

Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

DÉFICIT DE ANTITROMBINA COMO CAUSA DE TROMBOSIS VALVULAR AÓRTICA

DÉFICIT DE ANTITROMBINA COMO CAUSA DE TROMBOSIS VALVULAR AÓRTICA

Juan Mario Tobón Arango

Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Andrea Julieth Manrique Cortes

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA

Eliana Cristina Ureche Gámez

Universidad Simón Bolívar, Colombia

Carlos José Brito Jácome

Universidad Libre de Barranquilla- FUCS, Colombia

Andrés Felipe Blanco Martínez

Universidad del Sinú, Colombia

Keiny Andrea Flórez Pérez

Fundación Universitaria San Martín

José Luis Díaz Díaz

Universidad del Valle, Colombia

Jean Carlos Esquivel Monterroza

Universidad de Sucre, Colombia

Anyela Lucía Anaya Novoa

Universidad del Sinú, Colombia

Luis Fernando Barros Díaz

Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia

Carlos Mauricio Castro González

Universidad Libre, Colombia

Henderson Fabian Yañez Neira

Universidad del Sinú, Colombia

Luis Fernando Barros Díaz

Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia

Andres Ernesto Arroyave Ibarra

Universidad Surcolombiana, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12846

Déficit de Antitrombina como Causa de Trombosis Valvular Aórtica

Juan Mario Tobón Arango¹

tobon.juanmario@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0126-3107>

Médico General de la Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Andrea Julieth Manrique Cortes

andreamc.25@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2468-2674>

Médico General de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA

Eliana Cristina Ureche Gámez

elianaurecheg@hotmail.com

Médico Internista de la Universidad Simón Bolívar, Colombia

Carlos José Brito Jácome

Carlosbritto9@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4890-1919>

Médico Internista- Fellow de Cardiología Universidad Libre de Barranquilla- FUCS, Colombia

Andrés Felipe Blanco Martínez

andresblanco99@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5883-2507>

Médico General de la Universidad del Sinú, Colombia

Keiny Andrea Flórez Pérez

kandrea999@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1913-388X>

Médico General de la Universidad del Sinú, Colombia

José Luis Díaz Díaz

jose.diaz.diaz@correounivalle.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-5999-4133>

Médico General de la Universidad del Valle, Colombia

Jean Carlos Esquivel Monterroza

Jeancarlosesquivel@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7383-715X>

Médico General de la Universidad de Sucre, Colombia

Anyela Lucía Anaya Novoa

anyelalucia1402@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5180-6915>

Médico General de la Universidad del Sinú, Colombia

Luis Fernando Barros Díaz

dr.luisfernandobarros@hotmail.es

<https://orcid.org/0009-0006-9100-522X>

Médico General de la Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia

Carlos Mauricio Castro González

Médico General de la Universidad Libre, Colombia

Henderson Fabian Yañez Neira

Fabian9627@gmail.com

Médico General de la Universidad del Sinú, Colombia

Luis Fernando Barros Díaz

dr.luisfernandobarros@hotmail.es

<https://orcid.org/0009-0006-9100-522X>

Médico General de la Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia

Andres Ernesto Arroyave Ibarra

Arroyaveandres744@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-8341-1533>

Médico General de la Universidad Surcolombiana, Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: tobon.juanmario@gmail.com

RESUMEN

La trombosis valvular no es más que la aparición de un trombo a nivel valvular. La válvula más afectada es la válvula mitral, sin embargo en casos raros puede presentarse a nivel de la válvula aórtica . Las causas más frecuentes se asocian a trombofilia, la cual es una condición que altera la coagulación de la sangre, ya sea por causas congénitas o adquiridas, lo que aumenta el riesgo de desarrollar trombosis al igual que los pacientes post prótesis de válvula nativa. La antitrombina, es una glicoproteína que previene la conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en fibrina, detiene la finalización de la formación del coágulo, reduce la secreción de citocinas, minimiza las interacciones entre neutrófilos y endotelios y disminuye la activación de plaquetas y células endotelial lo que evita la formación de un coágulo. La trombosis valvular aórtica en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina (AT) es una condición infrecuente pero complicada, que plantea retos importantes en su manejo, estudios actuales proponen como medida eficaz para el tratamiento la combinación de anticoagulantes, empezando con heparinas y luego utilizando anticoagulantes orales como la warfarina, con la posibilidad de añadir antitrombina exógena si hay resistencia a heparinas para impactar positivamente y reducir la morbimortalidad del paciente y evitar que el déficit de antitrombina sea un detonante importante en la formación de trombos . Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es indagar sobre causas de la trombosis valvular aórtica, más puntualmente aquella dada por déficit de antitrombina.

