

Enfermedades vasculares hepáticas

ETIOLOGÍA

BUDD-CHIARI. TRAT. pág. 5 TROMBOSIS PORTAL. TRAT. pág. 11 ENF. VENOCLUSIVA HEPÁTICA pág. 14

AMPARO SANTAMARÍA Y
JOSÉ MATEO
Unidad de Hemostasia y
Trombosis. Servicio de
Hematología. Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau. Barcelona.
España.

Puntos clave

La enfermedad tromboembólica venosa, incluyendo el SBC y la TPNC, es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales.

En el 80% de los casos se puede identificar uno o más factores de riesgo.

El SBC y la TPNC pueden ser primarios (mutación factor V de Leiden, etc.) o secundarios a factores ambientales (anticonceptivos, síndrome antifosfolípido, etc.).

Ante un paciente que presenta SBC o TPNC se debe descartar todas las causas conocidas en la actualidad de trombofilia hereditaria, síndromes mieloproliferativos y el síndrome antifosfolípido.

Estudio etiológico en el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis portal no cirrótica

El síndrome de Budd-Chiari (SBC), que consiste en la obstrucción del drenaje venoso hepático como resultado de la oclusión del flujo hepático en las venas suprahepáticas o en la vena cava inferior, y la trombosis portal no asociada a cirrosis hepática (TPNC) se desarrollan frecuentemente en situaciones de hipercoagulabilidad o trombofilia subyacente¹. La interacción entre factores adquiridos (anticonceptivos orales, intervenciones locales, etc.) y factores genéticos (mutación factor V de Leiden, etc.) aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa (fig. 1)². Así, en diferentes estudios se ha establecido que es posible identificar uno o más factores de riesgo hasta en un 80% de los pacientes, en un 16% de los casos se asocian factores locales y sistémicos y hasta en un 33% se puede determinar un factor de riesgo hereditario conocido³⁻⁶.

Estudio etiológico en el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis portal no cirrótica

Ante el diagnóstico de una trombosis venosa debe determinarse si se trata de una trombosis primaria o secundaria. La causa más común de la trombosis primaria es la trombofilia, que se define como la predisposición individual a presentar episodios tromboembólicos. Actualmente se sabe que estos estados protrombóticos se comportan como un factor que debilita la frágil balanza de la hemostasia hacia la trombosis; la interacción con el ambiente (factores adquiridos) hace que definitivamente la balanza se incline hacia el desarrollo de la trombosis. Este fenómeno no es estático, sino que se produce a lo largo de la vida de la perso-

na, y su aparición depende de la intensidad del factor ambiental o adquirido y del tipo de factor genético.

El concepto de trombofilia hereditaria es más amplio y reconoce la importancia de ambos factores. Se define como la tendencia genéticamente determinada hacia la tromboembolia venosa. Las anomalías dominantes o combinaciones de defectos menos graves pueden ser clínicamente aparentes desde edades tempranas, recurren con frecuencia y suele existir historia familiar².

Trombofilia hereditaria

Los factores genéticos claramente identificados como causantes de la trombofilia se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Causas de trombofilia hereditaria

Factores hereditarios

Déficit de antitrombina
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Resistencia a la PCa/Factor V de Leiden
Mutación G20210A del gen de la protrombina
Disfibrinogenemia

Factores con componente hereditario y adquirido (la contribución relativa precisa no está establecida)

Hiperhomocisteinemia
Elevación del factor VIII
Elevación del fibrinógeno

Lectura rápida



El SBC y la TPNC se relacionan con síndromes de hipercoagulabilidad, que pueden dar lugar a enfermedad tromboembólica.

La interacción entre factores adquiridos (anticonceptivos orales, intervenciones locales, etc.) con factores genéticos (mutación factor V de Leiden, etc.) provocarán el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa.

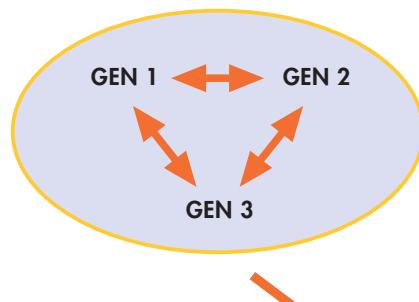
Hasta en un 80% de los pacientes se identifican uno o más factores de riesgo, en un 16% de los casos se asocian factores locales y sistémicos y aproximadamente en un 33% se determina un factor de riesgo hereditario conocido.

Entre las causas más frecuentes de trombofilia hereditaria están los déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, la mutación factor V de Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina y la hiperhomocisteinemia moderada.

