

## Importancia de la hipercoagulabilidad en la cirugía de la isquemia crónica de extremidades inferiores

S. Cáncer-Pérez, F. Acín-García, A. Fernández-Heredero,  
 L. de Benito-Fernández, A. Bueno-Bertomeu, J. Alfayate-García,  
 J.R. March-García, A. López-Quintana de Carlos

### THE IMPORTANCE OF HYPERCOAGULABILITY IN THE SURGERY OF CHRONIC ISCHAEMIA OF THE LOWER LIMBS

**Summary.** Introduction. A high prevalence of hypercoagulability states has been described in patients with chronic ischaemia. Objective. To determine the prevalence and importance of hypercoagulability states in patients with chronic occlusive disorders of the lower limbs needing revascularization. Patients and methods. A prospective study was made between October 1999 and April 2000. In 52 patients we determined: antithrombin 111, proteins C and S, anticardiolipin antibodies, plasminogen,  $\alpha$ 2-antiplasmin and resistance to activated protein C. We recorded risk factors, clinical features, surgery performed and its results and analyze their relation to hypercoagulability changes. Results. There was antithrombin 111 deficit in 6% of patients, protein C deficit in 31%, protein S deficit in 2%, anticardiolipin antibodies in 10%, and resistance to activated protein C (RAPC) in 12%. In 29% of the patients one alteration was observed; in 13% more than one and in 58% no alteration was seen. Thrombosis occurred in 50% (3/6) as compared with 13% (6/46) of the patients without RAPC ( $p=0.05$ ). In patients with several alterations, thrombosis occurred in 42% (3/7) compared with 13% (6/45) of the other patients ( $p=0.08$ ). 33% (2/6) of the patients with RAPC had thrombosis early, compared with 2.1% (1/46) of the remainder ( $p=0.03$ ). 28% (2/7) of the patients with several alterations had early thrombosis compared with 2.2% (1/45) of the remainder ( $p=0.04$ ). Conclusions. There is a high prevalence of hypercoagulability states in chronic ischaemia. These findings have therapeutic implications. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 64-75]

**Key words.** Chronic ischaemia. Hypercoagulability. Resistance to activated protein C. Revascularization.

### Introducción

El estado de hipercoagulabilidad se define como un síndrome clínico caracterizado por una mayor y atípica tendencia a la trombosis. Episodios de trombosis en la

juventud, trombosis recurrentes o en localizaciones poco habituales, así como antecedentes familiares trombóticos, son datos que hacen sospechar su existencia. Dentro de los estados de hipercoagulabilidad se incluyen: déficit de antitrombina

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Madrid, España.

Correspondencia:  
 Dr. Francisco Acín García.  
 Hospital Universitario de Getafe. Ctra. de Toledo km 12,500. E-28901 Getafe (Madrid). Fax: +34 91 683 9748.  
 E-mail: facing@meditex.es  
 © 2002, ANGIOLOGÍA

III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, alteraciones del sistema fibrinolítico, presencia de anticuerpos antifosfolípidicos o alteraciones en la función plaquetaria, etc. Pueden ser primarios o secundarios a determinadas situaciones clínicas (neoplasias, postoperatorios, embarazo, etc.) (Tabla I) y constituyen un factor de riesgo reconocido de enfermedad tromboembólica venosa [1-9]. Recientemente también se ha observado mayor prevalencia de estas alteraciones en pacientes con enfermedad arterial obstructiva, asociándose su presencia a una mayor tasa de trombosis de las reconstrucciones [10-14].

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con enfermedad oclusiva crónica de extremidades inferiores que precisan revascularización, y cómo influyen en el resultado de la cirugía.

### Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 52 pacientes consecutivos con isquemia crónica de extremidades inferiores, programados para revascularización quirúrgica, desde octubre de 1999 hasta abril de 2000.

Se registraron factores de riesgo, clínica, cirugía realizada, complicaciones trombóticas postoperatorias y el resultado de la cirugía. La permeabilidad se determinó antes del alta y en cada revisión mediante la exploración física, estudio hemodinámico, dúplex y arteriografía en casos de duda sobre la permeabilidad. Las revisiones se realizaron al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año.

El análisis estadístico se realizó con el test exacto de Fisher. Para evaluar la permeabilidad se utilizó el análisis con tablas de vida, y éstas se compararon con la prueba del orden logarítmico (*log-rank test*); significación con valores de  $p < 0,05$  [15].

