

Coste/beneficio del cribado biológico de defectos trombofílicos en pacientes con ictus isquémico

Vayá A*, Contreras MT*, Martínez-Triguero M*, España F**

**Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Biopatología Clínica, Centro de Investigación ** Hospital Universitario La Fe, Valencia*

Resumen: Actualmente no está establecida la asociación de eventos vasculo-cerebrales isquémicos con los defectos trombofílicos, El coste aproximado del estudio de trombofilia está alrededor de los 190 Euros. Hemos analizado en 123 pacientes con ictus criptogénico y en 153 controles sanos los inhibidores fisiológicos de la coagulación (antitrombina, proteína C y proteína S), factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y niveles de homocisteína. Los pacientes mostraron mayores niveles de homocisteína y anticuerpos antifosfolípidos que los controles ($p= 0.019$; $p= 0,049$, respectivamente). Solo cuando se clasificaron los participantes en base a su edad, se observó que los pacientes menores de 45 años presentaban mayor porcentaje de portadores con factor V Leiden y protrombina G20210A, ya que 7 de los 8 con estos defectos trombofílicos se encontraban en este grupo, siendo 5 de los 7 mujeres, de las cuales 4 tomaban anticonceptivos orales. Parece aconsejable en pacientes con ictus isquémico criptogénico determinar los niveles de homocisteína y anticuerpos antifosfolípidos, aunque solo en los menores de 45 años estaría justificado evaluar las mutaciones factor V Leiden y protrombina G20210A. Urge un consenso de expertos para optimizar los estudios de trombofilia en esta patología.

Introducción: La solicitud del cribado biológico de defectos trombofílicos en pacientes con accidentes cerebro-vasculares isquémicos de causa indeterminada es un hecho frecuente en la práctica diaria de los laboratorios de hemostasia, suponiendo un coste aproximado de 190 E por paciente. Se ha sugerido que los estados de hipercoagulabilidad sanguínea pueden asociarse a accidentes cerebro-vasculares isquémicos, aunque dicha asociación no está totalmente establecida. Los resultados discordantes al respecto pueden atribuirse a la heterogeneidad de los pacientes, al distinto rango de edad, distinta etnia y tipos de ictus isquémicos considerados.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar la asociación existente entre los marcadores de hipercoagulabilidad e ictus isquémico de causa indeterminada mediante un estudio de casos y controles.

Pacientes y métodos: Entre los años 2001-2009 nos han sido remitidos del Servicio de Neurología de nuestro hospital pacientes con ictus isquémico indeterminado en los que se había descartado el origen cardioembólico o aterotrombótico del mismo en base a los resultados de la TAC, RM, así como del ECG, ultrasonografía carotídea y ecocardiografía transtorácica. Se ha llevado a cabo el estudio de trombofilia, inhibidores fisiológicos de la coagulación (antitrombina, proteína C y proteína S), factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y niveles de homocisteína. Igualmente se ha determinado la glucosa, creatinina, metabolismo lipídico y se han recogido los factores clásicos de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, tabaco, obesidad, hiperlipemia), así como la toma de anticonceptivos orales y drogas de abuso.

Los controles eran voluntarios sanos procedentes del staff de nuestro hospital. Los casos y controles pertenecían a la misma área geográfica y las determinaciones analíticas se procesaron simultáneamente.

La glucosa, triglicéridos y homocisteína se transformaron logarítmicamente previo análisis estadístico. El test de Student se utilizó para comparar diferencias entre las variables cuantitativas y el test de Chi cuadrado para calcular las diferencias en porcentajes.

El estudio de trombofilia se realizó como en publicaciones previos de nuestro grupo (Vayá et al Thromb Haemost, 2003) y los niveles de homocisteína sérica se realizaron mediante inmuno polarización de fluorescencia.

Resultados:

Tabla I: Edad, sexo, Índice de masa corporal (IMC), niveles de homocisteína y otros parámetros bioquímicos en pacientes con ACV indeterminado y grupo control.

Variable	ACV indeterminado (n= 123)	Grupo Control (n = 153)	P
Edad (años)	42 ± 12	42 ± 13	0.976
Sexo (m:f)	57/66	65/88	0.543
Índice masa corporal (kg/m ²)	26.1 ± 4.0	24.5 ±3.8	0.013
Glucosa (mg/dl)	94.4 ± 21.6	96± 14	0.345
Creatinina (mg/dl)	1.13 ± 0.62	0.92 ±0.15	< 0.01
Colesterol total (mg/dl)	200.09 ±36.50	203 ± 37	0.500
Triglicéridos (mg/dl)	109.7 ± 70.6	98 ± 58	0.120
Homocisteína µM	11.37 ± 5.06	10.2 ± 2.8	0.019
Déficit Antitrombina, proteína C, proteína S (%)	1/123 (0.8%) AT	1/153 (0.65%) PS	1.000
Anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico (%)	6/123 (4.9%)	1/153 (0.7%)	0.049
FV Leiden heterocigoto (%)	5/123 (4.0%)	3/153 (2.0%)	0.473
Protrombina G20210A (%) heterocigoto	3/123 (2.4%)	6/153 (4.0%)	0.735

Los pacientes presentaron mayores niveles de homocisteína que los controles (p=0.019) y mayor porcentaje de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico (p=0.049).

