

Características clínicas y prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Andrés Briones, Dolores Nauffal, Piedad Villa^a, Miguel Ángel Martínez, Rosario Menéndez y Miguel Perpiñá

Servicio de Neumología. ^aUnidad de Hemostasia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

FUNDAMENTO: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) puede deberse a tres mecanismos fundamentales: la estasis venosa, una alteración en el proceso de la coagulación o una lesión del endotelio. Uno o más de estos elementos constituyen los denominados estados de hipercoagulabilidad (EH), que se clasifican en primarios (EHP) y secundarios (EHS), algunos de los cuales son medibles. El objetivo fue conocer la prevalencia de EH en pacientes ingresados por ETV que cumplieran criterios para realizar el estudio y las características clínicas de la embolia de pulmón en los pacientes en que se halló un EH.

PACIENTES Y MÉTODO: Se practicó el estudio de trombofilia a 60 de los 175 pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda y embolia de pulmón que cumplieran los criterios de inclusión. El análisis se realizó un mes después de terminar el tratamiento anticoagulante.

RESULTADOS: Se encontró un EH en 17 de los 60 pacientes (28,3%), de los cuales 14 eran EHP y tres EHS. El EHP más frecuente fue el aumento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). La embolia de pulmón fue masiva en 2 pacientes con un EH, hubo recidivas en cinco y se halló afectación de varios miembros de una misma familia en cinco.

CONCLUSIONES: La prevalencia de EH en pacientes ingresados por ETV es alta. Las características clínicas fueron parcialmente comparables a los pacientes de otras series, y el aumento del PAI-1 fue el marcador de hipercoagulabilidad más frecuente.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa. Trombofilia. Estados de hipercoagulabilidad. Embolia de pulmón. PAI-1.

Clinical manifestations and prevalence of hypercoagulable states in patients with venous thromboembolic disease

BACKGROUND: Blood flow stasis, an alteration in the coagulation process or endothelium injury the most common mechanisms involved in venous thromboembolic diseases (TED) and constitute the so-called hypercoagulable states (HS). The HS have been classified into two groups: primary and secondary and several of them can be measured. Our purpose was to investigate the prevalence in Spain of measurable HS in patients with venous TED and to know the clinical picture of pulmonary embolism in these patients.

PATIENTS AND METHOD: Sixty of 175 consecutive patients diagnosed with deep venous thrombosis and pulmonary embolism fulfilled criteria to study a HS. The study was performed 1 month after anticoagulant therapy was finished.

RESULTS: Seventeen (28%) of the 60 patients had one HS that was a primary disorder in 14 and a secondary one in 3. The increase of PAI-1 level was the most common; recurrence of thrombotic events and familial history were frequent in these selected patients.

CONCLUSIONS: The prevalence of hypercoagulable states in venous thromboembolic disease was high in this series. The clinical picture was similar to those to be expected and PAI-1 was the most frequent marker of hypercoagulable states.

Key words: Venous thromboembolic disease. Thrombophilia. Hypercoagulable states. Pulmonary embolism. PAI-1.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 210-205

Correspondencia: Dra. D. Nauffal.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: med013409@nacom.es

Recibido el 10-1-2001; aceptado para su publicación el 9-1-2001

Es un hecho conocido que la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), es decir, la trombosis venosa profunda (TVP) y su consecuencia más importante, la embolia de pulmón, tiene su origen en uno o más de los siguientes factores: una alteración en alguna fase del proceso de coagulación, la presencia de estasis venosa o una lesión del endotelio¹. Sólo uno de ellos es suficiente para provocar una TVP, pero con frecuencia están implicados más de uno, hecho que constituye el soporte de los denominados factores de riesgo para padecer una ETV, parte de los cuales se corresponde con los llamados estados de hipercoagulabilidad (EH) o trombofilia¹.

Los EH constituyen un conjunto de situaciones muy diversas cuyo denominador común es favorecer la aparición de fenómenos trombóticos. En función de su naturaleza se clasifican en primarios o congénitos y secundarios o adquiridos. Los EH primarios (EHP) agrupan una serie de trastornos hereditarios caracterizados por la presencia de algún fallo en el mecanismo de la tromborregulación². Los EH secundarios (EHS) son un conjunto de situaciones diversas en las que el aumento del riesgo trombótico se debe, en parte, a la pérdida de la función anticoagulante del endotelio provocada por la activación de ciertas citocinas², y en parte a un incremento de la estasis venosa².

