



Trombosis recurrente del acceso vascular asociada a la mutación G20210A del gen de la protrombina en un paciente adulto en hemodiálisis

L. F. Quintana*, E. Coll*, J. Monteagudo**, S. Collado*, J. López-Pedret* y A. Cases*

*Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona. **Servicio de Hemoterapia y Hemostasis. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

Las complicaciones relacionadas con el acceso vascular (AV) son una causa frecuente de morbilidad de los pacientes en hemodiálisis (HD) y generan un elevado coste. Presentamos el caso de un paciente adulto con insuficiencia renal crónica terminal y trombosis repetidas del AV para hemodiálisis, asociado a la mutación G20210A del gen de la protrombina, en el contexto de una intolerancia a un injerto renal no funcionante. La expresión clínica de este tipo de alteraciones de la coagulación, puede estar favorecida en el paciente en HD, por la presencia de un estado inflamatorio, frecuente en estos pacientes. En este caso, la respuesta inflamatoria asociada a la intolerancia al injerto renal podría haber favorecido la manifestación clínica en forma de trombosis de repetición del AV en un paciente heterocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina. En los pacientes que desarrollan disfunción precoz del AV y no presentan problemas en la técnica de implantación, debe estudiarse la existencia de un estado protrombótico.

Palabras clave: **Acceso vascular. Hemodiálisis. Trombosis. Mutación G20210A del gen de la protrombina.**

RECURRENT VASCULAR ACCESS TROMBOSIS ASSOCIATED WITH THE PROTHROMBIN MUTATION G20210A IN A ADULT PATIENT IN HAEMODIALYSIS

SUMMARY

Vascular access-related complications are a frequent cause of morbidity in haemodialysis patients and generate high costs. We present the case of an adult patient with end-stage renal disease and recurrent vascular access thrombosis associated with the prothrombin mutation G20210A and renal graft intolerance. The clinical expression of

Correspondencia: Dr. Aleix Cases
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona

this heterozygous gene mutation may have been favoured by inflammatory state, frequent in dialysis patients. In this patient, the inflammatory response associated with the renal graft intolerance would have favored the development of recurrent vascular access thrombosis in a adult heterozygous for prothrombin mutation G20210A. In the case of early dysfunction of haemodialysis vascular access and after ruling out technical problems, it is convenient to carry out a screening for thrombophilia.

Key words: **Vascular access. Haemodialysis. Thrombosis. Prothrombin mutation G20210A.**

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones relacionadas con el acceso vascular (AV) representan en España al menos un 21% de las causas de hospitalización de la población en hemodiálisis (HD), lo que genera un elevado coste¹. La disfunción del AV se manifiesta en un 80-85% de los casos como trombosis² y se asocia con una dosis insuficiente de diálisis. La trombosis del acceso vascular está relacionada con los principales factores de riesgo cardiovascular del paciente con insuficiencia renal crónica (inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, proliferación de la fibra muscular lisa vascular o activación hemostática)³. Estos factores asociados al trauma vascular, generan un círculo vicioso que se inicia con inflamación y remodelación vascular y que tiene como manifestación tardía la estenosis del extremo venoso y posterior trombosis del AV².

Los enfermos que desarrollan disfunción precoz del AV tienen una tendencia marcada a la trombofilia². Actualmente es posible identificar factores adquiridos y heredados que predisponen a fenómenos trombóticos en estos pacientes.

Dentro de los factores hereditarios, además de los ya conocidos déficits de proteína C y S, antitrombina III; también se ha descrito la asociación con la mutación G1691A del factor V y la mutación G20210A del gen de la protrombina con la aparición de eventos trombóticos en la población general⁴⁻⁵.

Presentamos el caso de un paciente con insuficiencia renal crónica terminal con trombosis repetidas del AV para hemodiálisis y que presentaba la mutación G20210A del gen de la protrombina, con carácter heterocigoto. Tras una revisión de la literatura sólo hemos encontrado otro caso similar en la población adulta².

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 53 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a

glomeruloesclerosis focal y segmentaria diagnosticada en 1976, que inició hemodiálisis (HD) en mayo de 1999 y recibió trasplante renal de donante vivo no emparentado en junio de 1999. Durante su estancia en diálisis no presentó fenómenos trombóticos. Como complicación del trasplante presentó rechazo agudo tardío en agosto de 2002 y posteriormente pérdida del injerto, requiriendo hemodiálisis desde julio de 2003.

Después de 1 mes de reiniciar HD y coincidiendo con la disminución progresiva de la inmunosupresión, el paciente presenta clínica de intolerancia al injerto renal, que se confirmó con una intensa captación a nivel del injerto en una gammagrafía con plaquetas marcadas y que se resolvió con trasplantectomía.

Durante este intervalo el paciente acudió en múltiples ocasiones por disfunción del catéter de HD que utilizaba como AV, así como por una fístula arteriovenosa en codo izquierdo fallida por trombosis extensa de la vena de drenaje y de la vena basilíca a nivel proximal.