Palabras Clave: trombosis, antitrombina, enfermedad valvular aórtica, déficit AT, prótesis valvular, trombofilia



Antithrombin Deficiency as a Cause of Aortic Valve Thrombosis

ABSTRACT

Valve thrombosis is nothing more than the appearance of a thrombus at the valve level. The most affected valve is the mitral valve, however in rare cases it can occur at the aortic valve level. The most frequent causes are associated with thrombophilia, which is a condition that alters blood coagulation, either due to congenital or acquired causes, which increases the risk of developing thrombosis as well as patients post native valve prosthesis. Antithrombin is a glycoprotein that prevents the conversion of prothrombin into thrombin and fibrinogen into fibrin, stops the completion of clot formation, reduces cytokine secretion, minimizes interactions between neutrophils and endothelium and decreases platelet and endothelial cell activation, which prevents clot formation. Aortic valve thrombosis in patients with hereditary antithrombin (AT) deficiency is a rare but complicated condition that poses significant challenges in its management. Current studies propose the combination of anticoagulants as an effective treatment measure, starting with heparins and then using oral anticoagulants such as warfarin, with the possibility of adding exogenous antithrombin if there is resistance to heparins to positively impact and reduce the patient's morbidity and mortality and prevent antithrombin deficiency from being an important trigger in thrombus formation. Therefore, the objective of this systematic review is to investigate the causes of aortic valve thrombosis, more specifically that caused by antithrombin deficiency.

Keywords: thrombosis, antithrombin, aortic valve disease, AT deficiency, valve prosthesis, thrombophilia

Artículo recibido 12 julio 2024

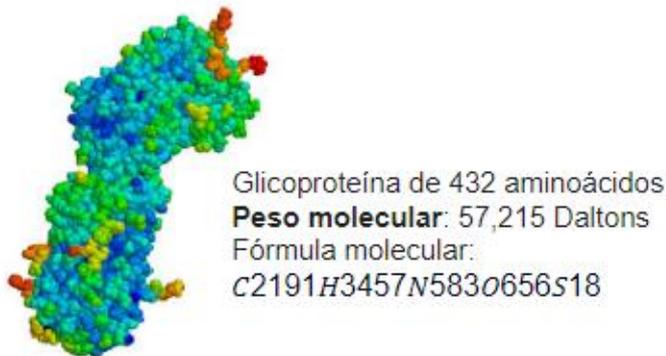
Aceptado para publicación: 15 agosto 2024



INTRODUCCIÓN

La trombosis valvular es la aparición de un trombo, cerca de una válvula, la más frecuentemente afectada es la válvula mitral (1). Como consecuencia del trombo, se ocluye parte del camino del flujo que a su vez conlleva a la afectación de la función de la válvula adyacente (2). Su incidencia oscila entre el 0, 2 y el 6% por paciente/ año siendo la causa más común la prótesis en posición aórtica o mitral (3). La trombosis de la válvula aórtica nativa presenta un riesgo de eventos embólicos importante. En comparación con los diversos orígenes de la embolia, el trombo de la válvula aórtica suele ser de una fuente relativamente infrecuente.