En España se han realizado algunos estudios para conocer la prevalencia de los EH medibles en pacientes con ETV^{3,4}, pero no todos los EH conocidos en la actualidad fueron determinados y tampoco fueron estudiados, por lo que, obviamente, los resultados obtenidos fueron dispares. Por otra parte, la relación entre la presencia de un EH y la forma de presentación de la embolia de pulmón no se analizó en ninguno de ellos^{3,4}. Los objetivos del presente estudio fueron: a) conocer la prevalencia de los EH susceptibles de ser medidos en pacientes ingresados en nuestro hospital por una ETV, y b) analizar las características clínicas de

los enfermos en que se detectó alguno de ellos, especialmente las relacionadas con la embolia de pulmón y su recidiva.

Pacientes y método

Pacientes

En el período comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 1998, 175 pacientes consecutivos fueron diagnosticados de ETV (TVP más embolia de pulmón) en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El diagnóstico de TVP se estableció por el hallazgo de un trombo o la falta de compresibilidad de una vena en el estudio de los miembros inferiores mediante eco-Doppler o por un defecto de repleción visible al menos en dos proyecciones en la flebografía de los miembros inferiores. El diagnóstico de embolia de pulmón se estableció mediante una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión de alta probabilidad o bien una de probabilidad intermedia, si existía de forma simultánea una TVP de los miembros inferiores demostrada por los métodos antes mencionados, según los criterios del Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)⁶. Todos, a excepción de 2 enfermos que recibieron tratamiento fibrinolítico con activador tisular del plasminógeno (rtPA), fueron tratados inicialmente con heparina sódica no fraccionada en perfusión continua, a dosis de 30.000-40.000 U/día, dosis modificable según el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) del paciente. El tratamiento anticoagulante de sostén se mantuvo durante 6 meses con acenocumarol a la dosis necesaria para mantener el índice de relación normalizada (INR) entre 2 y 3.

Procedimientos

Se practicó un estudio de trombofilia a todos los pacientes con ETV menores de 50 años y a los que, teniendo entre 50 y 65 años de edad, reunían una de las siguientes condiciones: tener antecedente personal y/o historia familiar de ETV, cuando el episodio era de aparición espontánea, es decir, no iba asociado a ningún factor de riesgo trombótico temporal (una intervención quirúrgica, un politraumatismo, una fractura de huesos de miembros inferiores o una prótesis de cadera o rodilla), o bien cuando era secundario a algún factor de riesgo temporal pero afectaba a un territorio mayor del habitual. El análisis de trombofilia se realizó a los 7 meses del episodio agudo, un mes después de la suspensión del tratamiento anticoagulante, a excepción de 3 pacientes en que la determinación se llevó a cabo durante la fase de mantenimiento de la anticoagulación debido a la gravedad del cuadro inicial, y en los que se sustituyó el acenocumarol por una heparina de bajo peso molecular para el estudio.

Todos los parámetros bioquímicos y genéticos correspondientes a EHP fueron determinados en el laboratorio de hemostasia: fibrinógeno, plasminógeno, antitrombina III, proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada con el factor V de Leiden, protrombina G20210A, cofactor II de la heparina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), homocisteína y anticuerpos antifosfolípido. Para ello se extrajo a los pacientes una muestra de sangre utilizando tubos de vacío que contenían un 3,8% de citrato trisódico. La muestra se centrifugó a 2.000 × g durante 15 min para obtener plasma pobre en plaquetas, y se congeló a -70 °C hasta su valoración. Para el estudio del ADN, la muestra de sangre se obtuvo en un tubo con EDTA y se mantuvo a 4 °C. Los leucocitos se aislaron en 48 h y se mantuvieron congelados hasta que la extracción para el ADN fue realizada. La antitrombina antigénica se midió por inmunodifusión radial (Behringwerke AG, Marburg, Alemania). La actividad de la antitrombina se evaluó usando el equipo de Coamatic Antitrombina Kit (Chromogenix AB, Mölndal, Suecia). La actividad de la proteína C se analizó mediante Coamate PC (Chromogenix, Mölndal, Suecia). La proteína S total y libre antigénica se determinó con un inmunoanálisis enzimático (Asserachrom, Diagnostica Stago, Asnières, Francia). La actividad de la proteína S se midió como el grado de prolongación

