

Trombofilia

Trombosis

- ***Proceso resultante de una inapropiada iniciación y propagación de la respuesta hemostática.***

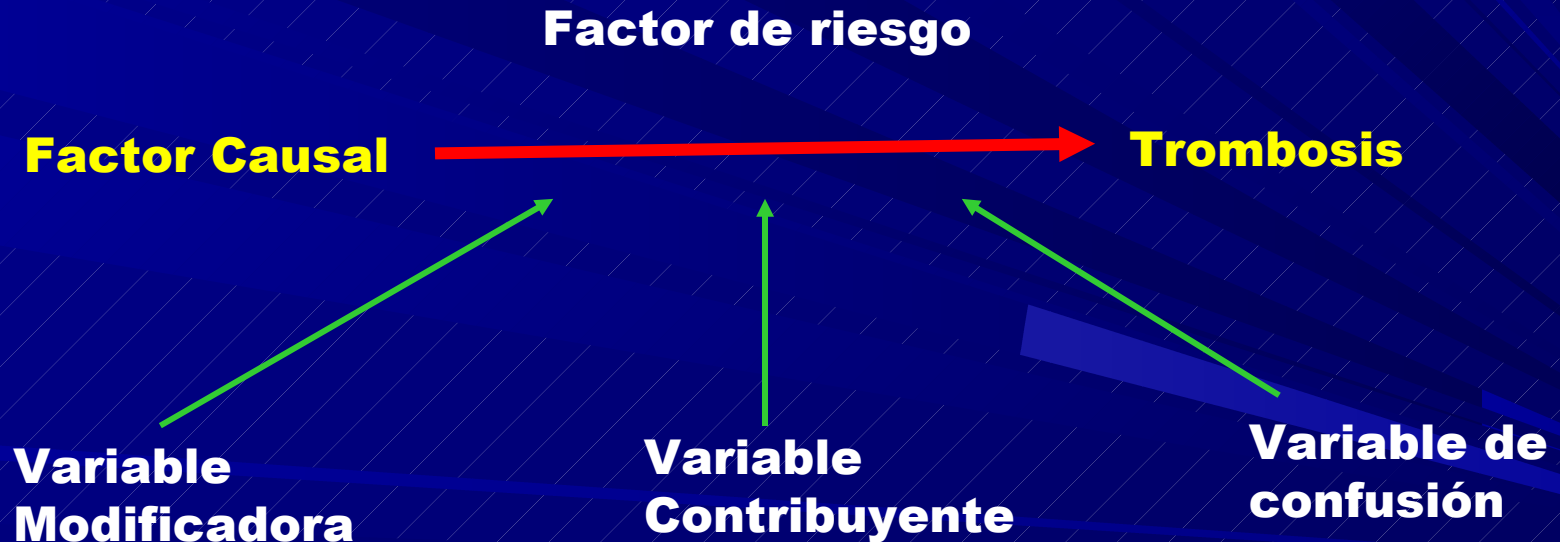
Trombofilia

- ***Abarca diversas enfermedades heredadas o adquiridas, con características que predisponen a fenómenos trombóticos ya venosos o arteriales.***

Factores de riesgo

<i>VENOSA</i>	<i>ARTERIAL</i>
<i>Obesidad</i>	<i>Ateroescclerosis</i>
<i>Varices</i>	<i>Tabaquismo</i>
<i>Infección</i>	<i>Hipertensión</i>
<i>Embarazo</i>	<i>Hipertrigliceridemia</i>
<i>Hipostatismo</i>	<i>Endocarditis</i>
<i>Cirugía</i>	<i>Arritmias</i>
<i>Insuficiencia Cardíaca</i>	
<i>Síndrome nefrótico</i>	
<i>Cancer</i>	

Factores de riesgo para la trombosis



Modelo de Virchow

- ***Anomalías en el endotelio.***
- ***En el flujo sanguíneo.***
- ***Componentes sanguíneos.***

Función Endotelial

- ***Es una superficie resistente a la trombosis.***
- ***Produce sustancias antitrombóticas.***

Sustancias antitrombóticas del endotelio

- ***Prostaciclina PGI_2 .***
- ***Oxido nitroso (FRDE).***
- ***Trombomodulina.***
- ***Sulfato de heparina.***
- ***Activador tisular del plasminogeno.***

Flujo Sanguíneo.