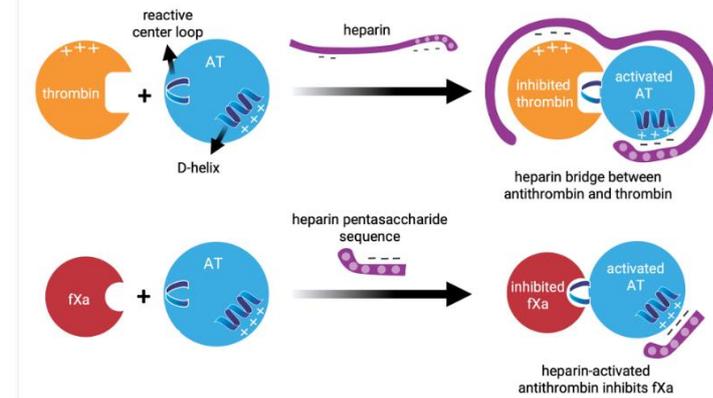
Imagen 1. Propiedades bioquímicas de la antitrombina



Fuente: Elaboración propia

Ahora bien, la antitrombina (Imagen 1) es una pequeña glicoproteína producida en el hígado y que tiene la capacidad de desactivar varias enzimas de la coagulación evitando los procesos de coagulación y la formación de trombos (4). En su mecanismo, es indispensable mencionar que los anticoagulantes, Tanto el sulfato de heparán como las heparinas, incluidas la heparina no fraccionada (HNF) y las HBPM, son fragmentos de HNF producidos por despolimerización, y ejercen su actividad anticoagulante uniéndose a la AT a través de un pentasacárido específico de secuencia común, que induce la exposición del sitio reactivo de la AT y la activación de la AT (Figura 1) (5). La heparina forma un puente entre la AT y la trombina, promoviendo la rápida inhibición, por la AT, de las proteasas de coagulación.

Figura 1. Efecto anticoagulante heparina + antitrombina

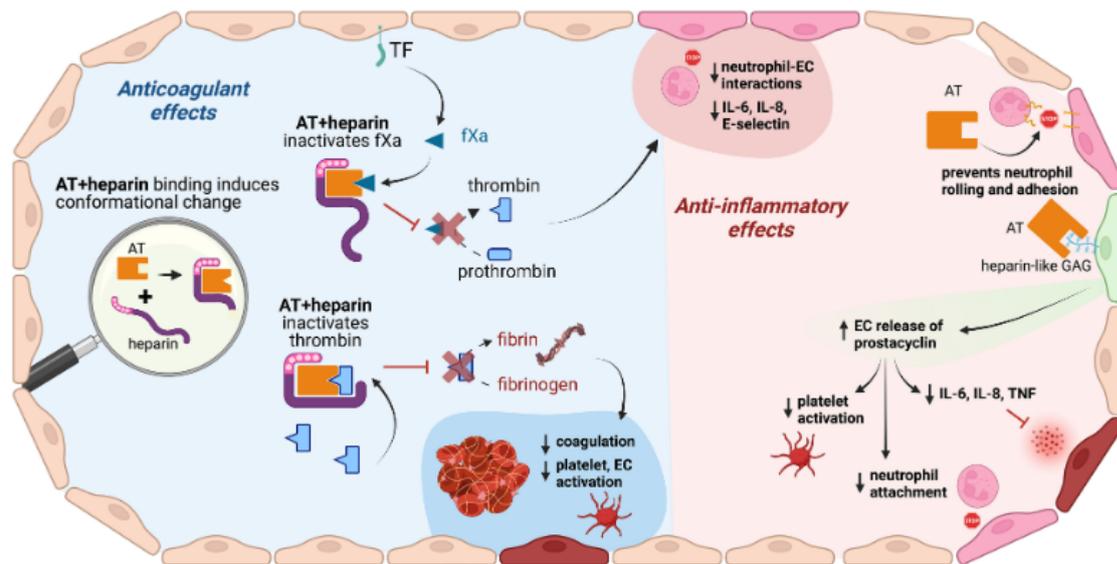


Tomado de: Tomado de: George M. Rodgers y col

Por lo tanto, la interacción de la AT con la heparina es la base del sofisticado sistema de regulación dependiente del tiempo y la ubicación de la hemostasia, ya que la AT previene la conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en fibrina, detiene la finalización de la formación del coágulo, reduce la secreción de citocinas, minimiza las interacciones entre neutrófilos y endotelios y disminuye la activación de plaquetas y células endoteliales, de hecho, por estas últimas razones, el mecanismo de acción de la antitrombina no solo se limita a efectos anticoagulantes si no que también tiene un marcado efecto anti inflamatorios. Como se muestra en la figura 2, la AT ejerce efectos tanto anticoagulantes (lado izquierdo de la figura) como antiinflamatorios (lado derecho de la figura) (6).

