



CARTAS CIENTÍFICAS

Varón joven con tromboembolismo pulmonar y niveles elevados del factor VIII[☆]

Pulmonary thromboembolism and high factor VIII levels in a young male

S. Cabezas-Camarero^{a,*}, E. Borreguero-Martinez^b y A. Sainz-Herrero^b

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 4 de mayo de 2011; aceptado el 22 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 25 de octubre de 2011

Hasta un 40% de los casos de trombosis venosa profunda (TVP) no se asocian a los factores de riesgo habituales (cáncer activo, cirugía reciente, traumatismo, inmovilización, presencia de trombofilias), definiéndose entonces como idiopáticos¹. Un repaso a la literatura publicada a lo largo de los últimos 15 años sugiere que esta definición pudiera haber quedado obsoleta. La flebitis superficial (FS) de miembros inferiores², la práctica de ejercicio físico intenso³, o la presencia de trombofilias hasta ahora poco reconocidas, como la elevación del factor VIII de la coagulación⁴, constituyen probablemente factores de riesgo importantes, particularmente si se presentan combinados. Presentamos un caso de TVP infrapoplíteica complicada con un tromboembolismo pulmonar (TEP) en un varón joven, sin otros factores de riesgo identificables que la elevación persistente del FVIII:C, los antecedentes de cáncer hace más de 5 años y un episodio de FS tres meses antes del embolismo pulmonar.

Se trata de un varón de 41 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de orquiectomía derecha 7 años antes por un seminoma testicular, sin evidencia de recidiva hasta la fecha, que

en agosto de 2009 sufre un episodio de FS en la pierna izquierda (vena intergemelar), que se trató durante un mes y medio con enoxaparina a dosis terapéuticas. Tres meses después, tras practicar ejercicio físico con mayor intensidad de la habitual (corría aproximadamente una hora cada día), acude al servicio de Urgencias de nuestro centro por un cuadro de dolor centrotorácico, tos no productiva y fiebre de 38 °C de una semana de evolución. A su llegada se encontraba eupneico, con buen aspecto general y con las siguientes constantes: TA 150/60, FC 118 lpm, T^a 36,5 °C y una Sat O₂ (basal) del 91%. A la auscultación estaba taquicárdico y el murmullo vesicular pulmonar estaba conservado. La exploración abdominal y genital fue normal y no presentaba edemas ni signos de TVP en las extremidades. La gasometría arterial con oxígeno a alto flujo mostraba: PO₂ 70 mmHg, PCO₂ 37 mmHg, Sat O₂ 95%, pH 7,48, HCO₃⁻ 27,6 mmol/l. La analítica con CK, CKMB, Tnl y NT Pro-BNP fue normal salvo por una leve leucocitosis y un dímero-D de 3326 ng/ml (Valores normales: 0,1-230). El electrocardiograma mostraba una taquicardia sinusal y en la radiografía de tórax había un pequeño derrame pleural izquierdo. Ante la sospecha de TEP se realizó una TC torácica helicoidal que fue compatible con un TEP bilateral masivo con imágenes de condensaciones en el LSI y LII sugerentes de infartos pulmonares (fig. 1). Una eco-doppler de miembros inferiores mostró, distal a la vena poplíteica izquierda, la trombosis del tronco tibioperoneo posterior. Se realizaron también un ecocardiograma y una ecografía abdominal que fueron normales. Se solicitó un estudio inmunológico que no mostró alteraciones, y un estudio parcial de hemostasia que fue

[☆] Presentado como comunicación oral en el XIX Congreso Nacional del Capítulo Español de Flebología de la SEACV, Granada, 7-9 abril de 2011, donde obtuvo el 3^{er} Premio de Casos Clínicos del Aula de TVP.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santicc81@gmail.com
(S. Cabezas-Camarero).

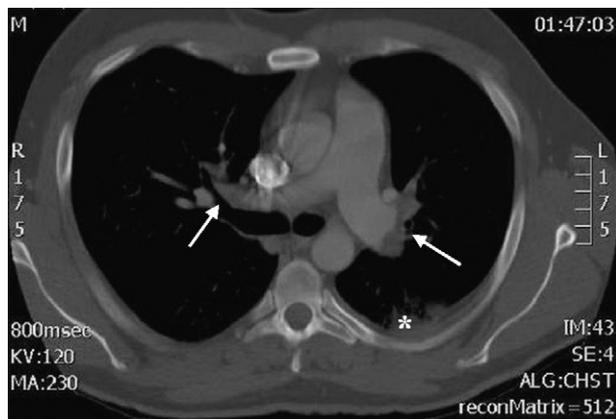


Figura 1 TC helicoidal. Se observan defectos de repleción en las 2 ramas principales de la arteria pulmonar, compatibles con trombosis bilateral masiva del sistema arterial pulmonar (flechas). También se ve una pequeña condensación de morfología triangular y base periférica compatible con infarto pulmonar (asterisco).

negativo para las mutaciones de las trombofilias más frecuentes. La alfa-fetoproteína y la gonadotropina coriónica fueron normales. Recibió tratamiento con enoxaparina a dosis terapéutica durante los primeros 10 días, continuando después con acenocumarol durante 12 meses, con excelente evolución. Debido a la posible alteración de parte de las pruebas de hemostasia en un contexto de inflamación aguda se realizó un estudio de trombofilia transcurridos 6 meses del evento, en ausencia de procesos inflamatorios o infecciosos que pudieran alterar los resultados, el cual mostró una actividad del FVIII:C del 182% (Valores normales: 65%-150%), siendo el estudio negativo para otras trombofilias. Se realizó 3 meses después una nueva determinación de la actividad del FVIII:C, siendo esta vez del 170.8%, lo que confirmó la elevación persistente del mismo (tabla 1).

