectos psicológicos adversos (ansiedad, culpabilidad,

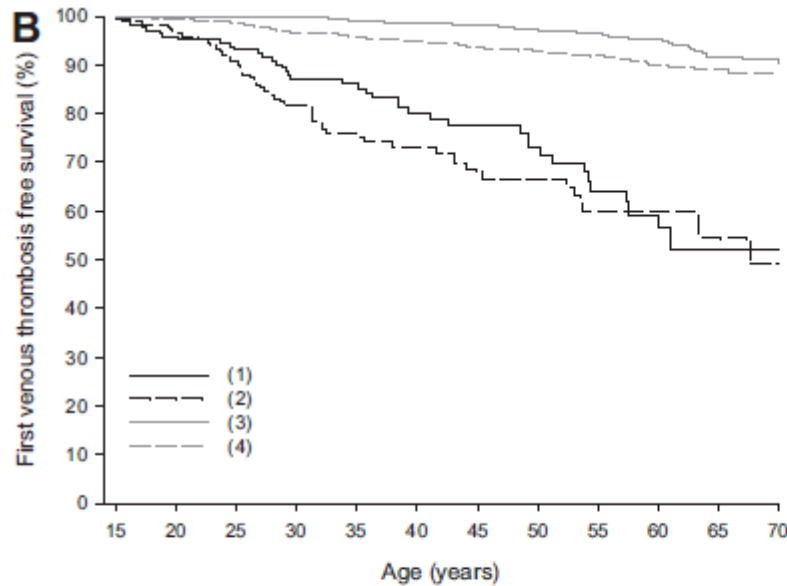
estigmatización).

2) Falsa seguridad en sujetos sin alteraciones.

3) Aumento de estrés y paranoia.

4) Los beneficios de la profilaxis todavía no están claramente sustentados y pueden variar atendiendo al defecto trombofílico y la historia familiar de

trombosis



FVL/PT 20210 A

DEFICIT DE AT, PC, PS

No. at risk*						
231	165	109	69	36	16	Idiopathic first venous thrombosis and antithrombin, protein C or protein S deficiency (1)
231	165	109	69	36	16	Provoked first venous thrombosis and antithrombin, protein C, or protein S deficiency (2)
1261	1054	860	680	393	203	Idiopathic first venous thrombosis and FV Leiden, prothrombin G20210A, or high FVIII (3)
1261	1054	860	680	393	203	Provoked first venous thrombosis and FV Leiden, prothrombin G20210A, or high FVIII (4)

Table 3. Risk of first venous thrombosis in 2479 relatives of 877 probands associated with thrombophilic defects

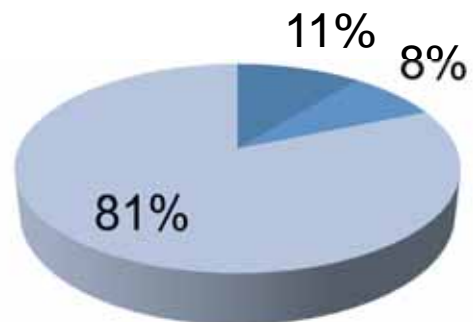
Index defect*	Observation years	Relatives with event	Annual incidence, % (95% CI)
Antithrombin deficiency, n = 60	1416	25	1.77 (1.14-2.60)
Protein C deficiency, n = 91	2301	35	1.52 (1.06-2.11)
Protein S deficiency, n = 94	1846	35	1.90 (1.32-2.64)
Factor V Leiden, n = 652	18 237	89	0.49 (0.39-0.60)
Prothrombin 20210G>A, n = 288	8324	28	0.34 (0.22-0.49)