La deficiencia hereditaria de antitrombina (AT), anteriormente denominada AT III, es una trombofilia hereditaria de baja prevalencia (0,02%-0,2%) que fue descrita por primera vez en 1965 y tiene herencia autosómica dominante y penetrancia variable. Aunque es una de las trombofilias con mayor riesgo de producir enfermedad tromboembólica venosa, los fenómenos trombóticos en arterias y/o válvulas son raros y se han descrito en presencia de una lesión valvular previa, como insuficiencia aórtica severa o en reemplazos valvulares aórticos biológicos (7).

Figura 2. efectos de la Antitrombina en el organismo



Tomado de: George M. Rodgers y col

La embolia, la disfunción de la válvula aórtica o ambas pueden provocar síntomas variables que pueden superponerse con otras afecciones; por tanto, las imágenes suelen ser la base del diagnóstico, por eso, la ecocardiografía es la modalidad de imagen recomendada y, ocasionalmente, se necesitan imágenes multimodales en el origen cardíaco de la embolia (8). Además, varias etiologías subyacentes pueden asociarse con la trombosis de la válvula aórtica nativa (9). La literatura médica actual se limita a informes de casos. Las características de los pacientes, las etiologías subyacentes, el rendimiento de las pruebas de diagnóstico, los enfoques de tratamiento óptimos y los resultados no están claros según los datos publicados actualmente. Por lo tanto, cuando se encuentra, la trombosis de la válvula aórtica nativa puede plantear un desafío clínico (10). Se necesita una revisión sistemática para comprender la trombosis de la válvula aórtica nativa y proporcionar más información y conocimientos a los médicos sobre esta afección relativamente poco común y sobre todo hacer hincapié en algunas causas que se deben tener en cuenta al momento del diagnóstico. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es indagar sobre causas de la trombosis valvular aórtica, más puntualmente aquella dada por déficit de antitrombina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica detallada de información publicada más relevante en las bases de datos pubmed, scielo, medline, bibliotecas nacionales e internacionales especializadas en los temas

tratados en el presente artículo de revisión. Se utilizaron los siguientes descriptores: Trombosis, Antitrombina, enfermedad valvular aórtica, déficit AT, prótesis valvular, Trombofilia. La búsqueda de artículos se realizó en español e inglés, se limitó por año de publicación y se utilizaron estudios publicados desde 2005 a la actualidad.

RESULTADOS

La trombofilia es una condición que altera la coagulación de la sangre, ya sea por causas congénitas o adquiridas, lo que aumenta el riesgo de desarrollar trombosis o de que esta se repita. El riesgo de recurrencia de la trombosis varía según los factores que estuvieron presentes durante el primer evento. Por ejemplo, las trombosis idiopáticas (sin causa aparente) tienen un riesgo de recurrencia de hasta el 30%, las relacionadas con condiciones médicas tienen un riesgo del 10-15%, y las trombosis postquirúrgicas tienen un riesgo menor al 3% (11). La deficiencia de antitrombina es una trombofilia muy poco prevalente, sin embargo es una de las trombofilias genéticas más potentes, ya que, eleva hasta 16 veces el riesgo de tener una trombosis venosa por primera vez e incluso hasta 3.6 veces el riesgo de recurrencia (12).

En el año 2021, Rekondo y colaboradores reportaron el caso de un hombre de 65 años con antecedentes de colitis ulcerosa que fue hospitalizado por síncope. Un ecocardiograma reveló una válvula aórtica bicúspide con insuficiencia aórtica moderada, altos gradientes transvalvulares, y una masa indeterminada en el rafe entre los velos no coronario y coronario derecho. Se consideraron varias posibles causas para la masa, incluyendo endocarditis infecciosa, endocarditis bacteriana, trombosis valvular y un posible tumor. Sin embargo, los hemocultivos, serologías y marcadores resultaron negativos. Una tomografía por emisión de positrones y una resonancia magnética descartaron la endocarditis infecciosa y revelaron una imagen nodular sin captación de gadolinio en el rafe. Además, la resonancia magnética cerebral mostró lesiones isquémicas subagudas, probablemente de origen embólico.