- ***La sangre tiene un flujo laminar concéntrico.***
- ***La velocidad hacia la pared es cero***
- ***La lámina central contiene más eritrocitos y la externa plaquetas.***
- ***La baja velocidad de la pared limita la migración plaquetaria.***

Efecto del calibre del vaso

- ***A mayor tamaño: manejan presión, la tendencia es a depositar más plaquetas.***
- ***A menor tamaño: manejan volumen, se deposita más fibrina.***

Alteraciones protrombóticas en el endotelio

- ***Daño endotelial.***
- ✓ ***Ateroesclerosis e hipercolesterolemia: reduce la prostaciclina(PGI₂) y oxido nitroso.***
- ✓ ***Homocistinemia: disminuye la trombomodulina y oxido nitroso.***
- ✓ ***Endotoxina libera: IL1, FNT.***

Anormalidades Reológicas

A) Trombosis arterial.

- ✓ **Flujo aumentado.**
- ✓ **Calibres grandes.**

B) Trombosis venosa.

- ✓ **Fujo disminuido.**
- ✓ **Calibres menores.**

Trombo venoso

- ***Aumento de la presión y dilatación.***
- ***Trombo rico en eritrocitos y plaquetas.***

Tombo arterial

- ***Modificaciones del flujo.***
- ***Flujo espiral.***
- ***Daño endotelial.***
- ***Activación y adhesión plaquetaria.***
- ***Trombo rico en plaquetas.***

Anormalidades Heredadas

- ***Deficiencia de Antitrombina III.***
- ***Resistencia a la proteína C activada.***
- ***Deficiencia de proteína C.***
- ***Deficiencia de proteína S.***
- ***Hiperhomocistinemia.***
- ***Disfibrinogenemias.***
- ***Aumento de FVIII.***

Anormalidades Adquiridas

- ***Resistencia a la proteína C activada.***
- ***Deficiencia de Antitrombina III.***
- ***Anticuerpos Antifosfolípidos.***
- ***Hiperhomocistinemia.***
- ***Hiperfibrinogenemia.***

Deficiencia de Antitrombina III

- ***Glucoproteína hepática de 432 aa.***
- ***Inhibidor de la trombina.***
- ***Inhibidor de Factores IXa, Xa, XIIa.***
- ***Cuenta con dos dominios:
Receptor de la trombina.
Captadora de heparina.***

Deficiencia de la ATIII

Tipo	I	II	III	IV
Sitio de Alteración Genética		Centro Reactivo	Captación Heparina	Pleomórfica
Cofactor de Heparina	↓	↓	↓	↓
Inhibición de Trombina	↓	↓	normal	↓
Antígeno ATIII	↓	normal	normal	↓
ATIII Inmuno-elektroforeisis	normal	normal	alterada	alterada