### **Muestrasanguínea**

Antes de la cirugía, sin que el paciente estuviera recibiendo tratamiento anticoagulante alguno, se extrajo una muestra de sangre venosa. En cada muestra se determinó: bioquímica completa con perfil lipídico, hepático y renal; sistemático y coagulación: INR, tiempo de protrombina, tiempo de céfalina, fibrinógeno, antitrombina III, proteína C, proteína S, anticuerpos anticardiolipina (ACA),  $\alpha_2$ -antiplasmina, plasminógeno y prueba de resistencia a la proteína C activada (Tabla II).

Para el estudio de coagulación, se utilizaron 14 mL; se mezclaron 9 volúmenes de sangre con 0,1 mol/L de citrato sódico (1 volumen) y se centrifugó a 2.000 revoluciones/min durante 5 min a temperatura ambiente. El plasma se analizó en las primeras 6 horas o se congeló a  $-70^{\circ}\text{C}$  en alícuotas de 1 mL o menos.

Se realizó la determinación cuantitativa (antígeno) de proteína S y C mediante el método ELISA.

La proteína C funcional se determinó mediante la activación de la proteína C con dos viales de enzima liofilizada derivada del veneno de la serpiente Souther Copperhead (*Agkistrodon contortrix*) con estabilizadores. La cantidad de proteína C activada se determinó por el coeficiente de hidrólisis del sustrato cromogénico S-2366, la liberación de pNA medida a 405 nm es proporcional al nivel de proteína C. Se

**Tabla I.** Estados de hipercoagulabilidad.

Primarios	Secundarios
Déficit de antitrombina III	Neoplasias
Déficit de proteína C	Tabaco
Déficit de proteína S	Trombocitopenia inducida por heparina
Resistencia a la proteína C	Síndrome antifosfolipídico
Protrombina 20210A	Embarazo
Déficit de cofactor II de heparina	Anticonceptivos orales
Déficit del factor XII	Diabetes mellitus
Homocistinemia	Hiperlipidemia
Disfibrinogenemia	Hiperfibrinogenemia
Alteraciones del sistema fibrinolítico:	Síndrome nefrótico
Hipoplasminogenemia	Vasculitis
Plasminógeno anormal	Cirugía
Déficit de activador del plasminógeno	Homocistinemia
Aumento de inhibidor del activador del plasminógeno	Enfermedades mieloproliferativas
Otros	Sepsis
	Otros

realizaron diluciones seriadas con plasma normal con actividad de proteína C de 100% y el valor se expresó como un porcentaje de actividad en el plasma normal mezclado (Coamatic® proteína C).

La proteína S funcional se determinó midiendo el grado de prolongación del tiempo de protrombina en presencia de tromboplastina bovina, iones calcio y proteína C activada (IL Test® proteína S-08468810).

La antitrombina III funcional se determinó midiendo la cantidad residual de actividad de trombina tras la incubación

del plasma del paciente con heparina. El contenido residual de trombina se calcula mediante un test cinético utilizando el sustrato Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA-IPA. La cantidad residual de actividad de trombina se utiliza para calcular el porcentaje de trombina inhibida comparada con plasma normal (Berichom® antitrombina III).

El plasminógeno se determinó añadiendo exceso de estreptocinasa al plasma diluido del paciente, formándose un complejo estreptocinasa-plasminógeno. La cantidad de complejo formado se calculó mediante su acción hidrolizante en

**Tabla II.** Intervalos de normalidad de las alteraciones de hipercoagulabilidad estudiadas.

	Valor normal
Antitrombina III	75-125%
Proteína C	70-140% coagulométrica 70-140% antígeno
Proteína S	60-120% coagulométrica 60-120% antígeno
Plasminógeno	80-125%
$\alpha_2$ -antiplasmina	80-120%
Anticuerpos anticardiolipina IgG	<20 unidades GPL/mL
Anticuerpos anticardiolipina IgM	<20 unidades MPL/mL
Prueba de resistencia a la proteína C	>2

el sustrato específico del plasminógeno CBS 30,41, liberando de esta forma el grupo cromofórico pNA. El color se lee fotométricamente a 405 nm. Se expresó como un porcentaje de actividad en el plasma normal mezclado (Coamatic® plasminógeno).

La  $\alpha_2$ -antiplasmina se determinó incubando el plasma del paciente diluido con exceso de plasmina. La actividad inhibida de plasmina es proporcional a la cantidad del inhibidor de plasmina. La cantidad remanente de plasmina hidroliza el sustrato cromogénico S-2403, liberando en esta forma el grupo cromofórico pNA. El color se lee fotométricamente a 405 nm (Coamatic® inhibidor de plasmina).

