

# Reseña histórica de la enfermedad tromboembólica venosa

Fernando J. Vázquez

La generación de un trombo, es decir, la transformación de la sangre desde el estado líquido al sólido, parece haber fascinado a los observadores más avezados durante milenios. Se supone que las primeras menciones sobre la formación de un coágulo corresponden a Hipócrates (460-337 a.C.) (en *De carnibus*) y a Aristóteles (384-322 a.C.) (en *Meteorológica*), quienes postulaban que la transformación del estado líquido al sólido se producía cuando la sangre que se encontraba caliente dentro del cuerpo era expuesta al frío que había fuera de él.<sup>1</sup>

No hay evidencia de que Galeno, Celius Aureliano, Ibn an-Nafiz o Avicena hayan expresado teorías diferentes con respecto a la coagulación. Tampoco hay registros escritos de hipótesis que intenten explicar la formación de trombos en las piezas de arte de la Antigua Grecia, Egipto, Roma, Persia o Sudamérica a través de la representación de edema unilateral de un miembro inferior, aunque sí hay representaciones de venas varicosas y úlceras varicosas.<sup>2</sup> El primer caso bien documentado de una trombosis corresponde a un manuscrito del siglo XIII en el que Guillaume de Saint Pathus describe el caso de un joven de Normandía llamado Raoul, quien a los 20 años presentó edema en el tobillo derecho que posteriormente progresó hasta afectar todo el muslo derecho, sin ningún síntoma en la pierna contralateral. Su médico, el renombrado cirujano Henri du Perche, le aconsejó como tratamiento esperar e ir a rezar a la tumba de San Luis, que se encontraba en la iglesia de Saint Denis, donde permaneció varios días confesando y rezando al santo. Con el trascurso de los días se le produjo una úlcera venosa que se sobreinfectó, por lo que él mismo decidió aplicarse como tratamiento el polvo que encontró debajo de la lápida del santo, con lo cual la herida se curó. El muchacho pudo volver a caminar primero con bastón y luego solo. Además se sabe que sobrevivió 11 años más sin ningún síntoma. Este podría ser no solo el primer caso bien descrito de trombosis venosa profunda distal que progresa a proximal sino que además, teniendo en cuenta la joven edad del paciente, es probable que haya padecido una trombofilia.<sup>2,3</sup>

En el siglo XVI, el famoso cirujano francés Ambroise Paré describió por primera vez una tromboflebitis superficial como complicación de una vena varicosa (“frecuentemente

se inflaman las venas, con sangre seca y congelada en su interior...”).

La primera descripción detallada de una trombosis venosa profunda posterior a un parto fue hecha en Inglaterra en 1676 por Richard Wiseman, sargento-cirujano del rey Charles II, quien describió cómo la esposa de un boticario, después de un difícil trabajo de parto, desarrolló edema y dolor del miembro inferior derecho, el cual se extendió desde el tobillo hasta la cadera sin signos de inflamación. Resulta de sumo interés no solo cómo describió la progresión de una trombosis venosa profunda distal a proximal, sino también el hecho de que haya conjeturado que esta alteración se debía a una alteración sistémica en la circulación de la sangre. Este último concepto podría interpretarse como la primera referencia a un estado de hipercoagulabilidad.<sup>2</sup>

Hasta finales del siglo XVIII se creyó que las trombosis asociadas al embarazo y parto se debían a la retención en las piernas de los “malos humores” que determinaban un reflujo de la sangre. Otra teoría sobre la fisiopatología de la trombosis posparto sostenía que se debía a la retención de la leche no consumida en las piernas y se lo conocía como “ingurgitación láctea”.

Recién en el siglo XVIII se comienza a considerar que la coagulación de la sangre después de una lesión era un mecanismo natural. En 1730, el cirujano Jean Louis Petit reconoce por primera vez que las hemorragias posteriores a una amputación eran detenidas por la formación de un coágulo.<sup>4</sup>

Sin embargo, la teoría de que el aire frío era responsable de la coagulación de la sangre todavía se mantenía en la década de 1790, hasta que John Hunter y sus discípulos Matthew Baillie y William Hewson abandonaron ese pensamiento y desarrollaron la hipótesis de que la trombosis se debía a la oclusión de una vena por un coágulo de sangre.<sup>1</sup> El mecanismo de formación del coágulo se creía que era consecuencia del enlentecimiento del flujo sanguíneo causado por la presencia de “una linfa muy coagulable” en el plasma, una sustancia que posteriormente, en 1856, fue aislada por Prosper Syevain Denis y llamada fibrinógeno. En el año 1800, Hull escribió la primera revisión de la literatura sobre trombosis venosa a la que llamó *flegmasia*

*alba dolens* y sostuvo que aquella “linfa coagulable” era consecuencia de un estado de inflamación.<sup>2</sup>

Recién en el año 1832, Johannes Müller identificó la fibrina como la parte insoluble y fundamental del coágulo.

