



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

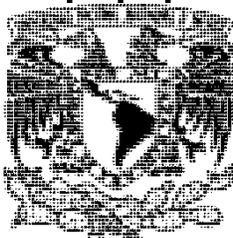
**“FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES JÓVENES CON
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ANA MONTSERRAT GONZALEZ NUÑEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGÍA

ASESORES: DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA



CIUDAD DE MÉXICO,

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA

DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS.

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

ASESOR METODOLÓGICO

5/6/2017

Carta Dictamen

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **05/06/2017**

DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES JÓVENES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-108

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

“Sí crees en ti misma, eres capaz de hacer todo lo que te propongas”, bajo esa frase hace 4 años me despidieron mis padres justo antes de tomar mi camino hacia un destino incierto: La residencia, la tierra prometida para todo médico.

Entré a la residencia de Medicina interna en donde me apasioné por la Hematología. Cuando llegue a Centro Medico y ver tantas cosas nuevas, quedé fascinada con el servicio, poco a poco me fui adaptando hasta sentirme al 100 por ciento parte de él.

Quiero agradecer enormemente a mis padres, sin su apoyo no podría estar en éste sitio, a mi mama la pieza clave de todo lo que hago, por sus desvelos conmigo, por limpiar mis lágrimas en las caídas, por su impulso a levantarme y por celebrar los triunfos a mi lado, te prometo mami que de ahora en adelante tendremos muchos triunfos juntas.

A mi papá porque a la distancia ha hecho lo incansable para apoyarme en todos los aspectos y asegurarse de que no me faltara nada.

A mi hermano, por su paciencia, por sus consejos y limpiar siempre mis lágrimas, también espero que luches y realices tus objetivos.

El camino de un médico en formación es difícil de no ser porque vamos encaminados por valiosos médicos y maestros no sería posible, por ello es que siento hoy en día que mi formación es producto del esfuerzo de muchos de ellos, por lo que debo nombrar especialmente a algunos de ellos.

A mi asesor y amigo al Dr. Jony Ramos por su paciencia, enseñanzas y amistad desde que yo llegué a éste lugar, le agradezco infinitamente por su apoyo desde que yo era R2, aun cuando el panorama era adverso, sentí en un usted un verdadero amigo, lo admiro, lo respeto y espero en un futuro ser un poco de lo muy grande que es usted. Lo admiro y quiero.

Al Dr. Fernando Pérez Rocha, por su alegría y contagiarme siempre las ganas de ser mejor, así como sus observaciones para poder lograrlo. No sabe cuánto lo extraño.

A la Dra. Nancy Delgado por ser de mis primeras maestras cuando llegue a consulta externa y enseñarnos a hacer procedimientos, gracias por lo ameno de sus pases de visita en piso (con todo y su sal), por su amistad y sus consejos.

Al resto de profesores de la sede, comprometidos y dispuestos a continuar con la enseñanza, de todos me llevo algo valioso en mi corazón. Pese al poco reconocimiento al trabajo de los residentes.

Quiero agradecer a mis compañeras y amigos residentes, sin ésta familia que hemos formado fuera de casa, no hubiera sido posible una estancia tan placentera como la que me han hecho pasar sobre todo los últimos 2 años, especialmente a mi amiga Zaida Borrego por ser mi hermanita desde el R2 y estar siempre para mi, gracias por tu apoyo, amistad y ayuda.

Estoy agradecida con la Institución, por su incansable labor de formar médicos competentes en todos los aspectos, así como espero y deseo para cada uno de los egresados un camino lleno de éxitos y un cielo lleno de estrellas, de ahora en adelante.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN.....	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSIÓN.....	43
6. CONCLUSIONES.....	53
7. BIBLIOGRAFÍA.....	55

HOJA DE DATOS

AUTOR	
Apellido Paterno:	González
Apellido Materno:	Núñez
Nombre (s):	Ana Montserrat
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Hematología
No. de cuenta:	515233678
ASESOR (ES)	
Apellido Paterno:	RAMOS
Apellido Materno:	BLAS
Nombre (s):	GUSTAVO JONY
Apellido Paterno:	GUERRERO
Apellido Materno:	RIVERA
Nombre:	SUSANA
Apellido Paterno:	MEILLÓN
Apellido Materno:	GARCÍA
Nombre (s):	LUIS ANTONIO
DATOS DE LA TESIS	

Título:	Factores de riesgo en pacientes jóvenes con Enfermedad Vasculat Cerebral.
No. de páginas:	63
Año:	2018
Número de registro:	R-2017-3601-108

RESUMEN

“FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES JÓVENES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”

Antecedentes: La enfermedad vascular cerebral es un problema de salud mundial, con una mortalidad aproximada del 30%, siendo la segunda causa de muerte en el mundo. Por otra parte, aquellos que sobreviven, presentan secuelas graves que impiden su reincorporación a sus actividades, siendo una de las principales causas de invalidez. Dadas esta cifras, cualquier avance en el conocimiento de las enfermedades cerebrovasculares, especialmente si se traduce en un tratamiento eficaz, aunque se aplique a un porcentaje de ellas, como puede ser el caso de las trombofilias, va a beneficiar a un alto número de pacientes.