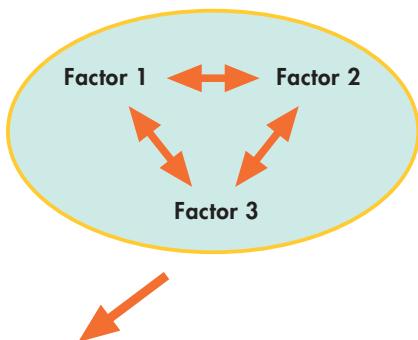
Como causas de trombofilia adquirida se debe estudiar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, síndromes mieloproliferativos y procesos neoplásicos.



Efectos genéticos



Efectos ambientales



Enfermedad tromboembólica

Figura 1. La trombosis puede estar causada por la interacción de factores genéticos y adquiridos.

Déficit de factores de la vía de la inhibición fisiológica de la coagulación

Deficiencia de antitrombina. La antitrombina es una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado; es el principal inhibidor de la trombina y otros factores de la coagulación. El déficit de antitrombina es poco prevalente en nuestro medio (0,5% de los pacientes con trombosis), y la herencia es autosómica dominante. Las situaciones de riesgo protrombótico aumentan en gran medida la probabilidad de trombosis venosa a edades tempranas (25-35 años) y en lugares poco habituales (hepáticas, mesentéricas, etc.). En los estudios más recientes se ha asociado a un aumento del riesgo de trombosis en pacientes con SBC o TPNC; sin embargo, dada la baja prevalencia del déficit de antitrombina, es difícil establecer el riesgo relativo asociado de trombosis^{1,3}.

Deficiencia de proteína S. La proteína S es una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado, en megacariocitos y en las células de Leydig. Su síntesis depende de la vitamina K. Es el cofactor de la proteína C activada en la degradación de los factores Va y VIIIa. La prevalencia del déficit de esta proteína en España es de un 7,3% de los pacientes que desarrollan trombosis. La edad de presentación varía entre los 35 y los 55 años. La prevalencia estimada en el SBC y en la TPNC, en algunos estudios, es hasta de un 30%, si bien en la mayoría de los casos está asociada con otros factores de riesgo³.

Deficiencia de proteína C. La proteína C es una glucoproteína plasmática de síntesis hepática dependiente de la vitamina K y es la responsable de la inactivación de los factores Va y

VIIIa. La frecuencia del déficit heterocigoto es del 3,2% de los pacientes con trombosis. El riesgo de que pacientes con deficiencia de proteína C presenten SBC o TPNC^{1,3} es de 4,6 a 6,8 veces superior.

Mutación factor V de Leiden. El factor V es una glucoproteína, también de síntesis hepática. El factor V activado se inactiva por acción de la proteína C activada. La mutación puntual que provoca un cambio de nucleótidos G por A produce una variante del factor V llamada mutación factor V de Leiden. Esta mutación es responsable de que la degradación del factor Va sea más lenta y persista activo más tiempo, es decir, determina una resistencia a la proteína C activada plasmática. La prevalencia en la población general es del 3% y del 12,8% en pacientes con trombosis. Los heterocigotos para la mutación factor V de Leiden tienen en general un aumento del riesgo trombótico de 7 veces y de 10 en el caso de los homocigotos. En cuanto a los pacientes con SBC o TPNC, se ha encontrado una alta prevalencia de individuos con esta mutación. El riesgo asociado en estos pacientes es de 2,7 hasta 11 veces superior en comparación con los no portadores¹.

Mutación G20210A del gen de la protrombina. Es una mutación puntual en una región del promotor del gen de la protrombina, que produce un aumento de los niveles del factor II de la coagulación. La prevalencia en población normal es del 3-6%, mientras que en pacientes con trombosis oscila entre el 6,2 y el 17% en función de la zona geográfica. El riesgo de trombosis en pacientes portadores de esta mutación se estima entre 2 y 3 veces superior a los

no portadores de la mutación. En cuanto al riesgo asociado al desarrollo de SBC o TPNC, parece ser superior en los portadores (*odds ratio [OR]*: 1,4-2,1)¹. Aunque existe controversia en cuanto a su importancia en la trombosis, lo que sí parece claro es que su asociación a diferentes factores tanto adquiridos como hereditarios aumenta el riesgo de estas enfermedades^{1,7,8}.

Otras anomalías relacionadas con el desarrollo de trombosis. Existen otras anomalías relacionadas con el desarrollo de trombosis, si bien su posible papel etiopatogénico tanto en el SBC como en la TPNC no está bien establecido.

La disfibrinogenemia es un trastorno de baja prevalencia (0,1-0,8%) y frecuentemente asintomática aunque en algunos casos da lugar a la aparición de trombosis. Su asociación a SBC o TPNC no es tan importante como las anteriormente descritas, aunque en la mayoría de los estudios no se incluye su determinación².