del tiempo de protrombina, usando el test IL (Instrumentation Laboratory, Milán, Italia). La actividad del cofactor II de la heparina se determinó con el método de Tollefsen⁸ usando el equipo de Stachrom HCII (Diagnostica Stago, Asnières, Francia). Para las pruebas funcionales se utilizó un autoanalizador ACL 6000 Research (Instrumentation Laboratory, Milán, Italia). El análisis de la resistencia a la proteína C modificada se realizó según el método de Jorquera et al⁷. La mutación del factor V de Leiden y la variante del gen de protrombina 20210 se determinaron mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), según la técnica descrita por Gandrille et al⁹ y Poort et al¹⁰, respectivamente. La actividad del plasminógeno se midió usando el equipo de Coamate Plasminogen (Chromogenix AB, Mölndal, Suecia). El PAI-1 se determinó por ELISA (Asserachrom, Diagnostica Stago, Asnières, Francia). El análisis de anticoagulante lúpico se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por el subcomité para el anticoagulante lúpico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Los isotipos IgG e IgM de los anticuerpos anticardiolipina se analizaron por el método ELISA (Cheshire Diagnostic Ltd., Chester, Gran Bretaña).

En los casos en que se encontró un EHP, se realizó el estudio a todos los familiares de primer grado.

Los EHS no medibles evaluados en los enfermos fueron los factores de riesgo trombótico siguientes: a) temporales, como el antecedente de una intervención quirúrgica, de una fractura de los huesos de miembros inferiores o una prótesis de cadera o rodilla o un politraumatismo, el tratamiento hormonal con anticonceptivos o sustitutivo en la menopausia o un embarazo reciente, y b) permanentes, como la presencia de varices en las extremidades inferiores, de una enfermedad cardiorrespiratoria crónica o la coexistencia de alguna neoplasia. El tabaquismo y la obesidad mórbida fueron también calificados como factores de riesgo.

De entre los pacientes a los que se realizó estudio de trombofilia se formaron dos grupos: los que presentaban estudio de trombofilia positivo, y aquellos en los que el estudio de trombofilia fue negativo. En ambos grupos se compararon los factores de riesgo recogidos de la historia clínica (tabaco, varices, cirugía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia, traumatismo previo), así como la edad y el sexo.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar), y las cualitativas, como valor absoluto y porcentaje.

Para la representación gráfica de los factores de riesgo trombóticos asociados a ambos grupos se utilizó un histograma de frecuencias. En la comparación de los factores de riesgo entre ambos grupos, expresados como variables cualitativas, se utilizó la prueba de la χ^2 aplicando la corrección de Fisher cuando fue necesario.

Para comparar la media de edad entre ambos grupos (variable cuantitativa) se empleó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney para medias independientes.

En cualquier caso se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se realizó el estudio de trombofilia a 60 de los 175 pacientes diagnosticados de ETV, es decir, la muestra estudiada representó el 34,2% del total de individuos diagnosticados de esta enfermedad. Los valores normales de referencia de los EH medibles en nuestro laboratorio quedan reflejados en la **tabla 1**. Se detectó algún EH medible en 17 de los 60 pacientes (28,3%), 9 varones y 8 mujeres; edad media, 44 (13) años (rango, 20-63). Catorce de ellos fueron clasificados como EHP: 6 casos de elevación del PAI-1, lo que supone una prevalencia de este EH

TABLA 1

Valores de normalidad de los marcadores de hipercoagulabilidad medibles en el laboratorio de hemostasia

Marcador de hipercoagulabilidad	Valor de referencia
Antitrombina III	70-120%
Proteína C	70-120%
Proteína S	60-120%
PAI-1	2-30 ng/ml
Cofactor II heparina	66-126%
ACA IgM	0-13 mg/l
ACA IgG	0-15 g/l

PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1; ACA: anticuerpos anticardiolipina.