Ante la evidencia de trombosis en este paciente, se realizó un estudio detallado donde destaca un perfil bioquímico y hepático dentro de la normalidad, PCR 6 mg/dl, plaquetas $488 \times 10^9/L$, tiempo de protrombina 100%, tiempo parcial de tromboplastina 28 segundos (25-33 segundos), fibrinógeno 4,2 g/L (rango normal: 1,6-4,2 g/L), anticuerpos antifosfolípido negativos, antitrombina III, plasminógeno, proteína C funcional, proteína S libre y total dentro de la normalidad; ausencia de resistencia a la proteína C, pero presencia de la mutación G20210A con carácter heterocigoto.

El paciente inició tratamiento con dicumarínicos hasta la fecha, manteniendo INR entre 2-3 y no ha presentado nuevos problemas trombóticos, desde el inicio del tratamiento anticoagulante y después de la trasplantectomía.

DISCUSIÓN

La presencia de fenómenos trombóticos es frecuente en la población de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, y clásicamente se atribuye

yó a una trombofilia adquirida e inducida por la hemodiálisis crónica⁶⁻⁷.

La trombosis de un catéter venoso central es una complicación importante, ya que requiere la inserción de un nuevo catéter, incrementando el riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento y porque también implica el uso de anticoagulantes, lo que aumenta el riesgo de sangrado.

Además, la trombosis del catéter ocasiona disfunción y disminuye la dosis administrada de tratamiento sustitutivo renal (TSR), aumentando tanto la mortalidad de la población en HD, y finalmente como consecuencia de lo anterior, se aumenta el gasto sanitario.

La disfunción de los catéteres de HD puede ser precoz o tardía. Las disfunciones precoces habitualmente se relacionan con problemas en la técnica de implantación y se diagnostican mediante técnicas de imagen que comprueban su localización. En este paciente se confirmó la adecuada posición del catéter a pesar de lo cual era reiterada la presencia de disfunción, lo que nos indujo a analizar la existencia de un estado protrombótico en un paciente sin historia clínica previa de trombofilia.

El polimorfismo G20210A del gen de la protrombina en heterocigotos se ha visto asociado a trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en la población general⁸, así como infarto agudo de miocardio en edades tempranas⁹.

En un estudio realizado en pacientes hospitalizados con catéter venoso central implantado para administración de sueros, quimioterapia o monitorización hemodinámica se objetivó que la presencia de la mutación G1691A del factor V o de la mutación G20210A del gen de la protrombina, aumentaba el riesgo de trombosis del catéter con un RR de 2,7¹⁰. También se ha descrito la pérdida precoz del injerto renal, asociada a la presencia de alguna de estas dos mutaciones¹¹⁻¹². En los pacientes en hemodiálisis, no hay estudios de series que relacionen la trombosis del AV con la presencia de este tipo de alteraciones heredadas de la coagulación. Sin embargo existen dos casos previos en la literatura que describen la asociación de trombosis recurrente del AV para HD con la mutación heterocigota 20210A del gen de la protrombina en una paciente pediátrica¹³ y en un adulto².

En nuestro paciente no había antecedentes clínicos previos de un estado protrombótico, por lo que atribuimos el fenómeno a un aumento en la expresividad clínica de su mutación secundaria a la respuesta inflamatoria asociada a la intolerancia al injerto renal. La inflamación se asocia con un estado protrombótico con aumento de los niveles de fibrinógeno y otros factores hemostáticos³. Resulta lógico pensar que la expresión de este tipo de alteraciones genotípicas,

pueda estar favorecida en el paciente en HD, por el estado protrombótico propio de la uremia y la respuesta inflamatoria frecuente en estos pacientes.

De esta forma la aparición simultánea de intolerancia al injerto renal y trombosis recurrente del AV en un adulto heterocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina, podría tener una relación más que casual en este caso.

En pacientes con trombosis precoz o recurrente del AV, es aconsejable descartar un estado protrombótico subyacente, estudio que debe incluir el despistaje de polimorfismos genéticos asociados a trastornos de la coagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J y cols.: Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19: 108-120, 2004.
2. O'Shea SI, Lawson JH, Reddan D y cols.: Hypercoagulable status and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis. *J Vasc Surg* 38: 541-548, 2003.
3. Mezzano D, Pais EO, Aranda E y cols.: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60: 1844-50, 2001.
4. De Stefano V, Rossi R, Paciaroni K, Leone G: Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 87: 1095-1108, 2002.
5. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA: Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology* 353-368, 2002.
6. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F y cols.: Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res* 64: 81-90, 1991.
7. Ambutil PM, Wuthmich RP, Korte W, Schmid L, Krapf R: Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2355-2364, 1997.
8. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, D'Orazio A y cols.: Different circumstances of the first venous thromboembolism among younger or older heterozygous carriers of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Haematologica* 88: 61-66, 2003.
9. Rallidis LS, Belesi CI, Manioudaki HS, Chatziioakimidis VK y cols.: Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders. *Thromb Haemost* 90: 272-278, 2003.
10. Van Roodon CJ, Rosendaal FR, Meinders AE y cols.: The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter related thrombosis. *Haematologica* 89: 201-206, 2004.
11. Wuthrich RP, Cicvara-Muzar S, Booy C, Maly FE: Heterozygosity for the factor V Leiden mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation* 15 (72): 549-50, 2001.
12. Fischeder M, Schneeberger H, Lohse P, Kramer BK y cols.: Increase rate of renal transplant failure in patients with the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Am J Kidney Dis* 38: 1061.4, 2001.
13. Stier C, Potzsch B, Müller-Berghaus G y cols.: Severe thrombophilia in a paediatric patient with end stage renal disease: detection of the prothrombin gene G20210A mutation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2130-32, 1998.