Durante la evaluación, una anamnesis detallada reveló que el paciente tenía antecedentes familiares de endocarditis infecciosa en su padre y un sobrino con isquemia embólica en la extremidad inferior derecha, asociado con un déficit de antitrombina (AT) que estaba siendo tratado con acenocumarol oral. Ante la sospecha de trombosis en la válvula aórtica bicúspide, debido a los antecedentes familiares de

trombofilia hereditaria, se realizó un estudio que identificó un déficit de tipo I de AT con un nivel funcional del 45%. Se descartaron otras posibles causas de trombofilia al obtener resultados normales en pruebas para proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada, y anticuerpos antifosfolípidos, además de análisis genéticos que descartaron la mutación del factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina.

Un estudio genético adicional del gen SERPINC1 identificó en heterocigosis la variante patogénica c.1154-14G>A, vinculada al déficit de AT, lo que confirmó el diagnóstico y permitió ofrecer asesoramiento genético a la familia. El tratamiento se inició con enoxaparina en dosis terapéuticas, teniendo en cuenta la posible resistencia a las heparinas en pacientes con déficit de AT, y luego se cambió a acenocumarol oral. A pesar de la limitada evidencia científica, se decidió mantener el acenocumarol de forma indefinida debido a la alta tasa de recurrencia observada y en línea con las recomendaciones actuales. Durante el seguimiento, el paciente permaneció asintomático, y después de 8 meses de tratamiento, la trombosis en la válvula aórtica desapareció completamente, dejando solo una insuficiencia aórtica leve y normalización de los gradientes (gradiente pico de 19 mmHg) (13).

Asimismo, en el año 2005 Marcu y colaboradores describen el caso de un hombre de 24 años, previamente sano, acudió al servicio de urgencias debido a un dolor repentino e intenso en la región periumbilical y costovertebral derecha, acompañado de náuseas y vómitos. Su examen físico reveló una disminución de los ruidos abdominales y dolor en la palpación epigástrica y costovertebral derecha, pero sus signos vitales, incluida la saturación de oxígeno, eran normales. Aunque no tenía antecedentes de tabaquismo ni de abuso de drogas, su historial familiar incluía la muerte de su madre a los 41 años por una embolia pulmonar, probablemente causada por un trastorno de hipercoagulabilidad no especificado. Las pruebas de laboratorio revelaron leucocitosis, pero su hemograma, química sanguínea y pruebas de función hepática y renal fueron normales. Una tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste mostró un infarto en el riñón derecho y un trombo en la arteria mesentérica superior (AMS), además de edema en la pared del intestino delgado. Se realizó una embolectomía con angioplastia y, durante el procedimiento, una ecocardiografía transesofágica intraoperatoria (ETE) detectó un trombo móvil en la aorta. El paciente fue tratado con heparina intravenosa, pero se necesitaron dosis más altas de lo habitual para lograr una anticoagulación adecuada, lo que llevó a un diagnóstico presuntivo de deficiencia de



antitrombina. Este diagnóstico fue confirmado con un nivel de cofactor antitrombina-heparina del 65%, mientras que otras pruebas para estados protrombóticos resultaron negativas.

Se inició tratamiento con warfarina, que reemplazó a la heparina después de tres días. El paciente se recuperó sin complicaciones, y un seguimiento a las 8 semanas mostró la resolución del trombo aórtico. Se confirmó nuevamente el diagnóstico de deficiencia de antitrombina, y se informó al paciente que necesitaría continuar con warfarina de forma indefinida (14).

De igual manera, en el año 2020 Chen Li y colaboradores exponen el caso de una mujer china de 71 años que fue trasladada a la Unidad de Cuidados Neurocríticos debido a un deterioro progresivo de la conciencia durante tres días. Su historial médico incluía un reemplazo valvular mitral y aórtico con válvulas de disco basculante hace 24 años y el uso prolongado de warfarina. Hace tres años, le implantaron un marcapasos por fibrilación auricular y, el año pasado, se le diagnosticó dermatomiositis, tratada con metilprednisolona e hidroxicloroquina.