Nuestro paciente sufrió un episodio de FS, sin aparente desencadenante, salvo la práctica habitual de «jogging», y tres meses después sufrió una TVP infrapoplíteica que debutó clínicamente con un TEP masivo. Según Decousus et al.² la FS, considerada habitualmente una entidad benigna, predispone de forma significativa a la enfermedad tromboembólica (ETV). Además, parece que la práctica habitual de ejercicio físico intenso podría aumentar ligeramente el riesgo de ETV, sobre todo en mayores de 60 años³.

El paciente presentaba niveles elevados del FVIII:C, cuya elevación por encima del 150% es reconocida como un marcador independiente del riesgo trombótico⁵. Esta elevación del FVIII:C está presente hasta en un 25% de los pacientes con ETV idiopática, cifra parecida a la de las trombofilias más frecuentes⁵. Según Bank et al.^{6,7} hasta un 40% de los familiares de primer grado de los pacientes con ETV y FVIII:C elevado tienen niveles igualmente elevados, y están expuestos a un mayor riesgo de ETV y de eventos cardiovasculares que sus parientes con niveles normales.

No existe consenso sobre cuánto debe durar la anticoagulación en casos de ETV idiopática y elevación del FVIII:C⁸. Sería interesante conocer si la anticoagulación indefinida es recomendable en estos pacientes,

Tabla 1 Estudio de hemostasia a los 6 y 9 meses

Estudio de hemostasia a los 6 meses	Resultados	Valores normales
Plaquetas	176 × 10 ⁹ /l	150-400
VPM	10 fl	
Hematocrito	47,2%	
TTPA	29,7 s	29-40
Ratio TTPA	0,9	
TP	9,8 s	9,5-13,5
INR	0,9	
TT	17,5 s	
Ratio TT	0,89	0,8-1,2
Lisis de euglobinas	> 120 min	
Factor V coagulante	182,8%	70-130
Factor VIII coagulante	182%	65-150
Proteína C reactiva	<0,29	0,1-0,5
Fibrinógeno	360 mg/dl	200-400
D-dímeros (Liatest)	0,25 ug/ml	0-0,5
Proteína C cromogénica	124	65-120
Proteína C anticoagulante	141,8	65-120
Proteína S antigénica libre	110	65-120
Proteína S anticoagulante	116	65-120
Antitrombina cromogénica	105	80-120
Test de Russell con veneno de serpiente diluido	1,11	0,8-1,2
Tiempo de coagulación con sílica	1,06	
Factor V Leiden	Negativo	
Factor II G20210A	Negativo	
MTHFR C677 T	Heterocigoto	
Resistencia a la PCA (dil. plasma carente en FV)	3,18	2-4
Antitrombina III	93%	75-125%
Anticuerpos anti-cardiolipina IgG	Negativo	0,0-15,0
Anticuerpos anti-cardiolipina IgM	Negativo	0,0-15,0
Determinación del factor VIII a los 9 meses		
Factor VIII coagulante	170,8%	65-150
Proteína C reactiva	0,26 mg/dl	0,1-0,5

Niveles persistentemente elevados de factor VIII. El resto del estudio plasmático es normal. Estudio realizado en ausencia de procesos inflamatorios o infecciosos activos (en negrita PCR y fibrinógeno, que son reactantes de fase aguda y que fueron normales).

FV: factor V; INR: *International Normalized Ratio*; PCA: proteína C activada; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada; VPM: volumen plaquetario medio.

ya que parecen estar expuestos a un mayor riesgo de recurrencia⁹.

Debido a lo prevalente de la elevación de los niveles plasmáticos del FVIII:C en la población general, y a su relación con eventos cardiovasculares, sería interesante conocer la utilidad de incluir la determinación de los niveles del FVIII:C en la estratificación del riesgo cardiovascular^{6,7,10}.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Asenjo, del Servicio de Hematología de nuestro hospital, su ayuda a la hora de planificar el estudio de trombofilia y de decidir la duración del tratamiento anticoagulante.

Bibliografía

1. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:1–5.
2. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism. A large, Prospective Epidemiologic Study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218–24.
3. Borch KH, Hansen-Krone I, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Physical activity and risk of venous thromboembolism. The Tromsø study. *Haematologica.* 2010;95:2088–94.
4. Kraaijenhagen RA, in Anker PS, Koopman MMW, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2000;83:5–9.
5. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kemball-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost.* 1997;77:825–8.
6. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyák K, van Pampus ECM, Koopman MMW, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:79–84.
7. Bank I, van de Poel MHW, Coppens M, Hamulyák K, Prins MH, van der Meer J, et al. Absolute annual incidences of first events of venous thromboembolism and arterial vascular events in individuals with elevated FVIII:C. A prospective family cohort study. *Thromb Haemost.* 2007;98:1040–4.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:454S–545S.
9. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:457–62.
10. Green D. Risk of future arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Haematology.* 2009;1:259–66.