

Introducción

En el tromboembolismo venoso (TEV), incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), como manifestaciones de una misma enfermedad. Constituye un fenómeno común con una incidencia de 300-600.000 casos de TVP y cerca de 50.000 muertes anuales causadas por EP, en Estados Unidos, y 10.000 muertes anuales, por la misma razón, en Francia.

Es una enfermedad que aumenta con la edad hasta 5.64% en población entre 70-79 años, comparada con 0.06% entre 20-29 años. Aproximadamente 20-30% de los pacientes que presentan un evento nuevo de TEV tienen, en la historia, un pariente en primer grado con un evento relacionado en el pasado, lo cual sugiere factores genéticos de riesgo entre el total de los factores de riesgo de TEV.

Desde 1856, año en que Virchow y un grupo de patólogos analizaron la mortalidad aumentada post-parto, se sugirió, que la trombosis venosa ocurría como consecuencia de una tríada de factores de riesgo que incluían éstasis, lesión vascular e hipercoagulopatía. El TEV ha sido objeto de numerosos congresos y simposios, dirigidos a la prevención del riesgo trombótico y las reflexiones más importantes en términos de salud pública y de innovación terapéutica son motivo de constante investigación.

La hemostasia normal es el resultado de un delicado balance entre el sistema pro-coagulante y los sistemas regulatorios; el TEV es el resultado de un desequilibrio entre factores procoagulantes, anticoagulantes y profibrinolíticos. Este desequilibrio refleja una compleja relación entre factores de riesgo genéticos, adquiridos y biológicos concurrentes.

El sistema regulatorio incluye inhibidores naturales del sistema de coagulación activado, de los cuales se conocen la antitrombina, las proteínas C y S, el inhibidor del factor tisular activado y el sistema fibrinolítico. La actividad inhibidora de la antitrombina es acelerada por glicosaminoglicanos del endotelio y el plasminógeno es activado por el activador tisular derivado también en el endotelio. De tal manera que la actividad regulatoria depende del endotelio intacto o de su función óptima. La disrupción del equilibrio normal lleva a hemorragia o a trombosis.

Trombofilia es un término frecuentemente usado para describir los factores de riesgo de pacientes con TEV; estos factores se han clasificado como genéticos o adquiridos, y datos recientes indican que el TEV es el resultado de una interacción entre múltiples factores de riesgo en un punto determinado, y en un tiempo preciso.

Entre los factores congénitos se incluye factor V Leiden, mutación de protrombina y de trombomodulina, hiperhomocisteinemia, aumento de niveles del factor VIII y de fibrinógeno. Hay casos raros de disfibrinogenemia y defi-

ciencia de activador del plasminógeno y pueden coexistir las mutaciones de protrombina y del factor V Leiden. Los pacientes con trombofilia hereditaria a menudo presentan un primer episodio de TEV antes de los 20 años, en casos severos, o de los 50 años en otros casos.

Los factores adquiridos de riesgo para TEV son comunes e incluyen, entre otros: éstasis, obesidad, cirugía general y ortopédica, edad avanzada, parálisis e inactividad, drogas, terapia de remplazo hormonal, anticonceptivos, trauma, cáncer, embarazo, infecciones, trastornos inmunológicos como LES y anemia hemolítica, viaje aéreo prolongado, falla cardíaca, síndrome mielo-proliferativo, antifosfolípidos. La trombosis rara veces ocurre en ausencia de factores adquiridos, con excepción de deficiencia de antitrombina III o la presencia de dos factores genéticos.

Es necesaria una historia clínica completa en la evaluación de un paciente con trombofilia.

Es necesario el EP en el diagnóstico de dolor torácico, en el cual el electrocardiograma y ecocardiografía son de valor pronóstico y diagnóstico, junto con otros biomarcadores como dímero D, troponinas y péptidos natriuréticos como el BNP.

La meta principal en TEV es la prevención y la terapia estándar es el uso de anticoagulantes como heparina no fraccionada o warfarínicos, drogas usadas desde hace más de 60 años, sin que se conozca su mecanismo exacto de acción. En las últimas décadas las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han tomado un lugar preponderante en la profilaxis de TEV. Estos agentes se desarrollaron como sustitutos de la heparina no fraccionada HNF, y cada una tiene características propias, con ventajas de aplicación, mayor biodisponibilidad, no requieren controles de laboratorio y diferencias en la razón de inhibición IIa/Xa. Por ende, las HBPM no son intercambiables ni son productos equivalentes entre ellas, dado su perfil farmacológico.

Para prevención primaria y secundaria a largo plazo se usan HBPM y anticoagulantes orales. En pacientes con EP masiva se deben considerar trombólisis y embolectomía.

Finalmente el desarrollo de nuevos anticoagulantes ha sido posible por el conocimiento de los mecanismos moleculares de la coagulación sanguínea, la introducción de tecnología recombinante del ADN, los avances en el diseño de la estructura de las nuevas drogas y el conocimiento de organismos hematófagos, lo cual ha permitido la aparición de nuevos medicamentos que actúan en sitios específicos de la coagulación y previenen o tratan la trombosis arterial y venosa.

De acuerdo con el sitio en que interfieren en la cascada de la coagulación, estos nuevos anticoagulantes, se ha caracterizado el sistema de coagulación en tres pasos que

incluyen la iniciación, donde actúan inhibidores del complejo factor VIIa/factor tisular; la propagación, con inhibidores de factor IXa y Xa, y un último paso, la ampliación, en la cual los antitrombóticos impiden la formación de fibrina.

Por último, la prevención a largo plazo es crítica para la calidad de vida de los pacientes con ETV por lo cual el desarrollo de nuevos anticoagulantes orales abre una expectativa esperanzadora en el manejo de esta entidad.

Bibliografía

- **Ansell J, Blanchard E.** Extended anticoagulation therapy for the primary and secondary prevention of venous thromboembolism. *Drugs* 2005; **65**: 303-311.
- **Bick RL, et al.** Unfractionated heparin, low molecular weight heparins and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology and clinical use. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;**19**:1-51.
- **Buller HR, Hoppener MR.** New anticoagulants and thromboprophylaxis. *Br J Surg* 2005;**92**:259-261.
- **DeStefano V, Mannucci PM.** Inherited thrombophilia, pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; **87**:3531-3544.
- **Hansson PO, Eriksson H.** Deep thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997; **157**:1665-1670.
- **Hirsh J.** New anticoagulants. *Blood* 2005;**105**:453-463.
- **Triplett DA, Oenner JA.** Comprehensive hypercoagulable state testing is indicated in patients with a first idiopathic deep venous thrombosis. *Med Clin N Am* 2003; **87**:1237-1250.
- **Wagstaff A.** Enoxaparin. A review of its use as thromboprophylaxis in acutely non surgical patients. *Drugs* 2005; **65**:1025-1036.
- **Weitz JI, Heit JA.** Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology* 2004; **105**:424-438.
- **Witz JI, Linkins L.** New anticoagulant therapy. *Annu Rev Med* 2005;**56**:63-77.