Objetivo: Determinar cuáles son los factores de riesgo relacionados con la enfermedad vascular cerebral en individuos jóvenes, en la población de pacientes que acudieron a la consulta de Hematología en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y establecer la incidencia de trombofilia en este grupo de enfermos.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral que acudieron a valoración (inicial y subsecuente) por hematología para estudio de trombofilia en el periodo comprendido del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017. Se realizó estadística descriptiva para cada una de las variables catalogadas como factores de riesgo y de las características generales de la población estudiada.

Resultados: Se analizaron 49 pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral que acudieron a hematología para evaluar un estudio de trombofilia. El 57.1% fueron mujeres, la mediana de edad fue de 37 años. Se identificó trombofilia en el 81.6% de la población, siendo la hiperactividad del factor VIII la trombofilia más frecuentemente

identificada (32.7%). Otras trombofilias documentadas fueron síndrome antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia e hiperactividad plaquetaria.

Conclusión: La trombofilia es una causa frecuente de evento vascular cerebral en individuos jóvenes. En esta cohorte pudimos documentar trombofilia hasta en el 81.6% de la población, siendo las causas adquiridas (hiperactividad del factor VIII y síndrome antifosfolípidos) las más frecuentemente relacionadas. La anterior estadística representa sólo a aquellos enfermos en quienes no se documentó una etiología diferente a la hematológica como causa del evento vascular cerebral y que fueron referidos del servicio de Neurología para protocolo de estudio de EVC en paciente joven.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la consecuencia final de diferentes procesos patológicos que afectan la vasculatura del sistema nervioso, produciendo isquemia y afectación de áreas neuronales, y que tienen como presentación una amplia escala de síndromes, cada uno con tipologías particulares. Se considera que aproximadamente 795,000 personas en Estados Unidos sufren de enfermedad vascular cerebral cada año, de las cuales alrededor de 610,000 lo han padecido por primera vez.¹ Esta enfermedad se ubica como la tercera causa de muerte en Estados Unidos.² A nivel mundial, se considera que la EVC ha ido en incremento en los países en vías de desarrollo y ha disminuido hasta en 42% en países desarrollados.^{2,3} La enfermedad cerebrovascular es la principal causa de discapacidad funcional. En el caso de pacientes mayores de 65 años, se ha encontrado que 6 meses después del evento, el 26% son dependientes en actividades de la vida diaria y el 46% presentan déficits cognitivos. A pesar del advenimiento de las terapias de reperfusión para determinados pacientes con EVC isquémica aguda, la prevención efectiva permanece como el mejor método para reducir las tasas de EVC.¹

Para efectos epidemiológicos y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad vascular cerebral se define como los síntomas y signos de compromiso neurológico focal, de inicio brusco y que llevan a la muerte o que duran más de 24 horas y que no pueden ser atribuibles a otra causa aparente que la vascular.³

La EVC es una patología de elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad que se asocia a factores de riesgo modificables. Dentro de los 10 principales factores de riesgo modificables se encuentran: hipertensión arterial, tabaquismo, índice cintura-cadera, dieta poco saludable, inactividad física, diabetes mellitus, consumo de alcohol, estrés psicosocial, patología cardíaca y relación de apolipoproteínas B/A1, que son responsables de aproximadamente el 90% del riesgo total de casos de EVC.⁴⁻⁷

El término EVC abarca de manera general al grupo de trastornos circulatorios de naturaleza isquémica o hemorrágica, transitoria o permanente, que afectan un área del encéfalo,

causados por un proceso patológico primario en al menos un vaso sanguíneo cerebral. La EVC es una condición heterogénea que puede clasificarse bajo múltiples criterios. Por su naturaleza, se han identificado 3 subtipos patológicos principales: infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea. El infarto cerebral es el subtipo más frecuente (80% a 85%) y el porcentaje restante corresponde a la hemorragia intracerebral y a la subaracnoidea.⁸ La isquemia cerebral puede ser focal o global, lo que depende de la afectación exclusiva de una zona del encéfalo o de la totalidad del encéfalo, respectivamente. Se reconocen dos tipos de isquemia cerebral focal: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral (IC).⁹

El infarto cerebral puede ser definido como la presencia de una lesión isquémica en el cerebro o la retina, independientemente de la duración del déficit neurológico. Por sus manifestaciones clínicas, el IC puede ser sintomático o silente. El IC sintomático se manifiesta por signos clínicos focales o globales de disfunción cerebral, retiniana o medular.¹⁰ El IC silente se define como el infarto del sistema nervioso central en pacientes asintomáticos o sin historia conocida de infarto en los que se documentan lesiones isquémicas en la tomografía o en la imagen por resonancia magnética. Los infartos cerebrales silentes suceden en 20% de la población mayor de 60 años de edad considerada sana, y duplican su frecuencia en poblaciones con factores de riesgo vascular.¹¹