Los ACA IgG e IgM se determinaron mediante la técnica ELISA. Los anticuerpos IgG e IgM anticardiolipina se cuantifican frente a un estándar internacional (INOVA Quanta Lite ACA IgG e IgM).

La resistencia a la proteína C activada (RPCA) se determinó midiendo la res-

puesta del tiempo de tromboplastina parcial activada a la administración exógena de proteína C activada. La muestra de plasma se incuba con el reactivo APTT (fosfolípidos purificados con sílica coloidal) durante 5 min a 37 °C. La coagulación se inicia al añadir CaCl en ausencia y presencia de proteína C activada y se registra el tiempo de formación del coágulo.

Razón de RPCA= tiempo de coagulación con APC y CaCl/tiempo de coagulación con CaCl (Coatest® APC® resistencia).

Se estudiaron 52 pacientes, 47 varones (90,3%) y 5 mujeres (9,6%), con una edad media de 67,8 años (46-88). El 77% (40/52) eran fumadores, el 44% (23/52) diabéticos, el 33% (17/52) hipertensos, el 29% (15/52) presentaban dislipemia (colesterol o triglicéridos >200 mg/mL), el 17% (9/52) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, el 17% (9/52) padecían enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el 6% (3/52) presentaban insufi-

**Tabla III.** Alteraciones de hipercoagulabilidad detectadas.

	Trombosis precoz(3)	Trombosis tardía(6)	Permeable (43)	Total (52)
Déficit AT III	0	0	3 (6,9%)	3 (6%)
Déficit proteína C	2 (66,6%)	2 (33,3%)	12 (27,9%)	16 (31%)
Déficit proteína S	0	0	1 (2,3%)	1 (2%)
ACA	0	0	5 (11,6%)	5 (10%)
$\alpha_2$ -antiplasmina	0	0	0	0 (0%)
Plasminógeno	0	0	0	0 (0%)
RPCA	2 (66,6%)	1 (16,6%)	3 (6,9%)	6 (12%)
Varias alteraciones	2 (66,6%)	1 (16,6%)	4 (9,3%)	7 (13%)
Alguna alteración	2 (66,6%)	2 (33,3%)	18 (41,8%)	22 (42%)
Ninguna alteración	1 (33,3%)	4 (25%)	25 (58,1%)	30 (58%)

AT III: antitrombina III; ACA: anticuerpos anticardiolipina; RPCA: resistencia a la proteína C activada.

ciencia renal ( $\text{Cr} > 1,5 \text{ mg/dL}$ ), y el 31% (16/52) tenían cirugías vasculares previas.

La clínica que presentaban era: el 32% (17/52) de los pacientes claudicación invalidante, el 25% (13/52) dolor en reposo y el 42% (22/52) lesiones tróficas. Se realizaron 17 reconstrucciones aortoilíacas (12 derivaciones aortobifemorales y cinco femorofemorales) y 35 infrainguinales (11 derivaciones femoropoplíteas a primera porción, 13 femoropoplíteas a tercera porción y 11 a vasos distales).

## Resultados

El seguimiento medio fue de nueve meses (1-16 meses), con una tasa de permeabilidad a los 12 meses del 82%. Durante este período, se trombosaron nueve derivaciones (17%), todas ellas infrainguinales; tres trombosis precoces (5,7%): en un caso se

realizó amputación supracondílea y los otros dos se reintervinieron mediante nueva derivación. En uno de ellos, la infección de la derivación determinó la trombosis, no presentando ninguna alteración de la coagulación. Los otros dos pacientes presentaban varias alteraciones de la coagulación. Seis pacientes presentaron trombosis tardía (11,5%): cuatro pacientes se reintervinieron; de éstos, uno con varias alteraciones de la coagulación presentó, además, una trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar; a los otros dos pacientes se les realizó amputación. Fallecieron cuatro pacientes (7,6%), todos en el primer mes, uno por fracaso renal agudo y los otros tres por complicaciones cardiológicas.

Se detectaron estados de hipercoagulabilidad en el 42% de los pacientes: el 6% presentaban déficit de antitrombina III, el 31% déficit de proteína C, el 2% déficit de proteína S, el 10% ACA y el

12% resistencia a la proteína C activada. El 29% de los pacientes presentaban una alteración, el 13% más de una y el 58% ninguna (Tabla III).