Deficiencia de la ATIII

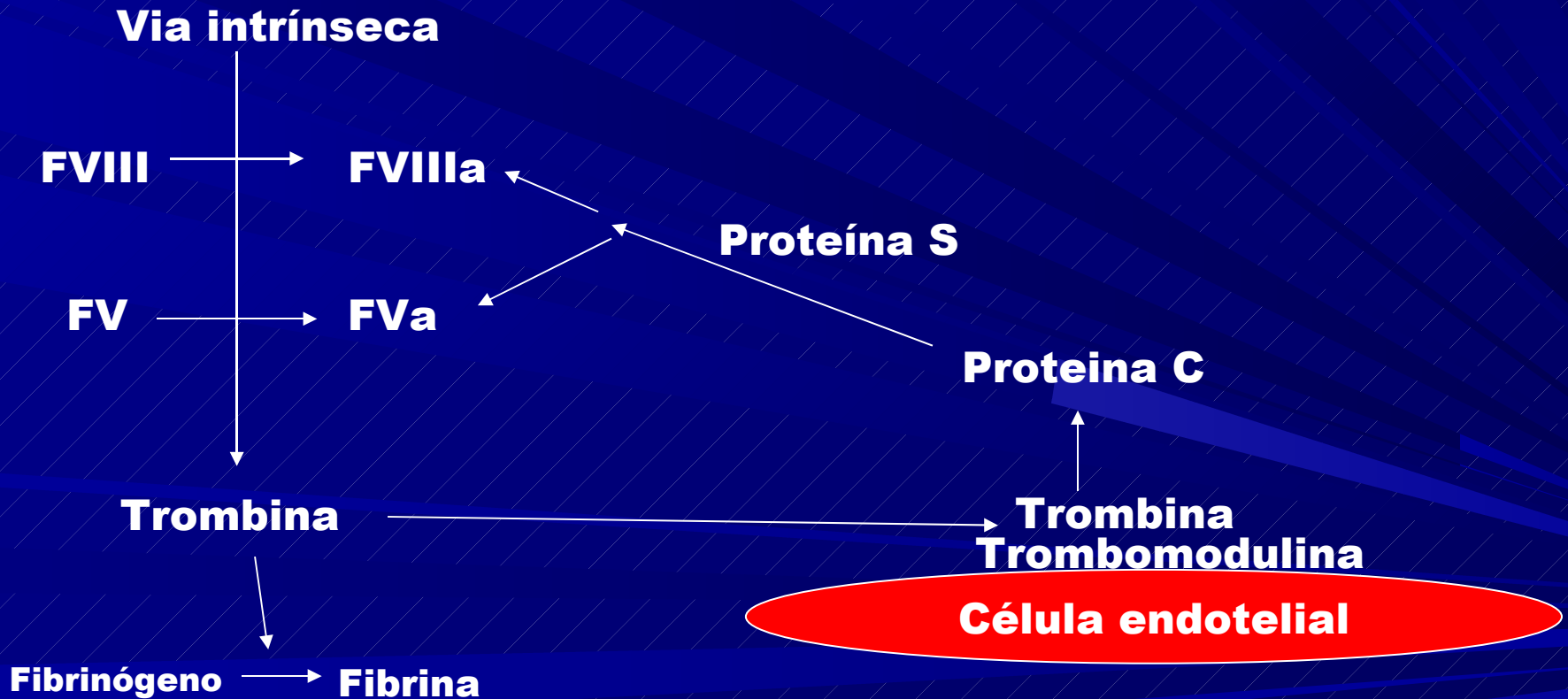
- ***Tipo I prevalencia de 1:5000 se asocia a complicaciones trombóticas.***
- ***Tipo II prevalencia de 1:700***

Deficiencia de la ATIII

Tratamiento

- ***Plasma o concentrados comerciales purificados.***
- ***Iniciar Anticoagulación durante los episodios de trombosis.***
- ***Tomar muestras previos a Tx.***

Sistema Proteína C-Proteína S



Proteína C

- ***Proteína C compuesta por 417 aa en una cadena ligera y una pesada.***
- ***Codificada en el Cr 2.***
- ***Es vitamino K dependiente.***
- ***Inhibe a los FVa y FVIIIa.***
- ***Es activada por trombina en presencia de trombomodulina.***

Deficiencia de proteína C

- ***Se hereda en forma autosómica dominante.***
- ***Heterocigotos 1 : 16mil son asintomáticos***
- ***La variedad homocigota es rara y grave.***

Incidencia 1 : 200mil a 400 mil.

En RN con purpura fulminante.

Deficiencia de proteína C

- ***Tipo I : por reducción en la síntesis 60% de los casos.***
- ***Tipo II : Por alteraciones estructurales.***

Deficiencia de proteína C

- ***Se encuentra disminuida en 2 a 5 % de las personas con trombosis.***

En mayores de 40 años y eventos recurrentes presente en 10 a 15%.

- ***En cuadros como TVP, TEP o tromboflebitis.***

Proteína S

- ***Glucoproteína de 635 aa.***
- ***Dos dominios específicos. Para unión a calcio y otro sensible a trombina.***
- ***Se codifica en el cromosoma 3.***
- ***Dependiente de Vitamina K.***

Proteína S

- ***Acelera hasta 25 veces la inactivación de FVa por PCa.***
- ***Actúa de forma variable sobre la actividad de PCa sobre VIIIa.***
- ***Anula la acción protectora de X sobre el FVa.***
- ***Inhibe acción de protrombina.***
- ***60% se encuentra unida a C4b.***