La hiperhomocisteinemia moderada se ha encontrado en el 10-16% de los pacientes con trombosis. Puede deberse al déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico debidos a la presencia de anemia perniciosa, ingesta insuficiente o causado por mutaciones como la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa.

El aumento del factor VIII también se ha relacionado con el riesgo de trombosis venosa. En un estudio se ha descrito un aumento de los niveles entre 240% y 290% (rango 50-150%)⁹.

El polimorfismo C282Y del gen *HFE* (que en homocigosis produce hemocromatosis hereditaria) y el polimorfismo C46T del gen del factor XII también se han asociado a la tendencia de trombosis, aunque su importancia en el desarrollo de SBC y TPNC no ha sido establecida².

Trombofilia adquirida

Dentro de las situaciones de riesgo protrombóticas adquiridas se encuentran enfermedades como el síndrome antifosfolípido primario o secundario, el embarazo y otras causas que se describen en la tabla 2. Estos factores de riesgo adquiridos pueden concurrir en pacientes con trombofilia hereditaria, con lo que el riesgo de trombosis es sinérgico y, por tanto, aumenta el riesgo tromboembólico^{6,9}. El uso de anticonceptivos orales parece aumentar el riesgo de SBC y TPNC en 2,4 y 1,5 veces respectivamente, comparado con las mujeres que no los toman^{1,3}.

Síndrome antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolípídicas unidas a determinadas proteínas. Los anticuerpos que más frecuentemente se

han relacionado con la trombosis son los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos anti-fosfatidilserina, la presencia de anticoagulante lúpico, y más recientemente descrito, los anticuerpos anti β_2 -microglobulina. La prevalencia en pacientes con SBC y TPNC es cercana al 17%^{3,10}. El SBC puede ser la primera manifestación del síndrome antifosfolípido, y en muchos casos es la única causa conocida asociada a la trombosis.

Síndromes mieloproliferativos (SMP)

Clásicamente han sido una de las principales causas de SBC y TPNC. Los SMP, que incluyen la trombocitemia esencial y la policitemia vera (PV), se han descrito hasta en un 31% de los casos, y en ocasiones suelen revelarse como la primera manifestación clínica de estas enfermedades hematoncológicas. En el caso de la

Tabla 2. Situaciones de riesgo trombótico adquiridas

Disminución de antitrombina adquirida:
Síndrome nefrótico, enteropatías pierde-proteínas, hepatopatías, tratamiento con asparaginasa
Resistencia a la proteína C activada adquirida:
Aumento de factor VIII, anticoagulante lúpico
Anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico
Alteraciones de la fibrinolisis
Aumento de PAI-1, aumento hipoxia responsive gen (HRG)
Neoplasias
Embarazo y puerperio
Anticonceptivos orales
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia drepanocítica
Diabetes mellitus
Trombocitopenia inducida por heparina
Prótesis valvulares y vasculares artificiales
Vasculitis
Inmovilización
Infecciones
Estados inflamatorios (enfermedad inflamatoria intestinal, etc.)
Enfermedades crónicas (enfermedad de Behcet, conectivopatías)
Edad avanzada
Cirugía ortopédica, general, urológica, ginecológica, oncológica, etcétera
Obesidad
Síndromes de hiperviscosidad (policitemias, mielomas, leucosis)

Bibliografía recomendada

Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-8.

Estudio multicéntrico, caso-control, que incluye a 43 pacientes con SBC y 92 con trombosis portal (TP) en el que se estudia el riesgo relativo de presentar trombosis según diferentes factores de riesgo hereditarios, como la mutación factor V de Leiden, la G20210A del gen de la protrombina y la deficiencia de antitrombina, proteínas C y S. En este estudio se establece que el factor V de Leiden y la deficiencia de proteína C son importantes factores de riesgo de trombosis, y concluye que el SBC y la TP son el resultado del efecto combinado de diferentes mecanismos patogénicos debido a la frecuente coexistencia de varios factores de riesgo.

Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillain MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;587-91.

Estudio caso-control en el que se establece la importancia de la concurrencia de varios factores para el desarrollo de la trombosis venosa, incluyendo en especial los factores locales predisponentes. En más del 75% de los pacientes se demostró la existencia de uno o más factores de riesgo, entre los cuales destacan por su importancia el SMP en fase incipiente, el factor V de Leiden y el déficit de proteína C.

Bibliografía recomendada

Espinosa G, Font J, García-Pagán JC, Tássies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunological characteristics of 43 patients. Medicine 2001;80:345-54.