Durante la segunda mitad del siglo XVIII, Rokitsansky y Rudolf Virchow describieron en forma independiente, basándose en la observación de los casos de trombosis posparto fatales, la clásica tríada de daño en la pared de la vena, enlentecimiento del flujo sanguíneo y cambios en las características de la sangre que aumentan su tendencia a formar coágulos (concepto de hipercoagulabilidad).

Alexander Schmidt fue quien demostró que la transformación del fibrinógeno en fibrina era un proceso “fermentativo” o enzimático y llamó trombina al fermento producido. En 1882, Giulio Bizzozero consideró por primera vez que las plaquetas se encontraban involucradas de alguna manera en la formación del trombo.<sup>1</sup>

Con respecto a la descripción de los factores de riesgo para la trombosis venosa, en 1866 Armand Trousseau describió por primera vez la asociación entre la trombosis y el cáncer. Esta observación recién se pudo confirmar en 1938 con el trabajo publicado por Sproul, quien demostraba la alta prevalencia del hallazgo de trombosis en las autopsias de pacientes fallecidos por neoplasias, particularmente de páncreas.

Las cirugías como factores de riesgo de trombosis venosa fueron reconocidas por Spencer Wells en 1866 y en 1942 Gunnar Bauer descubre la relación entre la trombosis y las fracturas de los miembros inferiores.

En 1955 Byrne publica un trabajo con la descripción de 748 casos afirmando que los estados postoperatorios (especialmente de cirugías ortopédicas o de pacientes con cáncer) eran la segunda causa más frecuente de trombosis después del embarazo y puerperio.<sup>5</sup>

Con respecto a la inmovilidad como factor predisponente, fue descrita en 1810 por Ferrier en pacientes que se encon-

traban postrados por enfermedades clínicas, principalmente fiebre tifoidea.

En 1965 Egeber y colaboradores estudiaron a una familia noruega en la cual varios integrantes jóvenes y sanos eran afectados por trombosis venosa y sus recidivas. En estos sujetos encontró una reducción del 50% en los valores plasmáticos de la antitrombina III. Dicha investigación abrió el camino al conocimiento de la existencia de factores predisponentes genéticos. Sin embargo, esta alteración es muy infrecuente: se halla presente en menos del 0,1% de los pacientes con un primer evento de trombosis venosa profunda (TVP).<sup>6-9</sup>

En 1980 John Griffin y Charles Esmon describen en forma simultánea e independiente los déficits de proteínas C y S como causantes del 0,5% de los primeros eventos de TVP.<sup>10, 11</sup>

En Suecia, Dahlback y colaboradores, en 1993, relacionaron la TVP idiopática con la resistencia heredada a la acción de la proteína C activada<sup>12</sup> y, al año siguiente, Rogier Bertina y colaboradores, investigando en la ciudad de Leiden en Holanda, descubrieron que la resistencia a la acción de la proteína C activada estaba producida por una mutación del gen que codifica al factor V. Esta mutación se denominó factor V Leiden y se encuentra presente en el 20% de los pacientes que sufren una TVP idiopática y en el 3% de la población general descendiente de europeos.<sup>13</sup> Ese mismo grupo de investigadores identificó en 1996 otra frecuente alteración genética asociada a hipercoagulabilidad que produce una mutación en la protrombina.<sup>14</sup> En conjunto, estas dos alteraciones genéticas justifican el 30% de las TVP idiopáticas y el 70% de los casos de recidivas de TVP idiopáticas.

Desde entonces han surgido nuevos conocimientos vinculando a otros factores trombofílicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, etc.) con la enfermedad tromboembólica venosa.

## REFERENCIAS

- Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1762-4.
- Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):209-12.3.
- Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA.* 1974;228(2):195-6.
- Owen CA Jr. Historical account of tests of hemostasis. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(4 Suppl 1):S3-8.
- Byrne JJ. Phlebitis; a study of 748 cases at the Boston City Hospital. *N Engl J Med.* 1955;253(14):579-86.
- Egeberg O. On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on antithrombin deficient blood. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;14(3-4):473-89.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-30.
- Egeberg O. Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1965;17:92.
- Egeberg O. An inherited hemorrhagic trait with characteristics resembling both mild hemophilia of type A and Von Willebrand's disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 1965;17:Suppl 84:25-32.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1370-3.
- Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311(24):1525-8.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(3):1004-8.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.
- Kalafatis M, Haley PE, Lu D, et al. Proteolytic events that regulate factor V activity in whole plasma from normal and activated protein C (APC)-resistant individuals during clotting: an insight into the APC-resistance assay. *Blood.* 1996;87(11):4695-707.