TABLA 2

Valores absolutos de PAI-1 obtenidos en los pacientes

Paciente*	Valor (ng/ml)
4	39,7
8	73
13	33,53
15	38
16	54
17	54,9

*El número que aparece en la columna corresponde al número de paciente de la **tabla 3**.

respecto a todos los casos de ETV del 3,4%. Los valores obtenidos de PAI-1 están recogidos en la **tabla 2**; cuatro de déficit de proteína S, que corresponde a una prevalencia del 2,3%; dos (1,1%) de déficit de antitrombina III; dos más (1,1%) de resistencia a la proteína C activada ocasionada por la mutación denominada factor V de Leiden; otros dos (1,1%) de disprotrombinemia G20210A, y por último uno (0,5%) de déficit de proteína C. En 2 enfermos se demostró coexistencia de más de un EH de forma simultánea. Los tres EHS hallados en esta serie estaban constituidos por los anticuerpos antifosfolípidos, que suponen el 1,7% del total de pacientes con ETV de nuestra serie, el anticoagulante lúpico asociado a lupus eritematoso en 2 pacientes, y las anticardiolipinas en el otro. En la **tabla 3** puede verse la edad, el sexo y la forma de presentación de la ETV en los 17 pacientes en los que se encontró un EH susceptible de ser medido. La edad media de presentación del primer episodio de ETV fue de 39 (14) años (rango, 17-63). La TVP se localizó en los miembros inferiores en todos los enfermos del estudio y en ningún caso afectó territorios venosos inusuales. El 88,2% de estos pacientes tuvo una embolia de pulmón submasiva, y sólo el 11,7% desarrolló una embolia de pulmón masiva, una paciente con factor V de Leiden y un enfermo con disprotrombinemia G20210A.

Cinco de los 17 pacientes (29,4%) –dos con déficit de proteína S, el portador del déficit de proteína C y uno con tres EH simultáneos– presentaron un segundo episodio de ETV tras la finalización de la an-

TABLA 3

Descripción de las características clínicas de los pacientes con estados de hipercoagulabilidad

Paciente	Sexo	Edad (años)	Clínica	Trastorno trombofílico
1	M	54	TVP + EP submasiva	Anticoagulante lúpico
2	M	49	TVP + EP masiva	Resistencia proteína C (factor V de Leiden)
3	M	23	TVP + EP submasiva	Déficit antitrombina III
4	V	40	TVP + EP submasiva	Resistencia proteína C (factor V de Leiden), déficit antitrombina III, ↑ PAI-1
5	M	20	TVP + EP submasiva	Déficit proteína S
6	V	55	TVP + EP masiva	Disprotrombinemia G20210A
7	M	36	EP submasiva	Anticuerpos anticardiolipina
8	M	43	TVP + EP submasiva	Déficit proteína S, ↑ PAI-1
9	V	63	TVP + EP submasiva	Disprotrombinemia G20210A
10	V	34	TVP + EP submasiva	Déficit proteína C
11	V	47	TVP + EP submasiva	Déficit proteína S
12	M	56	TVP + EP submasiva	Anticoagulante lúpico
13	V	62	TVP + EP submasiva	↑ PAI-1
14	V	27	TVP + EP submasiva	Déficit proteína S
15	M	49	EP submasiva	↑ PAI-1
16	V	52	TVP + EP submasiva	↑ PAI-1
17	V	40	TVP + EP submasiva	↑ PAI-1

TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; V: varón; M: mujer; ↑ PAI-1: aumento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1.

ticoagulación oral, por lo que fueron anticoagulados de forma indefinida tras la recidiva.

El estudio de trombofilia realizado a los familiares de primer grado de los 14 enfermos con un EHP objetivó el mismo EHP en cinco de ellas (35,7%), cuatro de los cuales habían presentado un episodio de TVP con anterioridad.

En 13 de los 17 pacientes con un EH medible (76,4%) se encontró además alguno de los factores de riesgo trombótico, siendo los más frecuentes el antecedente de una intervención quirúrgica reciente en cinco, seguido en frecuencia por el tabaquismo activo, con 4 casos, la presencia de varices en miembros inferiores en tres, un traumatismo previo en 2 casos, y la toma de anticonceptivos orales en otros 2. Una paciente había tenido un embarazo reciente y otro padecía hipertensión arterial. Ninguno de los 17 pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria crónica o de neoplasia.

Con respecto a los 43 enfermos en los que el estudio de trombofilia fue normal, 28 eran varones y 15 mujeres, su edad media fue de 44,6 (14) años (rango, 20-65), y en siete de ellos no se encontró ningún factor de riesgo adicional. Entre los factores de riesgo asociados a este grupo de pacientes destacaron el tabaquismo activo en 12 casos, la presencia de varices en 12 más, el antecedente quirúrgico en 8 casos, un traumatismo previo en 4 casos, padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 4 casos y, por último, presentar una neoplasia en un caso. No encontramos diferencias significativas en el antecedente de cirugía y tabaquismo entre pacientes con o sin EH medible, como tampoco a la hora de comparar otros factores de riesgo trombótico presentes en ambos grupos.