La enfermedad vascular cerebral es causada por uno de los siguientes mecanismos fisiopatológicos que afectan a los vasos cerebrales: a) procesos vasculares intrínsecos (aterosclerosis, lipohialinosis, inflamación, depósito de amiloide, disección arterial, malformaciones congénitas, dilatación aneurismática o trombosis venosa); b) procesos distantes al cerebro (embolismo desde el corazón o desde vasos extracraneales); c) procesos que originan inadecuada perfusión cerebral (por disminución de la presión de perfusión tisular –estados de compromiso hemodinámico- o aumento de la viscosidad de la sangre –estados de hiperviscosidad-); d) ruptura de un vaso en el espacio subaracnoideo o en el tejido intracerebral. Los tres primeros mecanismos originan isquemia cerebral,

mientras que el cuarto mecanismo es responsable de las hemorragias cerebrales (hemorragia subaracnoidea e intracerebral).

Existen factores de riesgo para la enfermedad cerebrovascular claramente definidos. Los más reconocidos son:

- a) La edad.
- b) La hipertensión arterial sistémica. Se considera que valores iguales o superiores a 110 mmHg de tensión arterial diastólica aumentan significativamente el riesgo de infarto cerebral en 10 años (OR 3.6), así como el riesgo de mortalidad por infarto cerebral.¹²⁻¹⁴
- c) La diabetes mellitus tipo 2, que aumenta el riesgo de infarto cerebral en 5 años (RR = 1.8), así como el riesgo de muerte por la misma causa. (12-15)¹³⁻¹⁶
- d) Consumo de tabaco, con un riesgo relativo (RR) de infarto en el plazo de 10 años de 1.9 para fumadores de menos de 20 cigarrillos/día y de 2.7 para fumadores de mayor cantidad. (16)¹⁷
- e) Niveles elevados de colesterol. Se asocian principalmente con riesgo aumentado de padecer infarto cerebral no hemorrágico. (17)¹⁸
- f) Enfermedades cardiovasculares claramente asociadas a riesgo de evento vascular cerebral isquémico y que corresponden a:
 - Fibrilación auricular. Una quinta parte de pacientes que padecen esta arritmia sufrirán de EVC en los próximos 5 años, salvo que reciban tratamiento antitrombótico apropiado (medida terapéutica que ha mostrado eficacia en la prevención de eventos cardioembólicos). El riesgo de EVC en pacientes con fibrilación auricular aumenta especialmente en aquéllos con otros factores de riesgo, de manera que pacientes menores de 65 años tiene riesgo de EVC en 5 años del 1% si no presentan factores de riesgo y del 4.9% si presentan uno o más factores de riesgo, principalmente hipertensión arterial o antecedente de cardioembolismo.¹⁹⁻²¹

- Cardiopatía isquémica y aterosclerosis aórtica. Elevan el riesgo de EVC con un OR de 2.2 y 7.1, respectivamente.^{19,21}
- Insuficiencia cardíaca.
- Arteriopatía periférica.

Se considera evento vascular cerebral en pacientes jóvenes (EVCJ) cuando éste se presenta en menores de 45 años; es un evento raro en general, con una frecuencia de 4-5% en Occidente, pero que en regiones de Asia puede llegar hasta el 10% y una mortalidad del 2.5% (con mayor frecuencia en hombres). Recientemente, se ha incrementado el interés en su estudio debido al mayor número de su registro. Correlativamente, ante un evento vascular, hay una mejor supervivencia en pacientes jóvenes que en aquéllos de edad avanzada; sin embargo, la mayoría de jóvenes sobrevivientes tienen secuelas emocionales, sociales y/o físicas que deterioran su calidad de vida.²²⁻²⁷

Estudios previos han demostrado que el sistema fibrinolítico se encuentra estrechamente involucrado en la patogénesis de la Enfermedad Vascular. La conversión de plasminógeno a plasmina, se inhibe por el Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1), altos niveles de PAI se han relacionado a poca actividad del sistema fibrinolítico e incremento de eventos de trombosis. La región promotora del gen PAI-1, contiene un polimorfismo de inserción/delección de nucleótido de guanina (4G/5G), situado en los pares de bases 675, lo cual ha sido asociado con mayores niveles de PAI-1.

Por otro lado a nivel endotelial la producción de Oxido Nitrico (NO), el cual, es un vasodilatador que permite la homeostasis vascular; inhibiendo la activación plaquetaria y leucocitaria, se produce a partir de la L- arginina, mediada por la óxido nítrico sintasa (eNOS). El polimorfismo en donde hay un cambio de una guanina por timina en la posición 894 del gen de eNOS (Glu298Asp) y el alelo T (298Asp) han sido asociados a un incremento en la enfermedad coronaria.