En el análisis estadístico no se encontraron diferencias en los factores de riesgo, ni en el grado clínico de los pacientes, al comparar los que habían presentado trombosis de derivación frente a los que se mantuvieron permeables. Respecto a los estados de hipercoagulabilidad, se encontró mayor prevalencia de pacientes con RPCA y varias alteraciones de hipercoagulabilidad en el grupo de los trombosados frente a los que permanecieron permeables, con mayor significación estadística en los que presentaron trombosis precoz. El 50% (3/6) de los pacientes con RPCA se trombosaron frente al 13% (6/46) de los pacientes sin RPCA ( $p= 0,05$ ), la tasa de permeabilidad a los 12 meses fue significativamente menor en los pacientes con RPCA, que en los pacientes sin RPCA (50 frente a 86%, respectivamente;  $p= 0,0027$ , *log-rank*); no se hallaron diferencias respecto a factores de riesgo ni clínica entre los pacientes con RPCA y los que no presentaban esta alteración. El 42% (3/7) de los pacientes con varias alteraciones se trombosaron frente al 13% (6/45) del resto de los pacientes ( $p= 0,08$ ), la tasa de permeabilidad a los 12 meses fue también significativamente menor en los pacientes con varias alteraciones, que en el resto (57 frente a 86%, respectivamente;  $p= 0,0034$ , *log-rank*); tampoco se hallaron diferencias respecto a los factores de riesgo ni la clínica entre los pacientes con varias alteraciones de la coagulación y el resto. El 66% (2/3) de los pacientes con trombosis precoz presentaban

RPCA; el 33% (2/6) de los pacientes con RPCA presentaron trombosis precoz frente al 2,1% (1/46) de los pacientes sin esta alteración ( $p= 0,03$ ). El 66% (2/3) de los pacientes con trombosis precoz presentaban varias alteraciones; el 28% (2/7) de los pacientes con varias alteraciones presentaron trombosis precoz frente al 2,2% (1/45) del resto de los pacientes ( $p= 0,04$ ). No se hallaron diferencias respecto a los factores de riesgo ni la clínica entre los pacientes con trombosis precoz frente al resto de los pacientes.

## Discusión

La antitrombina III es el mayor inhibidor plasmático de la trombina y también inactiva los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. El déficit de antitrombina III puede ocurrir de forma congénita o adquirida. El déficit congénito se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta; el déficit homocigoto es letal en el útero y los heterocigotos suelen tener niveles de antitrombina III del 30 al 70% del valor normal. Puede estar causado por un descenso de la síntesis (tipo 1) o por la síntesis de una molécula anómala (tipo 2). El nivel de antitrombina III puede disminuirse en distintas enfermedades: insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa, sepsis y toma de anticonceptivos orales. El déficit se presenta en el 0,02% de individuos sanos, el 1% de pacientes consecutivos con trombosis venosa y el 4% de familias trombofílicas [1,16]. También se ha asociado con un aumento de riesgo de trombosis arterial y de trombosis precoz de derivación [17].

La proteína C es una proteína dependiente de la vitamina K que, en su forma activada, inactiva a los factores Va y VIII, y al inhibidor del activador del plasminógeno tisular. La proteína C se activa 20.000 veces más rápido cuando la trombina se une a la trombomodulina, formando un complejo en la superficie de la célula endotelial. El déficit se transmite de forma autosómica dominante. Los pacientes heterocigotos presentan del 30 al 70% de los niveles normales y los homocigotos un 5% o menos. También se ha descrito tipo 1 y 2. El déficit de proteína C tiene una prevalencia del 0,3% en individuos sanos, del 3% en pacientes consecutivos con trombosis venosa y en el 6% de las familias trombofílicas [1,16].

La proteína S no tiene actividad anticoagulante o fibrinolítica por sí misma, pero es el cofactor vitamina K dependiente de la proteína C. Circula como proteína libre (30-40%) y de forma inactiva unida a la proteína de unión C4b, que es un reactante de fase aguda. Los niveles de proteína S en heterocigotos son del 15 al 50% del valor normal y en homocigotos menores del 5%. Su prevalencia en la población general no se conoce, pero está presente en el 1-2% de pacientes consecutivos con trombosis venosa y en el 6% de las familias trombofílicas [1,16].

