



ARTÍCULO ESPECIAL

Investigación de la trombofilia venosa. Presente y futuro



N. Vilalta y J.C. Souto*

Unitat d'Hemostàsia i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 3 de marzo de 2014; aceptado el 4 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 16 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Trombofilia;
Genética;
Factores de riesgo;
Modelos predictivos;
Fenotipos
intermediarios

Resumen La enfermedad tromboembólica venosa es de tipo complejo. Es consecuencia de la interacción de factores ambientales y genéticos que muchas veces se reflejan en los llamados fenotipos intermediarios. Estos se asocian por definición al riesgo de trombosis y por ello tienen una gran utilidad tanto diagnóstica como en la búsqueda de los factores causales últimos (ambientales y genéticos). Las investigaciones actuales van encaminadas a responder por qué se origina un trombo mediante la búsqueda de nuevos mecanismos que se añaden a la tríada descrita por Virchow. Los estudios de *genome wide asociation study* (GWAS) y las técnicas de secuenciación masiva han permitido identificar nuevas variantes genéticas. A estas técnicas se les suman nuevos campos en desarrollo como la epigenética, la transcriptómica y el estudio del metaboloma. El procesamiento de la inmensa información mediante los algoritmos adecuados y modelos matemáticos y bioinformáticos multiplicará la capacidad para responder cuestiones sobre el espectro mutacional de la trombosis y estimar el riesgo individual de padecerla. El área de investigación de mayor valor clínico aplicado en trombofilia debe ir encaminada al desarrollo de modelos predictivos que permitan estimar el riesgo individual de trombosis o de recidiva, si es el caso.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thrombophilia;
Genetics;
Risk factors;
Predictive models;
Intermediate
phenotypes

Venous thrombophilia research. Present and future

Abstract Thrombosis is a complex human disease. It is the result of the interaction between the environment and genes. This interaction is manifested by «intermediary phenotypes». These intermediary phenotypes are useful for estimating the risk of developing the disease. The targets of current investigations are attempting to identify new mechanisms that underlie the classic Virchow's triad. Modern methodologies, such as genome wide association studies (GWAS) and high-throughput genotyping technology (massive sequencing techniques) are being used to identify genetic variants. The fields of epigenetics, transcriptomics and metabolomics are being developed to complement these studies. The vast amount of data to explain the environmental

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsouto@santpau.cat (J.C. Souto).

and genetic factors that predispose for the disease require informatic techniques, such as mathematical and bio-computer models to estimate the individual risk of thrombosis. The research area with the highest clinical application is the development of predictive models to estimate the individual risk of thrombosis.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El conocimiento actual de la etiología de la trombosis se basa en la primera descripción realizada a mediados del siglo XIX por el patólogo Virchow. Virchow postuló que las principales causas de trombosis se resumían en cambios en el vaso sanguíneo, el flujo y en los componentes de la sangre. Estas premisas actualmente siguen siendo válidas¹. La trombofilia puede considerarse un estado latente de la coagulación en el que la resistencia a la trombosis se encuentra disminuida, aumentando la posibilidad de formación de trombos arteriales y venosos². Los mecanismos que anticipó Virchow en un intento de explicar la trombosis, son el resultado de la interacción de factores de riesgo ambientales (o adquiridos) y genéticos.

En 1996, un comité de expertos de la OMS y la ISTH definió la *trombofilia hereditaria* como una tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso (TEV). Anomalías dominantes, en algunos casos, y combinaciones de defectos más leves, en otros, pueden causar TEV a edad de inicio temprana, recidivas frecuentes o historia familiar de trombosis. Los rasgos leves pueden ser solo revelados mediante investigación de laboratorio. Todavía no se conocen ni se han comprendido todas las influencias genéticas ni sus interacciones³. Esta definición implicaba que tan solo un subgrupo selecto de pacientes con TEV debía su enfermedad a variantes genéticas (algunas conocidas, como los déficits de antitrombina, proteína S o proteína C, o las mutaciones Factor V Leiden o PT20210A, y otras, todavía por descubrir). En contraposición, la gran mayoría de casos observados en la clínica diaria eran atribuidos a circunstancias ambientales o adquiridas, con muy poca o nula influencia genética.