Seis días antes de su ingreso, la paciente tuvo dolor de espalda y fue hospitalizada en un centro local, donde se descubrió estenosis en la arteria carótida y la arteria vertebral derecha. La ecocardiografía mostró insuficiencia tricuspídea moderada y agrandamiento auricular, con una fracción de eyección del 75%. Tres días después, la paciente presentó deterioro motor y cognitivo. La tomografía computarizada (TC) mostró baja densidad en los ganglios basales y la corona radiada, y la angiografía descubrió una oclusión en el segmento M2 de la arteria cerebral media derecha, con una puntuación ASPECTS de 7. Se realizó una trombectomía endovascular con una puntuación mTICI de 2a. Sin embargo, la TC postoperatoria reveló un hematoma en el lóbulo temporal derecho, clasificado como tipo 2 (PH2), asociado con un peor pronóstico clínico.

La paciente fue intubada por hipoxemia y su puntuación NIHSS fue de 28. Tras la aparición del hematoma, se suspendió la warfarina sin reversión del INR. Al ingresar en la UCI, la paciente presentaba hipoxemia severa y puntuación en la Escala de Coma de Glasgow de 4T. Los análisis de sangre mostraron hipoalbuminemia, niveles elevados de dímero D y producto de degradación de fibrina, y una disminución en el nivel de antitrombina III. La TC cerebral mostró múltiples infartos y el ecocardiograma reveló insuficiencia tricuspídea moderada a grave, sobrecarga del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar.



El día 6, el nivel de dímero D aumentó y el fibrinógeno se desplomó, indicando un alto riesgo de trombosis encubierta. Se decidió reiniciar la anticoagulación con argatroban, un inhibidor directo de la trombina, para prevenir eventos trombóticos, particularmente en las válvulas. La dosis se ajustó para evitar la expansión del hematoma. Sin embargo, tras un día de interrupción del argatroban, se detectó trombosis en la válvula aórtica, lo que causó insuficiencia valvular y un aumento en el caudal aórtico. Se aumentó la dosis de argatroban y se transfundieron crioprecipitados para mejorar el nivel de fibrinógeno.

El día 13, la ecocardiografía mostró una disminución en el flujo aórtico, aunque persistía la trombosis. Se inició warfarina para puentear el argatroban, continuando con la anticoagulación hasta su alta. La paciente fue dada de alta con deterioro de la conciencia y hemiparesia leve. La tomografía computarizada antes del alta mostró una reducción del hematoma y cambios en la perfusión cerebral. A los tres meses, la paciente tenía una escala de Rankin modificada de 4 y una escala de resultados de Glasgow de 3, con una fracción de eyección del 65% y sin trombosis valvular visible en la ecocardiografía (15).

DISCUSIÓN

Como se observa en la revisión realizada, si bien el déficit de antitrombina es una de las trombofilias menos frecuentes que se presentan a nivel mundial, es una de las más riesgosas debido a la alta probabilidad de desarrollar trombos, principalmente en pacientes embarazadas.

El tratamiento en este tipo de pacientes se basa en anticoagulantes (16). Se inicia con un tratamiento agudo estándar utilizando heparina o heparina de bajo peso molecular, mientras se continúa la terapia con warfarina, manteniendo el INR entre 2 y 3. (17) Sin embargo, la respuesta de los pacientes a las dosis de heparina puede variar. Esta variabilidad está influenciada tanto por factores individuales como por factores generales. Entre los factores individuales, destacan el mismo déficit de antitrombina III y otras condiciones particulares de resistencia a la heparina. (18)

En situaciones donde la resistencia a la heparina está presente, podría ser necesario administrar una dosis más alta de heparina para alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o un nivel de anti-Xa adecuado para el tratamiento de la trombosis. En el caso de un evento trombótico potencialmente mortal, puede ser necesario administrar un reemplazo de antitrombina durante la fase aguda. Una vez



que la resistencia a la heparina se normaliza, es posible utilizar dosis estándar de heparina para tratar al paciente como si no presentara deficiencia de antitrombina, habiendo experimentado un evento trombótico. Generalmente, el reemplazo de antitrombina se continúa durante un período de aproximadamente 5 a 7 días, aunque no existen estudios comparativos que determinen el cronograma óptimo.