Las proteínas C y S son proteínas dependientes de la vitamina K y se sintetizan en el hígado. Sus niveles plasmáticos pueden estar disminuidos en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, déficit de vitamina K, coagulación intravascular diseminada, en pacientes que se someten a cirugía mayor y en procesos de trombosis aguda. El déficit

de proteína C [2,3] y el de proteína S [4-7] se asocian a mayor riesgo de trombosis venosas. Varios estudios señalan una asociación entre oclusión arterial periférica y déficit de proteína C y S, que se han encontrado hasta en el 15-20% de los pacientes con enfermedad vascular menores de 50 años [10-14].

El ligando más conocido de los ACA es la glucoproteína I beta 2, un anticoagulante natural. El síndrome antifosfolipídico es una causa frecuente de hipercoagulabilidad adquirida, se presenta en el 1-5% de la población y aumenta con la edad. Se trata de un cuadro clínico caracterizado por trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales y trombocitopenia relacionada con ACA o prueba de anticoagulante lúpico positivo. Aunque se ha descrito una mayor tasa de trombosis de las reconstrucciones arteriales en estos pacientes [18,19], en un estudio prospectivo con 327 pacientes intervenidos no se observó diferencia en la permeabilidad entre los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y los que no los presentaban [20].

El 42% de los pacientes en nuestro estudio presentan algún estado de hipercoagulabilidad, porcentaje similar al encontrado por otros autores en pacientes con isquemia crónica. Ray et al [13], en un estudio retrospectivo con 124 pacientes intervenidos por isquemia crónica, encuentran que el 40% presentaban estados de hipercoagulabilidad, con una prevalencia significativamente mayor que en el grupo control (11%),  $p < 0,01$ . Los mismos autores publican un estudio prospectivo [14] con 60 pacientes en el que el 35% presentan estados de hipercoagulabilidad.

En pacientes intervenidos, tanto en estudios retrospectivos [13] como pros-

pectivos [11,14], se ha encontrado una prevalencia de estados de hipercoagulabilidad significativamente mayor entre los pacientes con oclusión precoz. Eason et al [12] describen una tasa alta de trombosis en pacientes con estados de hipercoagulabilidad y derivación protésica, si bien nosotros no hemos encontrado esta asociación en nuestro grupo.

La RPCA fue descrita por primera vez por Dahlbäck et al en 1993 [21]. Se caracteriza por una respuesta anticoagulante pobre a la proteína C activada; los pacientes presentan niveles normales de proteína C pero manifiestan una respuesta anticoagulante anormalmente baja al añadir proteína C activada exógena. En 1994, Bertina et al [22] describen una mutación en el gen del factor V (factor V de Leiden), que se transmite con herencia autosómica dominante y que es la responsable de gran parte de los casos con RPCA: se trata de una transposición en la posición 1691 del gen del factor V de glutamina por arginina. Esta transposición origina una sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 de la cadena pesada del factor V, impidiendo la inactivación del factor Va por la proteína C activada, debido a la pérdida de la carga positiva en el sitio de unión. Se ha descrito una prevalencia de la RPCA en controles sanos del 2 al 9% [2,23-26] y del factor V de Leiden del 1,2 al 15% [16,27-30]. Existen importantes diferencias en la prevalencia de portadores del factor V de Leiden entre distintas regiones geográficas y entre distintos grupos étnicos, siendo la tasa de portadores más alta en individuos de origen europeo (4-15%) que en poblaciones no europeas (0-3%) [30].

La mayoría de los pacientes con RPCA muestran también la mutación del factor V de Leiden. Sin embargo, estos dos grupos no se solapan completamente, hay pacientes con RPCA que no presentan la mutación y esto es más frecuente en pacientes con trombosis, lo que sugiere que la RPCA de cualquier causa es por sí misma un factor de riesgo de trombosis. Inversamente, algunos pacientes con factor V de Leiden no tienen RPCA y éstos no parecen que sufran trombosis [31]. La prevalencia del factor V de Leiden entre pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y RPCA es del 75 al 90% [24,28,32-34], mientras que entre pacientes con patología arterial se ha encontrado la mutación en el 67% de pacientes con RPCA [35]. Se han descrito distintos factores que podrían alterar las razones de RPCA: embarazo, anticonceptivos orales, moléculas de factor VIII resistentes a la proteína C activada, niveles plasmáticos elevados de factor VIII, moléculas de proteína S disfuncionante, anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-fosfolipídicos [36].