Los pacientes menores de 45 años presentaron una mayor prevalencia de factor V Leiden y mutación G20210A de la protrombina que los controles de su edad (p<0.05), ya que 7 de los 8 con defecto trombofílico (88%) se encontraban en este grupo. A su vez 5 eran mujeres de las cuales 4 tomaban anticonceptivos orales

Tabla II: Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en casos y controles.

	ACV indeterminado (n=123)	Grupo control (n=153)	P
Hipertensión %	16.3	13.1	0.494
Diabetes %	7.3	1.3	0.013
Hiperlipemia %	21.9	6.5	0.001
IMC > 30 kg/m ² %	9.7	6.5	0.644
Tabaco %	19	24	0.721

El porcentaje de diabéticos e hiperlipémicos fue mayor en casos que en controles, $p=0.013$ y $p=0.01$ respectivamente.

Discusión: Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con ictus criptogénico o de causa indeterminada no parece estar justificado realizar de forma indiscriminada la batería completa de pruebas del cribado biológico de trombofilia, dado que no se han encontrado diferencias respecto al grupo control ni en la prevalencia de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, antitrombina, proteína C, proteína S, ni de las mutaciones más comunes, factor V Leiden y mutación G20210A de la protrombina. Estos hallazgos están en línea con los obtenidos por autores en estudios prospectivos, retrospectivos y metaanálisis, donde la asociación no existe o es modesta, con OR que no alcanza el 1.2. Parece razonable llevar a cabo la determinación de homocisteína dada la asociación existente y dado que en la literatura no existe acuerdo al respecto. Adicionalmente, aunque la significación estadística haya sido borderline en lo referente a la diferencia de porcentajes de anticuerpos anticardiolipina y lupus anticoagulante al comparar casos y controles, está justificada su realización dada la gravedad del síndrome antifosfolípido.

Respecto a los estudios de casos y controles en pacientes con accidentes cerebrovasculares criptogénicos conviene destacar el hecho de que el presente estudio, con un importante tamaño muestral nos ha permitido clasificar a los pacientes en mayores y menores de 45 años. Como en estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo y por el grupo de Martinelli y col, la heterocigosidad para el factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina parecen jugar un papel patogénico en el desarrollo de dichos eventos, especialmente en mujeres tratadas con anticonceptivos orales dado el sinergismo existente entre ambos, donde el riesgo parece incrementarse de forma exponencial.

Conclusiones: Parece aconsejable en pacientes con ictus isquémico criptogénico determinar los niveles de homocisteína y anticuerpos antifosfolípidos, aunque solo en los menores de 45 años estaría justificado evaluar las mutaciones factor V Leiden y protrombina G20210A. Urge un consenso de expertos para optimizar los estudios de trombofilia en esta patología.

Bibliografía

Santamaría BR, Martí-Fabragas J, Cocho D, Borrell M, Fontcuberta J, Martí-Vilalta JL. Diagnostic yield of prothrombotic state studies in cryptogenic stroke. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 250-253.

Radill LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Liakos GK, Krania E, Kremastinos DT. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 415-420

Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 549-54.

Dhamija RK, Gaba P, Arora S, Kaintura A, Kumar M, Bhattacharjee J. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* (2009), doi:10.1016/j.jns.2009.02.341.

Pezzini A, del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Albertini A, Assanelli D, Vignolo LA, Padovani A. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28-33.

Glueck ChJ, Munjal J, Aregawi D, Agloria M, Winiarska M, Khalil Q, Wang P. Thrombophilia-hypofibrinolysis and atherothrombotic cardiovascular disease \leq age 45 years. *Translational Research* 2007; 150: 93-100.

Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 890-901.

Feinbloom D, Bauer KA. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2043-53.

Vossen CY, Rosendal FR.

Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia.
J Thromb Haemost 2006; 4: 916-8.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence LD, Pettigrew LC, Howard VJ et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial.
JAMA 2004; 291: 565-75.

Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin intervention for stroke prevention trial: an efficacy analysis.
Stroke 2005; 36: 2404-9.

Bushnell CD, Goldstein LB.
Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke.
Stroke 2000; 31: 3067-3078.

Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI.
Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes
Stroke 2001; 32: 1793-1799.

Aznar J, Mira Y, Vayá A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estellés A
Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in young adults with cryptogenic stroke. Thromb Haemost 2004; 91: 1031-4

Martinelli I, Battaglioli T, Burgol, Di Domenico S, Manucci PM
Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke
Haematologica 2006; 91: 844-847

Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V
Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review
Arch Dis Child 2005;90: 402-5

Voetsch B, Damascena B P, Camargo E, Massaro A, Bachaeschi L A, SCAF M, Annichiino J M, Arruda V R
Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults
Thromb Haemost 2000;83: 229-33

Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone A M, Orefice G, Di Minno G
Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischaemic stroke.
Stroke, 2002;33:51-56