Tradicionalmente, se han utilizado anticoagulantes derivados de cumarínicos como warfarina, fenprocumón y acenocumarol. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los expertos consideran que también se pueden emplear anticoagulantes orales directos (DOAC), como apixabán (Eliquis, BMS/Pfizer) o rivaroxabán (Xarelto, Janssen), aunque no existe evidencia sólida que demuestre la efectividad de los DOAC en estos pacientes.

Además, no está completamente claro durante cuánto tiempo se deben administrar estos agentes antes de reducir la dosis en pacientes con deficiencia de antitrombina. La indicación para apixabán sugiere una reducción de la dosis después de 6 meses a 2,5 mg dos veces al día. (19)

Por esto, es necesario implementar ciertas técnicas que se sumen al tratamiento de esta condición y permitan prevenir posibles complicaciones en este tipo de pacientes y mejorar el estilo de vida, y en los últimos años, la edición genética ha cobrado relevancia en este campo.

Tang y colaboradores (2022) en su estudio experimental generaron células madre pluripotentes inducidas (iPSC) a partir de células mononucleares de sangre periférica extraídas de un paciente con una deficiencia grave de antitrombina (AT) que era refractaria a varios tratamientos anticoagulantes. Posteriormente, se realizó una edición genética específica utilizando la tecnología CRISPR-Cas9 para corregir la mutación sin sentido en el gen SERPINC1. Las iPSC editadas fueron inducidas para convertirse en hepatocitos, los cuales demostraron la capacidad de secretar de manera estable la proteína AT humana normal.

El trasplante de estos hepatocitos en ratones con deficiencia de AT, a través de una inyección en el bazo, logró restablecer con éxito la actividad de la antitrombina y reducir la formación de trombos tras inducir una estenosis en la vena cava inferior. La concentración plasmática y la actividad de AT en estos ratones se mantuvieron por encima del nivel normal durante un periodo de tres semanas. (20)



A su vez, Bravo y colaboradores (2019) mencionan que se han identificado nuevos mecanismos patogénicos responsables de la deficiencia de antitrombina, que implican otros loci genéticos distintos de SERPINC1, como aquellos involucrados en las vías de glicosilación y posiblemente en otras modificaciones postraduccionales. Hace casi 50 años, la antitrombina permitió la identificación de trombofilias heredadas. Gracias a esta serpin, el concepto de trombofilia congénita está evolucionando, ya que se ha descubierto que un defecto molecular pro-trombótico, como la deficiencia de antitrombina, puede presentar su defecto patogénico de manera transitoria (21), por lo cual, es necesario ampliar el estudio de alternativas de edición genética que permitan tratar a este tipo de pacientes.

CONCLUSIÓN

La trombosis valvular aórtica en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina (AT) es una condición infrecuente pero complicada, que plantea retos importantes en su manejo. Aunque es poco común, la deficiencia de AT aumenta considerablemente el riesgo de trombosis venosa y, en ciertos casos, de trombosis en las válvulas cardíacas, lo que dificulta el diagnóstico y tratamiento. Un enfoque eficaz en el tratamiento combina anticoagulantes, empezando con heparinas y luego utilizando anticoagulantes orales como la warfarina, con la posibilidad de añadir antitrombina exógena si hay resistencia a heparinas. Los avances en edición genética, como CRISPR-Cas9, y el desarrollo de nuevos anticoagulantes orales directos ofrecen posibilidades prometedoras, aunque aún se requiere más investigación para confirmar su eficacia en estos pacientes. En consecuencia, el tratamiento de la trombosis valvular aórtica en personas con deficiencia de AT debe ser personalizado y ajustado conforme surgen nuevas terapias y tecnologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dangas, G. Weitz, J. Giustino, G. Makkar, R. Mehran, R. Prosthetic heart valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2670-89.
2. Pache, G. Schoechlin, S. Blanke, P. Dorfs, S. Jander, N. Arepalli, C. et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J.* 2016;37(28): 2263-71.
3. Shah, D. Kobrossi, S. Leatherman, T. Mayor, K. Alajaji, W. Aortic sinus of Valsalva thrombosis presenting as limb ischemia: a case report. *CASE.* 2021;5(3):166–169.