La RPCA es el estado de hipercoagulabilidad que con mayor prevalencia se ha asociado a trombosis venosa. Estos pacientes tienen un riesgo siete veces mayor de presentar trombosis venosa [23], que se eleva a 80 en los pacientes homocigotos para la mutación del factor V [27]. La RPCA tiene una prevalencia del 40% entre pacientes jóvenes consecutivos con trombosis venosa, del 50% de los pacientes que referían historia familiar de trombosis venosa y del 7% de controles sanos [24]. El 52-64% de los pacientes con trombosis venosa recurrente o en la juventud presentan RPCA [37].

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de RPCA del 12% en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores, prevalencia mayor a la encontrada en la población general, y similar a la descrita en otros estudios con pacientes de características similares a las de nuestro grupo [35,38-40]. En las series que incluyen pacientes con distintas enfermedades vasculares, se ha detectado mayor prevalencia de RPCA entre los pacientes que presentaban patología obstructiva de extremidades inferiores frente al resto [35,38,40]. Estos datos apoyan la hipótesis planteada por Ouriel et al [38], la cual sostiene que la RPCA puede contribuir en la patogénesis de la trombosis arterial terminal sobre lesiones ya existentes en el endotelio. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se realiza dúplex carotídeo y femoral a 826 individuos y se describe una asociación independiente y gradual entre RPCA y estenosis mayor al 40% (y no con estenosis menores) en las arterias femoral y carótida [41].

La prevalencia de la RPCA se ha investigado en otras enfermedades vasculares. En pacientes con infarto agudo de miocardio no hay consenso; se han publicado estudios que encuentran mayor incidencia de esta alteración en estos pacientes [42] y otros en los que no [43,44]. Respecto a los pacientes con episodios isquémicos cerebrales, aunque algunos estudios han sugerido una asociación, la mayoría (incluyendo dos estudios prospectivos [29,45]) no encuentran una relación significativa. Recientemente, en una revisión de 31 estudios sobre accidente cerebrovascular isquémico y RPCA/factor V de Leiden, se calculó una prevalencia de RPCA del 7% en pacientes con isquemia cerebral [46].

Al igual que otros autores [35,38,40], hemos detectado una prevalencia de RPCA significativamente mayor entre los pacientes que presentaron trombosis, principalmente precoz. Aunque la tasa de permeabilidad de los pacientes con RPCA es significativamente menor que en pacientes con respuesta normal a la proteína C activada, debido al bajo número de casos en el subgrupo de pacientes con resistencia a la proteína C activada, aumenta el error tipo I o II, y lo mismo ocurre al comparar la tasa de permeabilidad de los pacientes con varias alteraciones de hipercoagulabilidad frente al resto de pacientes.

En nuestra serie todas las derivaciones que se ocluyeron eran infrainguinales, y el 66% de los pacientes con trombosis precoz presentaban RPCA. La mayor vulnerabilidad a la trombosis precoz de una derivación infrainguinal en estos pacientes también ha sido señalada por otros autores. En la serie de Ouriel et al [38], el 60% de los 22 pacientes con derivación infrainguinal trombosada presentaban resistencia a la proteína C activada; Donalson et al publican en 1997 [40] una serie con 110 pacientes intervenidos por enfermedad oclusiva de extremidades inferiores (33 aortoilíaca y 77 infrainguinal), en la que encuentran asociación significativa entre trombosis precoz y RPCA; 13 de las 15 derivaciones ocluidas eran infrainguinales.

Nuestro estudio muestra una alta prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores que precisan revascularización. La RPCA y la presencia de varias alteraciones de la coagulación se asocian a un mayor riesgo de trombosis, fundamentalmente precoz, de las deriva-

ciones infrainguinales. Aunque no existen datos objetivos en los que basar el tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan la anticoagulación en estos pacientes.

### Conclusiones

Parece necesario realizar estudios con un

mayor número de pacientes seleccionados que confirmen nuestros hallazgos. De ser así, sería razonable realizar un estudio de hipercoagulabilidad, incluyendo RPCA, en los pacientes a los que se va a realizar una derivación infrainguinal, y en su caso, considerar el uso de anticoagulantes en aquellos en los que se detecte alguna alteración de la hipercoagulabilidad.