En un estudio de casos y controles, que se llevó a cabo entre enero 2006 y junio 2010, se incluyeron 204 pacientes menores de 45 años con Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) y

se compararon con 204 controles separados por edad y género. Se realizó la determinación de ambos polimorfismos en ambos grupos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se concluyó que el polimorfismo Glu298Asp representa un factor de riesgo independiente para EVC en población Mexicana joven y el polimorfismo 4G/5G del PAI-1 no se ha asociado con un incremento del riesgo de ésta enfermedad en el mismo grupo de pacientes.²⁹

Existen reportes de otros países industrializados, por ejemplo Finlandia, en donde se ha visto un incremento de los eventos vasculares cerebrales de 2.4 por cada 100,000 entre 20-24 años, un incremento de 4.5 por cada 100,000 personas entre 30-34 años y de 32.9 por cada 100,000 entre 45-49 años³⁰, lo cual es preocupante por la alta tasa de mortalidad y discapacidad en pacientes económicamente productivos, haciendo de esto un problema de salud pública.

Se estima que en países industrializados, en el 1 – 12% de pacientes el primer episodio de EVC se produce por debajo de los 45 años de edad. Entre los 15 y 45 años, la incidencia de EVC se calcula alrededor de 6-20 casos por cada 100,000 habitantes/año, siendo significativamente superior en pacientes entre 40 y 44 años, con casi 100 casos por 100,000 habitantes/año. La tabla siguiente muestra los diversos estudios realizados en población joven en donde se reporta la incidencia de EVC en este grupo de individuos:

Población	Periodo	n	Edad	Incidencia total	Incidencia Hombres	Incidencia mujeres
Dinamarca ⁵⁶	1977-1982	1379	15-44	9.9	9.2	10.7
Florenia, Italia ⁵⁷	1983-1985	47	15-44	9.0	9.0	9.0
L'Aquila, Italia ⁵⁸	1994-1998	89	Menor de 45	10.2		
Oxfordshire, Reino Unido ⁵⁹	1981-1986	25	15-44	9.0	8.0	11.0
Cantabria, España ⁶⁰	1986-1988	81	16-50	12.0	17.3	10.4
Goteborg, Suecia ⁶¹	1970-1975	91	15-44	11.0		
Baltimore, Estados Unidos ⁶²	1988	100	15-44	10.3		
Israel ⁶³	1992-1993	253	17-49	10.4	13.0	7.7
Estocolmo, Suecia ⁶⁴	1973-1977	733	0-50	34.0	39.0	28.0
Northern Sweden, Suecia ⁶⁵	1991-1994	88	18-44	11.3		

Como ya se ha referido, el límite superior de edad para el grupo de EVC en jóvenes se establece en 45 años de forma arbitraria. Por encima de esta edad, la incidencia de EVC (tanto isquémica como hemorrágica) se dispara y el espectro de etiologías se reduce enormemente de manera que la aterosclerosis es la causa protagonista y dominante en la mayoría de los casos. Sin embargo, por debajo de los 45 años la EVC isquémica suele ser manifestación de patologías diversas, ampliándose notoriamente el espectro etiológico, a la par que se reduce la importancia de la aterosclerosis. De esta manera, el abordaje del EVC en estos casos requiere un manejo “modificado” (con estudio más extenso), para establecer de forma precisa la causa, ya que tiene implicaciones terapéuticas y de pronóstico (debido a que en muchas ocasiones se trata de etiologías específicas tratables). Según los datos disponibles hasta la fecha, las principales etiologías de enfermedad vascular cerebral en el adulto joven son:

- a) Aterosclerosis precoz (que incluye la enfermedad aterotrombótica de vaso grande y la enfermedad de vaso pequeño o EVC lacunar), que representa un 20-25%, si bien su incidencia varía dependiendo del subgrupo de edad considerado.^{31,32} Representa el 30-35% de todas las EVC en pacientes entre 30-45 años y sólo 2% entre los pacientes con edades comprendidas entre 15-30 años.
- b) Embolismo cerebral cardiogénico, responsable del 20-30% de la EVC en jóvenes.^{33,34,35} Se debe, por lo general, a la existencia de prótesis valvulares cardíacas, valvulopatía reumática, endocarditis, miocardiopatía dilatada, discinesia isquémica o patología del septo atrial (foramen oval permeable, comunicaciones interauriculares, aneurisma del septo atrial).³⁶
- c) Vasculopatía no aterosclerótica, responsable del 20-30% de las EVC en jóvenes y en la que destacan las siguientes entidades:

- Disección de arterias extracraneales, que ocupa el 6-25% de EVC en pacientes entre 15 y 45 años^{33,34,35}, pudiendo ser espontánea, postraumática o asociarse con enfermedades del tejido conectivo.
 - Migraña, con una incidencia variable (1-20% de todas las EVC en jóvenes) en las distintas series,^{32,35,36} debido, al menos en parte, a que su diagnóstico requiere excluir otras condiciones, así como la asociación con el consumo de anticonceptivos orales.³⁷
 - Consumo de drogas (cocaína y simpaticomiméticos principalmente), que representa al menos el 10% de EVC en jóvenes.³⁷
- d) Estados de hipercoagulabilidad o trastornos hematológicos (primarios o secundarios), entre los que destaca el síndrome antifosfolípidos. Constituyen un 5-10% del total de EVC.^{35,37}
- e) El embarazo no parece ser un factor de riesgo para la presencia de EVC; en un estudio se encontró que la presencia de EVC en jóvenes embarazadas era más frecuente posterior a las 6 semanas después del parto.⁴⁰
- f) Etiología no determinada, es la causa más frecuente, aún en estudios en los que se utilizan criterios diagnósticos estrictos y a pesar de un estudio etiológico completo, representando el 35%.^{32,34,35,37}

Como se mencionó previamente, aproximadamente entre 4 y 5% del total de los eventos vasculares cerebrales en individuos jóvenes se deben a una variedad de alteraciones de la coagulación, consideradas de tendencia trombótica (trombofilias).⁴¹

Las trombofilias no son enfermedades per se, consisten en un grupo de desórdenes hereditarios o adquiridos que favorecen un evento de trombosis⁴², la mayoría de ellas por sí solas no desencadenan eventos de trombosis, no obstante cuanto mayores sean los factores de riesgo vascular, como efecto sinérgico, se presentarán con mayor frecuencia.⁴²

Las trombofilias pueden ser congénitas y adquiridas. Dentro de las primeras se encuentran la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C y proteína S,

hiperhomocisteinemia, mutación del factor V (Leiden), siendo ésta última, la más prevalente. Dentro de las adquiridas se encuentran el síndrome antifosfolípidos⁴³ factores de riesgo vascular como la obesidad, diabetes, hipertensión y tabaquismo, que aunque por sí solos no son una trombofilia, es frecuente su presentación en un mismo individuo haciendo un efecto sinérgico con daño endotelial, favoreciendo los eventos de trombosis.⁴³

En los últimos años, se ha visto un incremento de los eventos de trombosis en pacientes jóvenes (menores de 45 años) ya sea como enfermedad vascular cerebral, infarto agudo del miocardio o enfermedad vascular periférica, esto debido a los mejores avances tanto en estudios de imagen como en estudios genéticos,³⁰ por lo cual cada día el tema de las trombofilias es más discutido y más estudiado.

Las trombofilias ya sean congénitas o adquiridas, tienen al momento gran interés en la comunidad médica, sobre todo con el advenimiento de nuevas terapias anticoagulantes, por lo que los criterios de estudio en pacientes con trombosis, principalmente menores de 45 años de edad, incluyen el realizar un perfil de trombofilia (el cual no está de momento estandarizado para el número y tipo de pruebas indispensables a realizar) así como un adecuado interrogatorio, con la finalidad de determinar todos los factores de riesgo involucrados, los cuales, en un momento dado, pudieran tener un efecto sinérgico con la trombofilia, propiciando un evento trombótico.⁴⁵

Los eventos de trombosis relacionados a trombofilia, tienden a presentarse en territorios poco habituales, dentro de los que resaltan la EVC, el infarto agudo del miocardio (IAM) y la trombosis mesentérica (TM), hepática o renal. Los antecedentes familiares positivos a eventos de trombosis en uno o varios miembros de la misma familia, son piedra angular para el abordaje, sin embargo muchos de ellos, pese a ser portadores, pueden no mostrar síntomas o no tener eventos de trombosis documentados, por lo que el estudio ampliado, deberá tomarse con reserva ya que no hay de momento indicaciones de profilaxis o tratamiento en los portadores de trombofilia que no han tenido eventos de trombosis.⁴⁶

Dado que el objetivo del presente trabajo de investigación está relacionado con trombofilia, revisaremos brevemente las causas más frecuentes relacionadas con EVC isquémica en pacientes jóvenes:

1. Alteraciones hematológicas asociadas (alteraciones celulares):
 - a. Enfermedades mieloproliferativas
 - i. Policitemia vera
 - ii. Trombocitosis esencial
 - b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - c. Trombocitopenia
 - d. Leucemias
 - e. Linfomas
2. Alteraciones de la coagulación:
 - a. Congénita
 - i. Deficiencia de proteína C
 - ii. Deficiencia de proteína S
 - iii. Resistencia a la proteína C
 - iv. Deficiencia de antitrombina
 - v. Mutación del factor V (mutación Leiden)
 - vi. Mutación del gen de la protrombina (G20210A)
 - vii. Mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa (C677T)
 - b. Adquirida
 - i. Coagulación intravascular diseminada
 - ii. Síndrome antifosfolípidos
 - iii. Paraproteinemias
 - iv. Uso de anticonceptivos orales