Estudio basado en la búsqueda por MEDLINE de 100 pacientes con síndrome antifosfolípido y 4 casos nuevos descritos detalladamente, que presentan SBC o TPNC. Se establecen los hallazgos de laboratorio más importantes, las características clínicas y el manejo terapéutico.

Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. Gut 2001;49:720-4.

Estudio caso-control, retrospectivo, sobre 172 pacientes con trombosis venosa portal extrahepática, para determinar las variables con valor pronóstico respecto a la supervivencia. En él se estudian varios factores adquiridos relacionados con la trombosis. Las variables que se asocian a una disminución de la supervivencia fueron: edad, neoplasia, cirrosis, trombosis de las venas mesentéricas, valores de transaminasas y albúmina; mientras que ni la hemorragia por varices esofágicas ni el síndrome mieloproliferativo influyeron en el pronóstico.

PV, existe controversia en cuanto a los criterios diagnósticos, que incluyen la presencia de colonias eritroides de crecimiento espontáneo, ya que no se ha establecido si su presencia es el preludio de una PV manifiesta^{1,2,6}.

Otras patologías asociadas

Ante la presencia de SBC y TPNC es necesario descartar la presencia de neoplasias. La hemoglobinuria paroxística nocturna es un síndrome hemolítico secundario a un defecto adquirido de la membrana eritrocitaria que se puede asociar a trombosis venosa en localizaciones inusuales como la TPNC².

Investigación sobre las causas biológicas de trombosis

En la actualidad, el estudio de la existencia de factores protrombóticos hereditarios es obligatorio ante un paciente con SBC y TPNC. El estudio biológico de trombosis debe incluir la determinación de las proteínas anticoagulantes naturales, como la antitrombina, la proteína C funcional y la proteína S total y libre, y la detección de la mutación factor V de Leiden y G20210A del gen de la protrombina, la detección de los anticuerpos antifosfolípidos y la homocisteína basal. Generalmente se recomienda que el estudio no se realice en fase aguda o durante tratamiento anticoagulante oral porque varios factores, como las proteínas anticoagulantes, suelen estar artefactados. En el caso de alteración importante de la función hepática, los valores de las proteínas de la coagulación pueden estar disminuidos por problemas de síntesis, por lo que en caso de sospecha la deficiencia de alguna de estas proteínas, se pueden realizar estudios familiares (fundamentalmente padres) o bien estudiar los otros factores dependientes de la vitamina K para ver si su síntesis también está afectada. Asimismo, es importante descartar la presencia de alguna enfermedad asociada, así como la existencia de un síndrome mieloproliferativo. Para descartar HPN se recomienda realizar citometría de flujo, evaluando la ausencia de los antígenos CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos.

Posiblemente en el futuro se asista a la estratificación del riesgo de desarrollar trombosis de cada individuo en función de los factores genéticos y los diferentes factores adquiridos, así como la posibilidad de determinar el mayor riesgo de trombosis en localizaciones específicas. El conocimiento preciso de este riesgo individualizado permitirá establecer pautas de prevención y de tratamiento antitrombótico más eficaces.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■■ Ensayo clínico controlado
■■■ Epidemiología

1. ●● Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood 2000;96:2364-8.
2. ●● Mateo J, Santamaría A, Borrell M, Souto JC, Fontcuberta J. Trombosis e hipercoagulabilidad. En: Sans-Sabaté J, editor. Hematología clínica. 4.ª ed. 2001.
3. ●● Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000;32:587-91.
4. Blendis L, Wong F. Hepatoportal thromboses are no longer idiopathic. Gastroenterology 2000;119:874-5.
5. ● Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: etiology and determinants of survival. Gut 2001;49:720-4.
6. Stefano V, Teofili L, Leone G. Acquired and inherited risk factors for splanchnic venous thrombosis. Blood 2001;97:3314-6.(EPI)
7. Chamour P, Pencreach E, Maloisel F, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. Gastroenterology 1999;116:144-8.(EPI)
8. Madonna P, Stefano V, Coppola A, Cerbone AM, di Minno G. G20210A prothrombin gene mutation and other thrombophilic polymorphisms in patients with portal or hepatic venous thrombosis. Gastroenterology 2001;120:1059-60.(EPI)
9. Branderburg VM, Frank RD, Wasmuth HE, Gartung C. Elevated levels of factor VIII:C as a possible risk factor, splenic, and mesenteric vein thrombosis. Gastroenterology 2001;120:1563-4.(EPI)
10. ● Espinosa G, Font J, García-Pagán JC, Tássies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunological characteristics of 43 patients. Medicine 2001;80:345-54.