### Bibliografía

1. Silver D, Vouyouka A. The caput medusae of hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2000; 31: 396-405.
2. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.
3. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993; 341: 134-8.
4. Schawrz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
5. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-8.
6. Lauer CG, Reid III TJ, Wideman CS, Evatt BL, Alving BM. Free protein S deficiency in a family with venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1990; 12: 541-4.
7. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 2000; 95: 1935-41.
8. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814-28.
9. Chervu A, Clagett GP. Bleeding & clotting disorders. In Dean RH, Yao JS, Brewster T, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Vascular Surgery*. Connecticut: Appleton & Lange; 1995. p. 55-79.
10. Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, Sawchuk AP, Mulder SG, Anderson CP, et al. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989; 9: 334-41.
11. Donalson MC, Weinberg DS, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA. Screening for hypercoagulable states in vascular surgical practice: a preliminary study. *J Vasc Surg* 1990; 11: 825-31.
12. Eason JD, Mills JL, Beckett WC. Hypercoagulable states in arterial thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 211-5.
13. Ray SA, Rowley MR, Loh A, Talbot SA, Bevan DH, Taylor RS, et al. Hypercoagulable states in patients with leg ischaemia. *Br J Surg* 1994; 81: 811-4.
14. Ray SA, Rowley MR, Bevan DH, Taylor RS, Dormandy JA. Hypercoagulable abnormalities and postoperative failure of arterial reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 363-70.
15. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
16. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem* 1997; 43: 1678-83.
17. Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, Garancis JC. Antithrombin deficiency: a cause of unexplained thrombosis in vascular surgery. *Surgery* 1981; 89: 735-42.
18. Nitecki S, Brenner B, Hoffman A, Lanir N, Schramek A, Torem S. Lower limb ischaemia in primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 414-9.
19. Shortell CK, Ouriel K, Green RM, Condemi JJ, DeWeese JA. Vascular disease in the antiphospholipid syndrome: a comparison with the patient population with atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1992; 15: 158-66.
20. Lee RW, Taylor LM, Landry GJ, Goodnight SH, Moneta GL, Edwards JM, et al. Prospective comparison of infrainguinal bypass grafting in patients with and without antiphospholipid antibodies. *J Vasc Surg* 1996; 24: 524-33.

21. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterized by poor anti-coagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1004-8.
22. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Drven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
23. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-6.
24. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22.
25. Sánchez J, Román J, de la Torre MJ, Velasco F, Torres A. Low prevalence of the factor V Leiden among patients with ischemic stroke. *Haemostasis* 1997; 27: 9-15.
26. Demarmels Biasiutti F, Merlo C, Furlan M, Sulzer I, Binder BR, Lammle B. No association of APC resistance with myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 456-9.
27. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
28. Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton KK, Cooper PC, Preston FE, Peake IR. High prevalence of a mutation in the factor V gene within the U.K. population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. *Br J Haematol* 1994; 88: 219-22.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-7.
30. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
31. Laffan MA. Activated protein C resistance and myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 319-21.
32. Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94: 2521-4.
33. de Ronde H, Bertina RM. Laboratory diagnosis of APC-resistance: a critical evaluation of the test and development of diagnostic criteria. *Thromb Haemost* 1994; 72: 880-6.
34. Dahlbäck B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a base for venous thromboembolism. *J Intern Med* 1995; 237: 221-7.
35. Sampram ESK, Lindblad B, Dahlbäck B. Activated protein C resistance in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 624-9.
36. Fisher M, Fernández JA, Ameriso SF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A, Griffin JH. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginine 506 glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27: 1163-6.
37. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernández JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-93.
38. Ouriel K, Green RM, DeWeese JA, Cimino C. Activated protein C resistance: prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 46-52.
39. Foley PWS, Irvine CD, Standen GR, Morse C, Smith FT, McGrath C, et al. Activated protein C resistance, factor V Leiden and peripheral vascular disease. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 157-60.
40. Donalson MC, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Longtine JA, Dorfman DM. Impact of activated protein C resistance on general vascular surgical patients. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1054-60.
41. Kiechl S, Muigg A, Santer P, Mitterer M, Egger G, Oberholzner M, et al. Poor response to activated protein C as a prominent risk predictor of advanced atherosclerosis and arterial disease. *Circulation* 1999; 99: 614-9.
42. Makris TK, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Gialeraki AE, Anastasiadis G, Triposkiadis FK, et al. Resistance to activated protein C and FV leiden mutation in patients with a history of acute myocardial infarction or primary hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 61-5.
43. Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Fiesinger JN. Resistance to activated protein C: role in venous and arterial thrombosis. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 254-60.
44. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 912-5.
45. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing from coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067-78.
46. Mansourati J, da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000; 83: 822-5.