El recuento y volumen plaquetario son un factor de riesgo para el desarrollo de oclusiones arteriales. Los mecanismos hemostáticos están probablemente ligados a la aterogénesis, y

las plaquetas y la fibrina forman el trombo en una oclusión arterial aguda. Las plaquetas tienen la capacidad de interactuar con componentes del subendotelio vascular inmediatamente después de su exposición, principalmente el factor von Willebrand y las fibras de colágeno, permitiendo el fenómeno de adhesión plaquetaria, seguido de la activación plaquetaria consistente en el cambio en la morfología plaquetaria y liberación del contenido de los gránulos plaquetarios (ricos en diversos agonistas) para favorecer el fenómeno de agregación plaquetaria (en este último proceso, el fibrinógeno y otras proteínas adhesivas funcionan como puentes intercelulares interactuando con las glicoproteínas de membrana plaquetaria, principalmente la glicoproteína IIb/IIIa). El mecanismo anterior permite la generación de una superficie procoagulante sobre la cual se llevará a cabo la hemostasia secundaria (cascada de coagulación) que culmina con la generación de grandes cantidades de trombina que permiten la conversión de fibrinógeno en fibrina, estabilizando el trombo plaquetario. Este proceso está regulado a su vez por tres importantes inhibidores de la coagulación: antitrombina, proteína C y su cofactor, la proteína S (PS). La antitrombina ejerce su principal efecto contra la trombina y el factor Xa, pero también contra los factores XIIa, XIa y IXa. La proteína C activada y su cofactor (PS), inhiben la forma activada de los factores V y VIII.⁴⁷

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS: los anticuerpos antifosfolípidos son una familia de anticuerpos heterogéneos con reacciones cruzadas diversas, cuyo origen y función no han sido completamente dilucidados. Se incluye el anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas como principales anticuerpos y se describieron de manera inicial en pacientes con lupus eritematoso sistémico (encontrándose hasta en el 50% de pacientes con esta enfermedad) y se han encontrado con menor frecuencia en pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, arteritis temporal y trombocitopenia inmunológica. Este síndrome puede ser primario o secundario (asociado a otras enfermedades autoinmunes) y suele manifestarse sobre todo en mujeres (80%) entre los 20 y 40 años de edad.⁴⁸

Existen teorías para explicar los estados de hipercoagulabilidad en el síndrome antifosfolípidos: la primera implica la activación de células endoteliales por la unión de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), lo que produce un aumento de moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citocinas y prostaciclina. Una segunda teoría se enfoca hacia un daño oxidativo del endotelio vascular. La lipoproteína de baja densidad (LDL oxidada) es tomada por los macrófagos y daña las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las LDL oxidadas aparecen en asociación con anticardiolipinas, los cuales se unen solamente a cardiolipinas oxidadas; y la tercera teoría se basa en la acción de los anticuerpos antifosfolípidos sobre fosfolípidos involucrados en la regulación de la coagulación unidos a proteínas. Los AAF también actúan sobre la heparina, protrombina, proteína C, tromboplastina. Puede ser necesario un daño a la membrana celular para que los AAF se unan a las células. Así, algunos AAF reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al haber sufrido una pérdida de la normal distribución de los fosfolípidos de membrana.^{22, 48-54}

Por otro lado, enfermedades estrechamente relacionadas al síndrome antifosfolípidos importantes a mencionar por su frecuente presentación en conjunto, es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el cual se define como una enfermedad autoinmune adquirida con daño multiorgánico. Por sí mismo el LES tiene un riesgo protrombótico tanto en territorio arterial como en el venoso, esto debido a múltiples mecanismos desencadenados en el metabolismo de los lípidos y el colesterol, secundario a las grandes cantidades de interferón, dando como resultado, una disminución del colesterol de alta densidad. Se agrega a esto el problema renal que conlleva la historia natural de la enfermedad y que produce un aumento de la dislipidemia, así como la presencia de inflamación crónica de manera persistente; lo anterior genera una mayor cantidad de Factor de Von Willebrand circulante, condicionando una interacción con las plaquetas y el endotelio y una mayor predisposición a la formación de trombos.⁴⁴

Hasta 30% de los pacientes con AAF tienen anticuerpos antiplaquetas pero no parece posible que los AAF activen plaquetas intactas. Si otros factores de riesgo activan a las plaquetas tales como: tabaquismo, diabetes o daño endotelial, los AAF pueden contribuir a la trombosis relacionada a las plaquetas. Los AAF aumentan la activación de las plaquetas inducida por trombina y la formación de tromboxano y pueden bloquear la inhibición de la beta 2 glicoproteína 1 sobre el factor Xa generador de la actividad de las plaquetas.