Asimismo, comparamos la media de edad de los pacientes entre ambos grupos (con estudio de trombofilia positivo o negativo) y el sexo. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos al comparar estas variables, como se observa en la [tabla 4](#).

Discusión

La prevalencia de todos los EH conocidos, primarios y secundarios, en pacientes con ETV está sin dilucidar, aunque los EHS son mucho más frecuentes¹⁰. La prevalencia de EHP en población general, aunque pequeña, tampoco se conoce bien, pero se sabe que el déficit de antitrombina III se da en uno de cada 600 sanos, y en el caso del déficit de la proteína C la prevalencia es de uno de cada 500 sanos^{11,12}.

Los resultados obtenidos en los estudios realizados en nuestro país para conocer la prevalencia de los EH medibles han sido dispares. Así, Mateo et al³, en el Estudio Multicéntrico Español de Trombofilia, encontraron que el EH más frecuente era la resistencia a la proteína C activada, y posteriormente los mismos autores hallaron

que el defecto más prevalente era la disprotrombinemia G20210A¹³, pero en ningún caso determinaron el PAI-1. El aumento del PAI-1 fue el EHP más frecuente en otras dos series: la primera, cuyo objetivo era conocer la prevalencia de EH en cualquier trombosis, incluyó, a diferencia de nuestra serie, no sólo a pacientes con ETV, sino también a pacientes con infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular⁴; los autores de la segunda atribuyeron el aumento del PAI-1 a la presencia de hipertrigliceridemia o de un síndrome posflebítico¹⁴. En nuestra serie encontramos también que el EHP más prevalente fue el aumento del PAI-1, pero ninguno de estos enfermos había padecido enfermedad coronaria alguna y tampoco presentaba cifras elevadas de triglicéridos o secuelas posflebíticas. Los resultados de los estudios llevados a cabo fuera de España, también han sido objeto de controversia; la resistencia a la proteína C fue el EH más frecuente en la serie de Koster et al¹⁵, mientras que el aumento del PAI-1 lo fue en la de Malm et al¹⁶. Se sabe que esta proteína es un importante regulador de la fibrinólisis y que su disminución está ligada a un aumento del riesgo hemorrágico¹⁶. Aunque el papel de esta proteína parece tener más relevancia en las enfermedades arteriales que en las venosas¹⁷, una elevación de sus concentraciones plasmáticas suele ir asociada a un mayor riesgo de trombosis venosas¹⁶. Además, parece que el PAI-1 constituye uno de los factores predictivos más importantes para la aparición de una TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica¹⁸. Por tanto, es muy posible que el aumento del PAI-1 tenga más importancia que la inicialmente descrita en la aparición de una ETV.

El hallazgo de anticuerpo antifosfolípido como único EHS observado en nuestra serie fue concordante con el de Mateo et al³, pero inferior al encontrado por Benedicto et al⁴ en pacientes con TVP, y muy inferior al de Otero et al¹⁴ en la ETV, donde no pudieron hallar una explicación a la elevada cifra de anticuerpos antifosfolípido detectada. En el presente estudio, dos de los 3 pacientes con anticuerpos

TABLA 4

Variables comparadas entre los grupos de pacientes con o sin estados de hipercoagulabilidad medibles (n = 60)

	Trombofilia (n = 17)	Sin trombofilia (n = 43)	p
Sexo	9 V/8M	28V/15M	NS
Edad media (DE), años	44 (13)	44,6 (14)	NS
Pacientes con factores de riesgo trombótico asociados	76,4%	83,7%	NS
Cirugía	5/17 (29,4%)	8/43 (18,6%)	NS
Tabaco	4/17 (23,5%)	12/43 (27,9%)	NS
Traumatismo	2/17 (11,7%)	4/43 (9,3%)	NS
Varices	3/17 (17,6%)	12/43 (27,9%)	NS
EPOC	0/17	4/43 (9,3%)	NS
Neoplasia	0/17	1/43 (2,32%)	NS

V: varones; M: mujeres; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: sin significación estadística. Se consideraba que existía significación estadística cuando $p < 0,05$. Para más información sobre el análisis estadístico empleado, véase texto.

antifosfolípido padecían un lupus eritematoso, y el tercero era una mujer que había sufrido abortos de repetición y que fue diagnosticada de un síndrome anticardiolipina tipo V de la clasificación de Bick¹⁹. No encontramos en esta serie ningún caso de hiperhomocistinemia, enfermedad en la que se ha demostrado que existe un aumento del riesgo trombótico tanto arterial como venoso²⁰. Sin embargo, dado que los valores de homocisteína no fueron determinados en ninguno de los trabajos antes mencionados, no podemos comparar este dato con el resto de los estudios.