CARTAS

Evaluación de la angioplastia transluminal percutánea del acceso vascular para hemodiálisis: efectos sobre los parámetros hemodinámicos y la adecuación de diálisis

J. Pérez Martínez, F. Llamas, E. López Rubio, C. Gómez Roldán

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Sr. Director:

Una de las piezas fundamentales para el adecuado desarrollo de la hemodiálisis es el acceso vascular (AV). Los problemas derivados de éste, constituyen la primera causa de hospitalización¹, con un importante aumento de la morbilidad, y una disminución de la eficacia de diálisis.

La aparición en 1997 de las guías K/DOQI para el acceso vascular con su posterior revisión en el año 2000^{2,3}, y recientemente las Guías de Acceso Vascular en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología⁴, destacan el papel fundamental de la radiología intervencionista para el tratamiento de las estenosis y trombosis de los AV. Estas técnicas permiten el manejo de los problemas de los AV de una manera sencilla y con una baja tasa de complicaciones.

Las pautas de vigilancia y cuidados de los AV establecidos por estas guías, marcan unos criterios a la hora de realizar la indicación de la angioplastia transluminal percutánea (ATP), con el fin de mejorar tanto los parámetros hemodinámicos del AV (flujo sanguíneo, presión venosa, presión arterial negativa), así como de la adecuación de diálisis, establecida principalmente por el Kt/V por sesión de hemodiálisis. Estudios posteriores han demostrado que utilizando protocolos de monitorización del acceso vascular para controlar su funcionamiento, puede reducir las hospitalizaciones y los costes asociados al tratamiento dialítico a largo plazo⁵.

Presentamos un análisis sobre la evolución de los parámetros hemodinámicos de los AV y de la adecuación de diálisis, tras las ATP realizadas en nuestro centro.

Se recogieron datos en cuanto a flujo sanguíneo dinámico (Qb), presión arterial negativa prebomba

(PA), presión venosa dinámica (PV) y dosis de diálisis (Kt/V monocompartimental por sesión de hemodiálisis), antes y después de cada procedimiento intervencionista (ATP).

Se analizaron un total de 107 procedimientos sobre 63 AV en 61 pacientes, 52% en varones y 48% en mujeres, con una edad media de $63,47 \pm 16,07$ años. El 26% presentaban diabetes mellitus. El 67% eran AV autólogos y el 33% protésicos.

Los resultados se recogen en la tabla I. Observamos como se produce una clara mejoría en todos los parámetros evaluados, con aumento del flujo sanguíneo, disminución de la PA y de la PV. Además, hay que destacar como, tras la ATP, pasamos de una situación considerada de diálisis inadecuada (Kt/V menor de 1,2) a una diálisis adecuada (Kt/V mayor de 1,2), con un aumento medio del Kt/V del 18,26%.

Para todos estos parámetros se ha observado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Podemos concluir según estos resultados que, en nuestra experiencia, la realización de ATP sobre

Tabla I. Resultados pre y post angioplastia de los accesos vasculares

	Media	Desv. Est.
Kt/V pre	1,15	0,20
Kt/V post	1,36*	0,16
Qb pre (ml/min)	332,24	44,58
Qb post (ml/min)	353,32*	33,40
PV pre (mmHg)	149,35	30,63
PV post (mmHg)	141,45*	24,48
PA pre (mmHg)	138,97	26,20
PA post (mmHg)	135,70*	25,55

* $p < 0,05$.

los AV malfuncionantes, conlleva una mejoría significativa en los parámetros hemodinámicos del AV (Qb, PV y PA), repercute en una importante mejoría de la adecuación de diálisis, y puede conseguir por tanto una mayor supervivencia del AV (ya descrita por otros autores), y una mejoría significativa en el Kt/V, lo que contribuiría a aumentar la supervivencia del paciente con IRC en HD. Esto nos lleva a pensar debemos ser estrictos en la monitorización del AV para conseguir indicaciones precoces de ATP, que aumenten la supervivencia del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hakim RM, Himmlfarb J: Hemodialysis access failure: a call to action. *Kidney Int* 54: 1029-1040, 1998.
2. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 30 (4 Supl. 3): S150-191, 1997.
3. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37 (1 Supl. 1): S137-81, 2001.
4. Guías de Acceso Vascular en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología (en prensa).
5. McCarley P, Wingard RL, Shyr R, Pettus W, Hakim RM, Ikizler TA: Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int* 60: 1164-1172, 2001.