4. Patnaik, M. Moll, M. Deficiencia hereditaria de antitrombina: una revisión. *Hemofilia*. 2008; 14: 1229-1239.
5. Olson, S. Richard, B. Izaguirre, G. Schedin-Weiss, S. Gettins, P. Mecanismos moleculares de la regulación de las proteinasas de la coagulación sanguínea por antitrombina-heparina. Un paradigma para comprender la regulación de las proteinasas por inhibidores de proteinasas de la familia de las serpinas. *Biochimie* . 2010;92(11):1587-1596.
6. O'Donnell, J. O'Sullivan, J. Preston, R. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24-36.
7. Rachwan, R. Daher, G. Fares, J. et al . Resolución completa de un gran trombo en la válvula aórtica bicúspide con anticoagulación en el síndrome antifosfolípido primario. *Frente Cardiovasc Med*. 2017; 4: 59.
8. Saric, M. Armour, A. Arnaout, M. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1-42.
9. Nishimura, R. Otto, C. Bonow, R. Carabello, B. Erwinlll, J. Fleisher, L. et al. Actualización enfocada de 2017 de la AHA/ACC de la Guía de 2014 de la AHA/ACC para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca valvular: un informe del Colegio Americano de Cardiología. 2017; 135
10. Castilho, F. De Sousa, M. Mendonça, A. Ribeiro, A. Cáceres, F. Revisión sistemática y metaanálisis sobre el tratamiento trombolítico o la cirugía para la trombosis de prótesis valvulares. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (8):1218-1228.
11. Iorio, A. Kearon, C. Filippucci, E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710-6
12. Di Minno, M. Ambrosino, P. Ageno, W. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015;135(5):923-32.



13. Olaetxea, J. Rey, A. Ibarrondo, N. Fernández, J. Fernández, S. Déficit de antitrombina como causa de trombosis valvular aórtica en la válvula aórtica bicúspide. *Revista española de cardiología*. 2021; 74(1): 92-94.
14. Marcu, C. Donohue, T. Ghantous, A. Spontaneous aortic thrombosis and embolization: antithrombin deficiency and the work-up of hypercoagulable states. *CMAJ*. 2005;173(9):1027-9.
15. Chen li, Y. Rong, R. Xu, C. Ding, L. Hong, W. Reanudación de la anticoagulación en un paciente con válvulas cardíacas mecánicas, deficiencia de antitrombina y transformación hemorrágica tras una trombectomía tras un accidente cerebrovascular isquémico. *Frente Farmacéutico*. 2020 ; 11: 549253
16. Streiff, M. “Deficiencia de Antitrombina.” *Manual MSD Versión Para Profesionales, Manuales MSD*, 2 Aug. 2023,
www.msmanuals.com/es-co/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-tromb%C3%B3ticos/deficiencia-de-antitrombina#Diagn%C3%B3stico_v83272845_es.
17. Escamilla, T. Garcia, E. Hereditary thrombophilias: antithrombin deficiency. *Evidentia*. 2022; 13: 26-29.
18. Eiguren, K. Garcia, M. Manejo de la resistencia y la sensibilidad de la heparina en circulación extracorporea (CEC). *Revista española de perfusion*. 2015: 59: 25-30.
19. Pabinger, I. Management of Antithrombin Deficiency. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2023; 21(5):232-234.
20. Tang, L. Tao, Y. Feng, Y. Ma, J. Lin, W. Zhang, Y. Zhang, Y. Wu, T. Cai, Y. Lu, H. Wei, J. Corral, J. Hu, Y. Gene editing of human iPSCs rescues thrombophilia in hereditary antithrombin deficiency in mice. *Science Translational Medicine*. 2022; 14.
21. Bravo, C. Vicente, V. Corral, J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(6):397-405