Las características clínicas de los enfermos del presente estudio con algún EH medible fueron similares –aunque no en todos los aspectos– a las comunicadas en la bibliografía. Es sabido que las trombosis asociadas a los EHP presentan una serie de características comunes: a) edad media de presentación de la ETV por debajo de los 45 años¹⁰; b) desarrollo en localizaciones inusuales, no siendo infrecuente la afección de venas axilares, cerebrales o de otras localizaciones distintas de los miembros inferiores, en especial en las deficiencias de proteínas S y C y en la presencia de anticuerpos antifosfolípido, situación en la que se puede encontrar además una trombosis del sistema arterial^{10,19}; c) suelen afectar amplios territorios vasculares tanto en el caso de la TVP aislada o con embolia de pulmón asociada¹⁰; d) presentan una mayor tendencia a la recidiva –especialmente las deficiencias de proteínas S y C y la resistencia a la proteína C activada^{10,21}–, y e) no es infrecuente encontrar un EH en los familiares de estos pacientes¹⁰. Los sujetos de nuestro estudio con un EH medible eran menores de 45 años, en concordancia con los hallazgos habituales; sin embargo, la TVP se localizó exclusivamente en los miembros inferiores en todos ellos y ninguno de los portadores de anticuerpos antifosfolípido tuvo una trombosis arterial. No obstante, a diferencia de otras series, sólo dos de los 17 enfermos presentaron una TVP extensa y embolia de pulmón masiva: una mujer que había recibido tratamiento hormonal sustitutivo y un paciente que tenía dos EHP; ambos desarrollaron hipertensión pulmonar grave con compromiso hemodinámico y fueron tratados con fibrinolíticos, respondiendo de forma favorable al tratamiento. Con respecto a la recidiva de la ETV, los resultados del presente estudio son similares a los conocidos, ya que una gran parte de los enfermos con EH –los afectados de déficit de proteínas S y C o con factor V de Leiden– tuvieron una recidiva. Ante el aumento de la mortalidad por ETV que comporta una recidiva, debe plantearse la posibilidad de mantener la anticoagulación a largo plazo²², pero por

otra parte se sabe que el riesgo de presentar una hemorragia grave se incrementa cuanto más largo es el tratamiento anticoagulante²³. Por todo esto es aconsejable una cuidadosa evaluación individual de los pacientes, sopesando las indicaciones y las posibles complicaciones de mantener la anticoagulación a largo plazo. Cinco pacientes de nuestro estudio fueron anticoagulados de forma indefinida. Por último, y de acuerdo con lo descrito, encontramos un EHP en una buena parte de los familiares de los enfermos con un EH, lo que refleja la necesidad de practicar el estudio de trombofilia a los familiares de primer grado del paciente inicialmente diagnosticado como portador de un EHP²⁴.

En cuanto a los factores de riesgo encontrados en los pacientes con EH, es conveniente recordar que una intervención o un traumatismo pueden «despertar» un EHP que se hallaba en fase latente, como ocurrió en cinco de nuestros pacientes, y también cabe señalar la importancia de las varices y del tratamiento hormonal en la ETV. El papel del tabaquismo en la ETV está por dilucidar, pero no hay que olvidar que una cuarta parte de los enfermos con un EH eran fumadores activos.

Como era de esperar, los pacientes sin un EH medible presentaron uno o más factores de riesgo, que tuvieron una prevalencia superior en este grupo de enfermos, cuya edad media fue similar a la del grupo anterior. La presencia de varices en miembros inferiores fue el más frecuente, junto con el tabaquismo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, donde el riesgo trombótico está inducido por la estasis venosa secundaria al reposo, estaba presente en el 9,3% de los enfermos de este grupo, mientras que ningún paciente con EH medible la padecía. La presencia de una neoplasia, que por medio de la liberación de sustancias procoagulantes predispone a la aparición de trombosis²⁵, no fue un hallazgo frecuente en los pacientes sin EH medible, pero en el grupo anterior no hubo ningún caso. En esta serie, a diferencia de otras, la prevalencia de embolia de pulmón masiva fue similar en pacientes con o sin EH medible, pero ningún paciente sin EH medible, en concordancia con la bibliografía al uso, tuvo una recidiva de la ETV.