POLIMORFISMOS GENETICOS



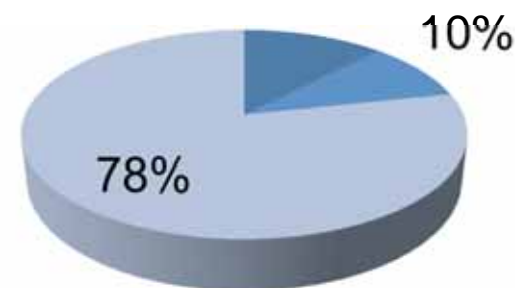
MUJERES

■ FVL ■ PT ■ NEGATIVO



HOMBRES 12%

■ FVL ■ PT ■ NEGATIVO

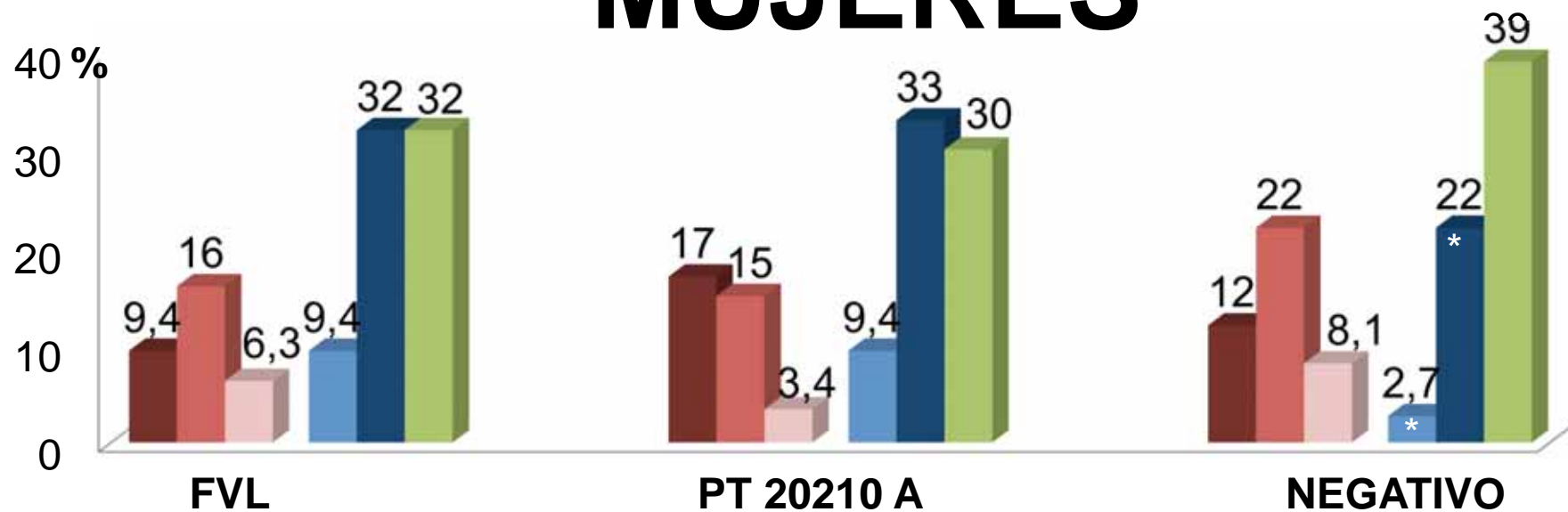


	FVL	PT 20210A	NEGATIV O
N	159	117	1202
EDA D	45±20	44±18	54±20*

	FVL	PT 20210A	NEGATIV O
N	186	144	1197
EDA D	50±16	54±16	56±17

Gadelha, Thromb Res 2010

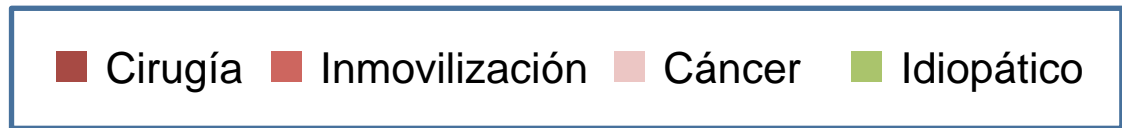
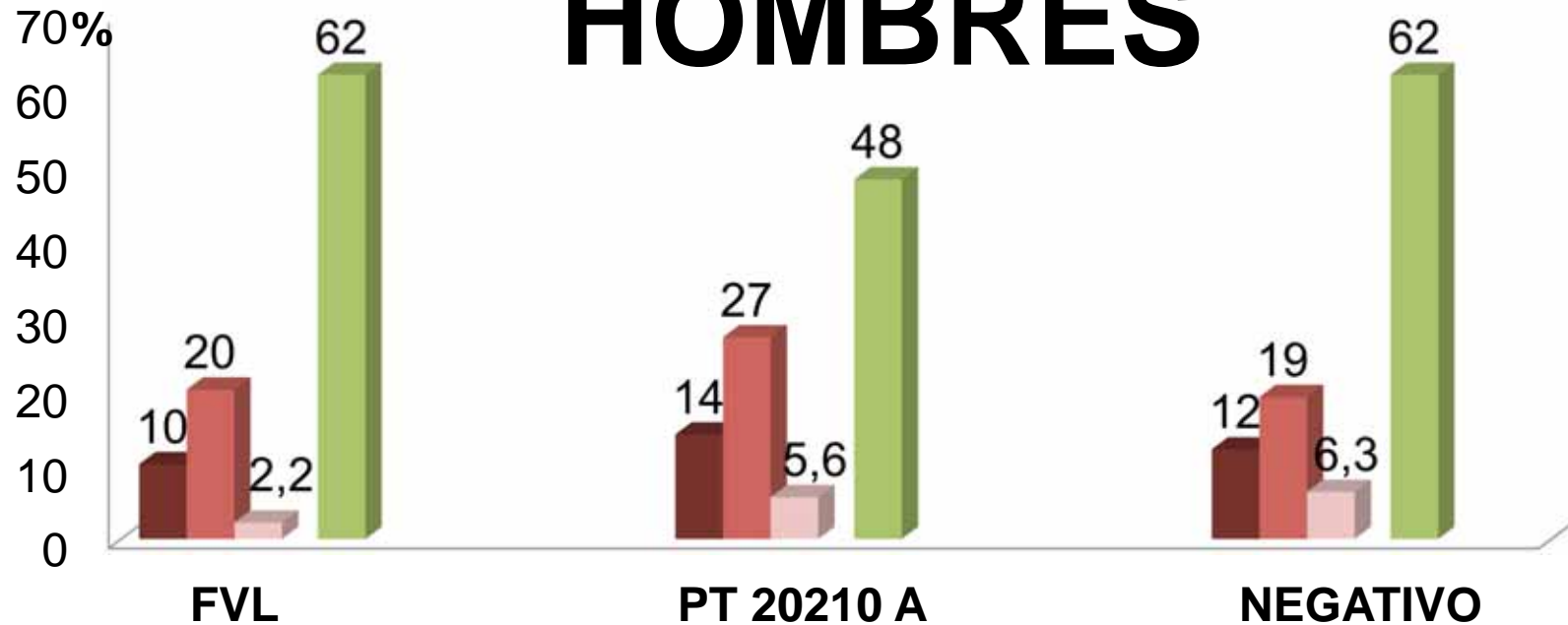
MUJERES



■ Cirugía
 ■ Inmovilización
 ■ Cáncer
 ■ Embarazo
 ■ Anticonceptivos
 ■ Idiopático

	FVL	PT 20210 A	NEGATIVO
	45±20	44±18	54±20*
Cirugía	40±20	42±16	48±19
Inmovilización	53±20	53±18	57±20
Cáncer	55±11	50±12	61±16
Embarazo	30±5.6	28±5.0	30±6.2
Anticonceptivos	29±8.8*	31±8.2	33±11
Idiopáticos	58±17	59±16	64±16*

HOMBRES



	FVL	PT 20210 A	NEGATIVO
Cirugía	50±16	54±16	56±17
Inmovilización	51±15	52±14	53±16
Cáncer	49±16	53±17	53±18
Idiopáticos	64±21	67±11	66±14
	50±17	56±15	56±17