Deficiencia de Proteína S

- ***Se hereda en forma autosómica dominante.***
- ***Riesgo de 50% de presentar trombosis venosa antes de los 45 años.***
- ***Homocigotos : aumenta la gravedad***
- ***El 5 a 13% heterocigotos presenta trombosis arterial.***

Deficiencia de Proteína S

- ***Se encuentra disminuida en embarazo y durante la ingestión de anticonceptivos.***
- ***En individuos jóvenes, asociados a factores de riesgo.***
- ***Recién nacido solo tiene 25 a 20 % del adulto.***

Tratamiento

- ***Etapa aguda: heparina y plasma o concentrados comerciales.***
- ***Al “enfriar” el cuadro iniciar anticoagulación oral.***
- ***Se debe continuar con anticoagulación oral a largo plazo con monitorización con INR.***

Resistencia a la activación de la proteína C.

- ***Es el defecto hereditario más frecuente asociado a trombosis.***
- ***Se debe a una mutación del factor V de la coagulación.***
- ***Se produce al cambiar arginina por glicina en la posición 506, o factor Leyden (FV 506Q)***

Resistencia a la activación de la proteína C.

- ***El factor Va muestra resistencia a su inactivación.***
- ***Se encuentra hasta en el 2 a 7 % de la población.***
- ***Explica hasta el 60% de las trombosis venosas.***

Resistencia a la activación de la proteína C.

- ***Se hereda en forma autosómica
recesiva :***

Riesgo e trombosis

Heterocigotos : 5 a 10 veces.

Homocigotos: 50 a 100 veces.

Resistencia a la activación de la proteína C.

- ***En 40% de personas con antecedentes familiares de trombosis.***
- ***Trombosis arterial cuando se asocia a otros factores de riesgo como tabaquismo.***

Protrombina G20210A

- ***Se produce por una sustitución de guanina por adenina en posición 20210.***
- ***Es la segunda causa mas frecuente de trombofilia heredada.***
- ***Se hereda en forma autosómica recesiva.***

- ***La variedad heterocigota en 18% con historia familiar de trombosis.***
- ***No predispone a trombosis arterial.***
- ***Cursa con elevación de protrombina total 20-30%.***

Protrombina G20210A

Tratamiento.

Plasma fresco congelado.

Existe controversia para la AO de forma permanente.

Hiperhomocistinemia

- **Homocisteina se genera en metabolismo de la metionina.**
- **Se acumula al no continuar su conversión hasta cisteina y glutatión.**
- **Beta Cistationina (CBS) o 5,10 MTHF.**

Hiperhomocistinemia

- **Dislocación del cristalino.**
- **Glaucoma.**
- **Retraso mental.**
- **Osteoporosis.**
- **Ateroesclerosis.**
- **Trombosis en 50% lecho vascular**

Hiperhomocistinemia

Efectos de la homocisteina.

En endotelio vascular:

- *Generación de radicales superóxido.*
- *Inhibición de síntesis y secreción óxido nítrico.*
- *Inhibición de síntesis y secreción de prostaciclina.*

Hiperhomocistinemia

Efectos de la homocisteina.

A nivel plaquetario.

- ***Alteracion en el metabolismo de ácido araquidonico.***
- ***Aumento en tromboxano A₂.***

Hiperhomocistinemia

■ *Efectos de la homocisteína.*

En la hemostasia

- *Inhibición de la expresión endotelial de la trombomodulina*
- *Inhibición de proteína C activada*
- *Activación del factor V.*

Aspectos clínicos sugestivos de trombofilia

- ***Historia familiar.***
- ***Trombosis idiopática y/o recurrente.***
- ***Trombosis en edad temprana.***
- ***Resistencia al tratamiento Anticoagulante.***
- ***Asociación simultánea de trombosis venosa y arteriales.***
- ***Abortos de repetición.***
- ***Trombosis venosas en sitios inusuales.***
- ***Necrosis dérmica inducida por warfarina.***
- ***Púrpura neonatal fulminante***

Anticoagulación oral

INR : International Normalized Ratio
(cociente internacional ajustado)

INR = $\left(\frac{\text{Tiempo de protrombina problema}}{\text{Tiempo de protrombina testigo}} \right)^{ISI}$

$$INR = \frac{(TPp)^{ISI}}{TPt}$$

ISI : Índice de Sensibilidad Internacional