Basándonos en nuestros resultados podemos decir que el aumento del PAI-1 constituye el EHP más frecuente en nuestro medio, y que las características clínicas de los enfermos del estudio son parcialmente comparables a las de otros trabajos realizados en nuestro país, siendo especialmente relevantes la tendencia a la recidiva y la afección de los familiares de primer grado.

Respecto a la necesidad de realizar el estudio de trombofilia a todo paciente con ETV, no todos los autores se muestran de acuerdo en esta cuestión. Así, García de Tena et al²⁶ se declaran partidarios de extender este estudio a la totalidad de los pacientes que presentan TVP o tromboembolismo pulmonar, aun existiendo un factor precipitante claro. Sin embargo, Lane et al¹⁰ no son de la misma opinión y sólo creen necesario efectuar dicho estudio en los casos seleccionados, opinión que nosotros compartimos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-1564.
- Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119: 819-827.
- Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, and the EMET Group. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism. Results of the Spanish multicentric study of thrombophilia (EMET study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 754-760.
- Benedicto E, Yuste JR, Páramo JA, Rocha E, Prieto J. Prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con trombosis en Navarra Septentrional. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 450-454.
- The PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
- Tollefsen DM, Pestka CA, Monafó WJ. Activation of cofactor II by dermatan sulphate. *J Biol Chem* 1983; 258: 6713-6716.
- Jorquera JI, Montoro JM, Fernández MA, Aznar JA. Modified test for activated protein C. *Lancet* 1994; 344: 1162-1163.
- Gandridge S, Alhenc-Gelas M, Aiach M. A rapid screening method for the factor V Arg 506 Gln mutation. *Blood Coagul Fibrinol* 1995; 6: 245-247.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662.
- Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SIAM, Daly ME, McCall F et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-112.
- Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SIAM, McCall F, Poort SR et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 87-93.
- Souto JC, Coll I, Llobet D, Del Río E, Oliver A, Mateo J et al. The prothrombin 20210 A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemostas* 1998; 80: 366-369.
- Otero R, Arenas M, Hurtado JE, Morales R, Monedero M, Digón J. Búsqueda de marcadores clínicos de hipercoagulabilidad patológica según los factores desencadenantes de enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 329-333.
- Koster T, Rosendaal FR, Ronde H, Briet E, Van-debroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis

- due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342: 1503-1506.
16. Malm J, Nilsson JM, Dahlback B. Thromboembolic disease. Critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 7-13.
 17. Lane DA, Southam C. Inherited abnormalities of fibrinogen synthesis and structure. En: Bloom AL, Thomas DP, editores. *Haemostasis and thrombosis*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1987; 442-460.
 18. Rocha E, Alfaro MJ, Páramo JA, Cañadell J. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb Haemostas* 1988; 59: 93-95.
 19. Bick RL, Ancypa D. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Clin Lab Med* 1995; 15: 63-84.
 20. Cattaneo M. Hyperhomocystinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemostas* 1999; 81: 165-176.
 21. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506- Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
 22. Schulman S, Granovist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulation after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398.
 23. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114 (Supl): 561-578.
 24. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V et al. Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemostas* 1996; 76: 824-834.
 25. Fernández del Rivero TP. Casos clínicos con patología tromboembólica. Enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico. Barcelona: Doyma S.A., 1996.
 26. García de Tena J, De Miguel Díez J, Serrano Iglesias JA. ¿Son necesarias las pruebas de cribado para la detección de estados de hipercoagulabilidad ante situaciones de riesgo para fenómenos tromboembólicos? *Med Clin (Barc)* 1997; 8: 197.

Fe de errores

En el trabajo «Transforming growth factor β (TGF- β) en la enfermedad de Gaucher. Resultados preliminares en un grupo de enfermos y familiares portadores y no portadores» (*Med Clin [Barc]* 2000; 115: 601-604), se deslizaron dos errores.

En el resumen, *donde dice*: «Se determinaron las concentraciones de TGF- β 1 por RIA, técnica de anticuerpos en sándwich ...», *debe decir*: «Se determinaron las concentraciones de TGF- β 1 por ELISA, técnica de anticuerpos en sándwich...».

En los autores, *donde dice*: Sergio Lara García^a *debe decir*: Sergio Lario García^a.