A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families

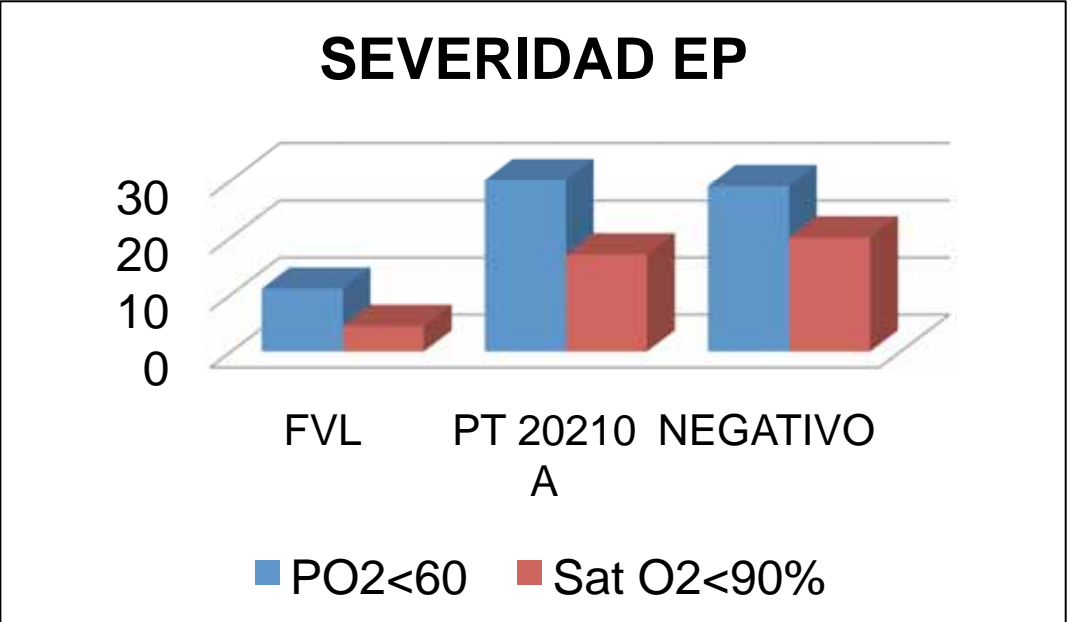
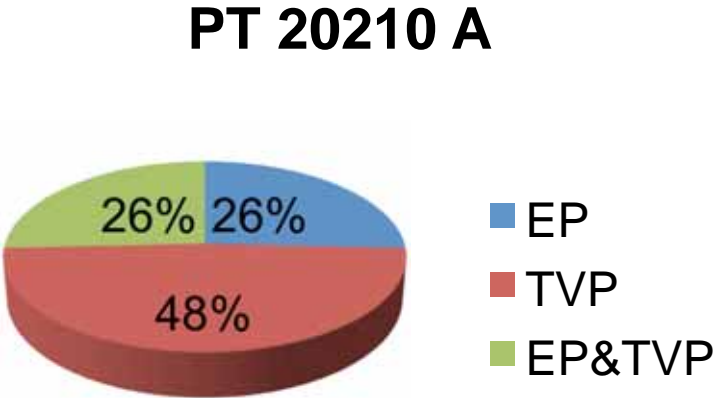
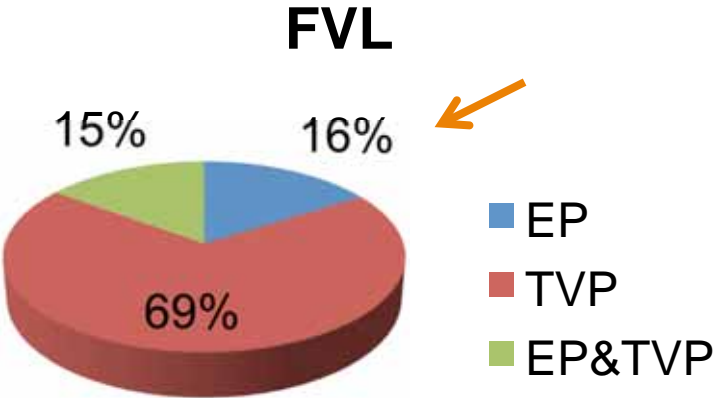
Table 1. Characteristics of men and women with a first episode of venous thrombosis