Pocos años más tarde, se impuso la noción de que cualquier episodio de trombosis es el resultado de la interacción de genes y factores ambientales, obligando a entender la enfermedad tromboembólica venosa como un rasgo complejo. La base genética subyacente a esta complejidad parece ser la parte más importante, explicando entre un 50 y un 60% de la predisposición a la enfermedad⁴⁻⁶. Sin embargo, hasta la fecha, solo hemos conseguido detectar una parte muy pequeña, alrededor del 5%, de esta base genética o heredabilidad⁷.

Es necesario ampliar el campo de investigación de las causas de trombosis más allá de los clásicos estudios realizados hasta ahora. Principalmente se ha investigado en sujetos con trombosis espontáneas, con características de trombofilia hereditaria: de edad joven, con trombosis recidivante y con historia familiar positiva. Este grupo de pacientes supone un porcentaje muy pequeño de las trombosis observadas en la vida real. Si la base genética de la enfermedad juega un papel importante en cualquier situación clínica,

será conveniente incluir todo tipo de pacientes en estudios futuros, por ejemplo, casos de trombosis paraneoplásicas, las trombosis en pacientes de edad avanzada y las asociadas a factores de riesgo adquiridos, como la cirugía u otras comorbilidades. Idealmente, estas investigaciones deberían ofrecer respuestas de utilidad clínica a 3 preguntas importantes: 1.^a) ¿por qué un sujeto concreto sufre una trombosis? 2.^a) ¿cuál es el riesgo individual de sufrir una trombosis tanto en personas asintomáticas (riesgo basal) como en pacientes con trombosis previa (riesgo de recidiva)?, y la pregunta más difícil de responder y que necesita del conocimiento de las respuestas previas: 3.^a) ¿cuándo un sujeto concreto va a presentar una trombosis o una recidiva, si es el caso?

Causas de tromboembolismo venoso. ¿Por qué un paciente ha sufrido una trombosis?

En condiciones normales, ante la rotura de un vaso, se origina un trombo como mecanismo defensivo para evitar la pérdida de sangre. Cuando este proceso tiene lugar fuera de este contexto, es cuando nos encontramos con una trombosis patológica.

Utilizando la tríada de Virchow como matriz, podemos añadir nuevos mecanismos que en ausencia de traumatismo vascular ocasionan un trombo patológico. Atendiendo a una reciente revisión de Reitsma⁸ en la que se describen los factores de riesgo de trombosis más comunes, intentaremos realizar un análisis sintético para su comprensión. Uno de los factores de riesgo a considerar es la hipoxemia. En las zonas valvulares venosas, la concentración de oxígeno es menor, acentuándose en aquellos casos en que las válvulas se encuentran dañadas. La hipoxemia da lugar a unas condiciones proinflamatorias y procoagulantes que implican distintos agentes y mecanismos, entre ellos, las proteínas pro- y anticoagulantes, la vía del factor tisular, la p-selectina, las plaquetas, las micropartículas y la activación de la inmunidad innata (incluyendo monocitos y granulocitos) y adquirida.

1. *Las proteínas activadoras e inhibidoras de la coagulación*: Como es sabido, los determinantes de riesgo de trombosis mejor estudiados son los componentes de la coagulación plasmática tanto los factores procoagulantes como los inhibidores. Muchas de las variaciones, cuantitativas o cualitativas, en la concentración plasmática se explican por anomalías genéticas como el déficit de antitrombina, de proteína C, de proteína S, la mutación del factor V Leiden, la mutación de la protrombina y el grupo sanguíneo no O. Aunque estas alteraciones genéticas patofisiológicamente puedan explicar la tendencia a la coagulación, es necesaria la interacción con otros

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2867774>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2867774>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)