**IMPORTANCIA DE LA  
HIPERCOAGULABILIDAD EN LA  
CIRUGÍA DE LA ISQUEMIA CRÓNICA  
DE EXTREMIDADES INFERIORES**

**Resumen.** Introducción. Se ha descrito una alta prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en pacientes con isquemia crónica. Objetivo. Determinar la prevalencia e importancia de estados de hipercoagulabilidad en pacientes con patología oclusiva crónica de extremidades inferiores, que precisan revascularización. Pacientes y métodos. Estudio prospectivo octubre 1999-abril 2000. En 52 pacientes se determinó: antitrombina III, proteína C y S, anticuerpos anticardiolipina, plasminógeno,  $\alpha_2$ -antiplasmina y resistencia a la proteína C activada. Se registraron factores de riesgo, clínica, cirugía realizada y resultados, y se analizó su relación con alteraciones de hipercoagulabilidad. Resultados. El 6% presentaban déficit de antitrombina III; el 31%, déficit de proteína C; el 2%, déficit de proteína S; el 10%, anticuerpos anticardiolipina, y el 12%, resistencia a la proteína C activada (RPCA). El 29% de los pacientes presentaban una alteración; el 13%, más de una, y el 58%, ninguna. El 50% (3/6) de los pacientes con RPCA se trombosaron, frente al 13% (6/46) de los pacientes sin RPCA ( $p=0,05$ ). El 42% (3/7) de los pacientes con varias alteraciones se trombosaron, frente al 13% (6/45) del resto ( $p=0,08$ ). El 33% (2/6) de los pacientes con RPCA presentaron trombosis precoz, frente al 2,1% (1/46) del resto ( $p=0,03$ ). El 28% (2/7) de los pacientes con varias alteraciones presentaron trombosis precoz, frente al 2,2% (1/45) del resto ( $p=0,04$ ). Conclusiones. La prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en isquémicos crónicos es elevada. Estos hallazgos inducen implicaciones terapéuticas. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 64-75]

**Palabras clave.** Hipercoagulabilidad. Isquemia crónica. Resistencia a la proteína C activada. Revascularización.

**IMPORTÂNCIA DA  
HIPERCOAGULABILIDADE NA  
CIRURGIA DA ISQUEMIA CRÓNICA  
DOS MEMBROS INFERIORES**

**Resumo.** Introdução. Foi descrita uma alta prevalência de estados de hipercoagulabilidade em doentes com isquemia crónica. Objectivo. Determinar a prevalência e importância dos estados de hipercoagulabilidade nos doentes com patologia oclusiva crónica dos membros inferiores, necessitando de revascularização. Doentes e métodos. Estudo prospectivo de Outubro 1999-Abril 2000 de 52 doentes, determinou-se: antitrombina III, proteína C e S, anticorpos anticardiolipina, plasminogénio,  $\alpha_2$ -antiplasmina e resistência à proteína C activada. Registaram-se os factores de risco, sintomatologia, cirurgia realizada e resultados, e analisou-se a relação com alterações de hipercoagulabilidade. Resultados. 6% apresentavam défice de antitrombina III, 31% défice de proteína C, 2% défice de proteína S, 10% anticorpos anticardiolipina, e 12% resistência à proteína C activada. Registaram-se os factores de risco, sintomatologia, cirurgia realizada e resultados, e analisou-se a relação com alterações de hipercoagulabilidade. Resultados. 6% apresentavam défice de antitrombina III, 31% défice de proteína C, 2% défice de proteína S, 10% anticorpos anticardiolipina, e 12% resistência à proteína C activada. 29% dos doentes apresentavam uma alteração, 13% mais de uma, e 58% nenhuma. 50% (3/6) dos doentes com RPCA sofreram trombose, face a 13% (6/46) dos doentes sem RPCA ( $p=0,05$ ). 42% (3/7) dos doentes com várias alterações sofreram trombose, face a 13% (6/45) dos restantes ( $p=0,08$ ). 33% (2/6) dos doentes com RPCA apresentaram trombose precoce, face a 2,1% (1/46) dos restantes ( $p=0,03$ ). 28% (2/7) dos doentes com várias alterações apresentaram trombose precoce, face a 2,2% (1/45) dos restantes ( $p=0,04$ ). Conclusões. A prevalência de estados de hipercoagulabilidade nos isquémicos crónicos é elevada. Estes achados induzem implicações terapêuticas. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 64-75]

**Palavras-chave.** Hipercoagulabilidade. Isquemia crónica. Resistência à proteína C activada. Revascularização.