	Women, n = 523	Men, n = 293	P
First venous thrombosis			
Mean age at onset, (SD), y	34 (15)	44 (15)	< .001
Unprovoked, no. (%)	133 (25)	217 (74)	< .001
Condition that provoked thrombosis, no. (%)			
Oral contraceptives, no. (%)	114 (22)		
Pregnancy/puerperium, no. (%)	121 (23)		
Surgery, trauma, immobilization, no. (%)	148 (28)	74 (25)	.39
Malignancy, no. (%)	7 (1)	2 (1)	.50
Prevalence thrombophilic defects*			
Antithrombin deficiency, less than 70 IU/dL, no. (%)	22 (4)	11 (4)	.89
Protein C deficiency, less than 65 IU/dL, no. (%)	49 (11)	38 (15)	.14
Protein S deficiency, less than 65 IU/dL, no. (%)	58 (13)	34 (13)	.85
FV Leiden, no. (%)	249 (48)	127 (43)	.26
FVIII more than 150 IU/dL, no. (%)	281 (61)	166 (64)	.39
Prothrombin 20210G>A, no. (%)	88 (17)	48 (17)	.999

Table 2. Recurrence rates of venous thrombosis in men and women

	Overall venous thrombosis*		Unprovoked venous thrombosis†	
	Women	Men	Women	Men
No. of subjects	523	293	122	207
No. of recurrences	198	139	46	90
Mean age at onset of recurrence, y	40	48‡	49	50§
Observation period, y	3896	1499	615	998
Annual incidence, % (95% CI)	5.1 (4.4-5.8)	9.3 (7.8-10.9)	7.5 (5.5-10.0)	9.0 (7.3-11.1)
Relative risk (95% CI)	Reference	1.7 (1.4-2.1)	Reference	1.2 (0.8-1.7)

Presentación clínica



Gadelha, Thromb Res 2010

FVL: TVP O EP. Enigma o paradoja?



Table 1. Prevalence of factor V Leiden in deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and controls.

Author. Reference	DVT		Isolated PE		DVT+PE		All PE		Controls	
	n	%FVL	n	%FVL	n	%FVL	n	%FVL	n	%FVL
Manten 1996. ²	211	17	45	9	23	13	68	10	474	3
Martinelli 1997. ³	106	23	41	5	65	17	106	12	212	3
Baglin 1997. ⁴	471	20	207	12	-	-	207	12	511	3
Leroyer 1997. ⁵	90	14	-	-	75	15	78	15	200	4
Turkstra 1999. ⁶	-	-	67	7	25	24	92	12	128	3
de Moerloose 2000. ⁷	83	16	57	11	42	19	99	14	566	5
Margaglione 2000. ⁸	346	24	126	7	175	17	301	9	1329	5
Ordóñez 2000. ⁹	148	18	77	4	21	14	98	6	320	3
Boyanovsky 2001. ¹⁰	45	33	40	13	43	28	83	20	100	9
Meyer 2001. ¹¹	345	18	236	9	192	16	428	12	-	-
Emmerich 2001. ¹²	1327	20	-	-	-	-	464	15	3204	4
Juul 2004. ¹³	117	19	99	21	-	-	99	21	-	-
Arsov 2006. ¹⁴	145	24	45	13	-	-	45	13	200	6
Schulman 2007. ¹⁵	425	30	70	10	-	-	70	10	-	-
Stralen 2008. ¹⁶	2063	20	885	8	365	16	1250	11	4857	5
Mäkelburg 2010. ¹⁷	134	22	-	-	-	-	41	12	-	-
All studies	6056	21%	1995	9%	1026	17%	3529	12%	12101	4%
Crude OR		5.8		2.2		4.3		3.0		
(95% CI)*		(5.01-6.21)		(1.82-2.60)		(3.57-5.21)		(2.57-3.37)		

* Compared to controls.

Conclusiones



- Dentro de la práctica clínica diaria, estudiamos aproximadamente a la mitad de los pacientes con criterios de trombofilia
- De ellos, acorde a las series publicadas, el 34% presenta una alteración trombofílica
- FVL/PT son los defectos trombofílicos más frecuentes (suman más de la mitad de los casos)
- La edad <50 es la característica clínica más importante de los pacientes con defectos trombofílicos.

Conclusiones



- Atendiendo exclusivamente al FVL/PT
 - Existe diferencias entre ambos sexos
 - Edad de presentación: mujeres más jóvenes
 - Factores de riesgo: varones mayor proporción episodios idiopáticos
 - Confirmamos la paradoja/enigma del FVL
 - Importante las EP cursan con menos hipoxemia: infradiagnóstico??