El examen químico para AAF se justifica en pacientes con síntomas isquémicos cerebrales u oculares sin una causa clara si hay alguna anomalía en el laboratorio (TTPa alargado) que sugiera síndrome antifosfolípidos aún en presencia de factores de riesgo conocidos.⁴⁷

Encontramos en la literatura un estudio retrospectivo que incluyó 156 pacientes (58 mujeres y 98 hombres), con un rango de edad entre 17-50 años (mediana de edad de 41 años), en donde se encontró que el 12.7% de las trombosis cerebrales estaban relacionadas a síndrome antifosfolípido.⁵⁵ Otras series de casos han informado que la presencia de síndrome antifosfolípidos como causa de enfermedad vascular cerebral es mayor, hasta del 62.7%.⁵⁶

ANTICONCEPTIVOS ORALES: Otro factor de riesgo, frecuente y pocas veces interrogado, es el uso de terapia hormonal (TH), ya que hay evidencia que muestra una asociación significativa con eventos de trombosis y el uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas, así como un incremento en el riesgo de trombosis en aquellas pacientes con una trombofilia conocida. Dentro de esta evidencia cabe mencionar un estudio, realizado en el "Thrombosis Center" entre enero de 1994 y junio 2005, en donde se incluyeron 105 pacientes con un primer evento de Enfermedad Vascular Cerebral, en donde se realizaron pruebas de coagulación en búsqueda de una trombofilia congénita, dentro de los cuales se estudiaron, Proteína C y S, La mutación Leiden del FV, mutación G20210A de la protrombina e hiperhomocisteinemia; fueron excluidas aquellas pacientes con trombosis previas sin importar el territorio del evento y fue comparado con un grupo control (293 pacientes). Como resultado del estudio, se encontró un incremento en el riesgo hasta de 3.5 veces en aquellas

pacientes con hiperhomocisteinemia que tomaban terapia hormonal, siendo el periodo más crítico los primeros 6-18 meses de iniciada la sustitución hormonal. Dentro de los fármacos más utilizados estuvieron los progestágenos de tercera generación (desogestrel y progestina). El resto de las trombofilias no fueron estadísticamente significativas para eventos trombóticos; sin embargo es importante resaltar que por sí misma la TH no es un factor condicionante de trombosis, de tal manera que en eventos de repetición, se debe sospechar trombofilia preexistente.⁴⁶

DEFICIENCIA DE PROTEINA C: el sistema de la proteína C es un conjunto de proteínas que regulan el mecanismo de la coagulación degradando a los principales cofactores (FVa y FVIIIa), disminuyendo con esto, la generación innecesaria de trombina. La Proteína C (PC) funciona como un inhibidor a demanda, ésta es activada cuando la trombina generada se une a la trombomodulina en la superficie endotelial y es potenciada mediante la localización de la PC con su receptor específico el Receptor Endotelial de Proteína C (EPCR). Una vez dissociada de su receptor, la PC activada muestra su máxima función anticoagulante. El árbol vascular en condiciones fisiológicas mantiene gracias al sistema de proteína C una actividad anticoagulante constante, por lo que deficiencias congénitas de esta proteína, se manifiestan como una enfermedad agresiva con eventos trombóticos desde la infancia. La deficiencia de proteína C se divide en tipo I o defectos cuantitativos, y tipo II o defectos cualitativos, siendo el 75% de los casos tipo I (4-role proteína c).⁵⁷

DEFICIENCIA DE PROTEINA S: se trata de una proteína Vitamina K dependiente, la cual se encuentra libre en plasma aproximadamente en un 40% y que el resto se encuentra unida a la fracción 4b del complemento. El primer caso de deficiencia de proteína S fue descrito en 1984 en donde se observó a un paciente con eventos de trombosis venosas repetitivas. Tiene una incidencia del 2% en la población general. Para entender su función, al momento de generarse trombina, la unión de ésta con la trombomodulina da lugar a activación de la proteína C, la cual al activarse se une fuertemente a la proteína S en la superficie plaquetaria, degradando de esta forma al FVa y FVIIIa (cuando dichos factores

se encuentran en sus respectivos complejos con los factores Xa y IXa son muy resistentes a la degradación). La función de la proteína S es bloquear parcialmente la protección de dichos factores, al impedir su unión a los complejos coagulantes. Su deficiencia se clasifica como tipo I (cantidad total y fracción libre disminuida con actividad disminuida), tipo II (cantidad y fracción libre normal con actividad reducida) y tipo III (cantidad normal, fracción libre y actividad reducida), siendo el tipo I el 95% de los casos de deficiencia.⁵⁸

DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA: la antitrombina (AT), es una proteína plasmática de 58 KDa que inhibe proteínas procoagulantes como FIXa, Xa y trombina (IIa), de tal manera que funciona más específicamente como un inhibidor de la trombina. La antitrombina se une a la trombina con una afinidad 1:1, permitiendo la unión una activación que potencia la degradación de éstos factores; dicha degradación incrementa hasta 1000 veces en presencia de heparina. Esta trombofilia tiene una incidencia de 0.02% en la población general, manifestada como eventos de trombosis venosa. Dentro de la evidencia de ésta rara deficiencia hay un estudio prospectivo que incluyó 823 pacientes (seguimiento de 8.7 años), de los cuales 704 (85.5%) tenían Trombosis Venosa Profunda (TVP), 30 (3.65%) Embolia Pulmonar (EP) y 89 (10.85%) tenía TVP + EP. En todos los casos se determinaron niveles de antitrombina y fueron menores de 70% en 30 pacientes, entre 70-80% en 43 pacientes y mayor al 80% en 743 pacientes. 219 pacientes (29.6%) tenían historia familiar de trombosis, siendo más frecuente en los que se determinaron niveles de antitrombina menores al 70% y 253 pacientes tuvieron recurrencia de otro evento de trombosis. El estudio concluye que hay un riesgo incrementado de eventos trombóticos con niveles de antitrombina por debajo del 70%.⁵⁹

MUTACIÓN LEIDEN DEL FACTOR V: es uno de los principales factores genéticos de riesgo para eventos trombóticos con una incidencia del 1-5% en la población general. Consiste en un cambio de un aminoácido en la posición 506, en donde se sustituye una arginina por un ácido glutámico (Arg506Gln). La función del FVa es acelerar la coagulación como cofactor del Fxa. La proteína C se encarga de degradar al FVa destruyendo los

enlaces Arg306, Arg506 y Arg679 controlando la velocidad de la coagulación; el rompimiento de la Arg506 es el punto clave, ya que esto acelera la escisión de las otras dos argininas, siendo éste el sitio blanco de la mutación, teniendo como resultado un FVa resistente a la degradación, dando un mayor tiempo a generación de trombina y con ello a eventos de trombosis.⁵⁶

MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA (también previamente conocida como protrombina variante o mutación del FII). Esta mutación fue descrita por primera vez en el año 1996, consiste en un cambio de una base nitrogenada (guanina por adenosina) en la posición 20210 del gen de la protrombina, generando cantidades aumentadas de protrombina libre en plasma. Su incidencia es baja, siendo menor al 2% en Estados Unidos; sin embargo, es la segunda trombofilia congénita más frecuente después de la mutación Leiden del FV. Las formas homocigotas son esporádicas con una incidencia de 1 en 10,000 individuos con la misma frecuencia en ambos sexos. Su incidencia en nuestro país es desconocida.⁶⁰

RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA: Fue descrita por primera vez en el año 1993 por Dahlback, siendo en el 95% de los casos condicionada por la presencia de la mutación Leiden del factor V. En un estudio que incluyó 23 pacientes [12 hombres (52.2%) y 11 mujeres (47.8%)] con trombosis venosa profunda (TVP) que ingresaron al centro hospitalario "Banaras Hindu University, Varanasi" en la India, se estudiaron para Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA). Se encontró que 10 pacientes (43.5%) fueron positivos y 13 pacientes (56.5%) fueron negativos para la RPCA. 21 pacientes (91.3%) presentaron TVP proximal, mientras de 2 pacientes (8.7%) mostraron TVP de troncos distales, teniendo como conclusión que aunque es una causa poco frecuente, tiene una prevalencia elevada, principalmente en aquellos pacientes provenientes de regiones endémicas. (RPCA).⁶¹

HIPERHOMOCISTEINEMIA: La homocisteína es un aminoácido altamente reactivo, el cual se forma con la sulfuración de la metionina. Se estima que 5-7% de la población tiene

hiperhomocisteinemia, aumentando el riesgo de desarrollar trombosis tanto venosas como arteriales. Los datos observacionales sugieren una relación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad aterosclerótica (incluida la enfermedad ateromatosa arterial del territorio coronario y cerebral de manera prematura). Los factores más estrechamente relacionados a la hiperhomocisteinemia son la edad y la función renal, ya que a mayor edad y disminución de la función renal, hay un incremento en los niveles plasmáticos de homocisteína, de tal manera que se ha cuestionado si el deterioro de la función renal, pudiera directamente correlacionarse con mayores niveles de homocisteinemia y con ello mayor riesgo de eventos de trombosis; sin embargo hoy en día se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular.⁶²

MUTACIÓN C677T DE LA METILENTETRAHIDROFOLATORREDUCTASA: el polimorfismo de la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se ha asociado con eventos de trombosis; sin embargo, la fisiopatología sigue siendo motivo de controversia. Esta mutación se caracteriza por un cambio de aminoácidos en donde hay la sustitución de una Citosina por una Timina en la posición 677 del gen de la MTHFR, dando como resultado un cambio de aminoácido (Valina por Alanina) que genera una enzima termolábil con actividad deficiente.⁶¹ Existe un estudio en población mexicana, en pacientes jóvenes menores de 45 años, en el cual se incluyeron 178 pacientes con Enfermedad Vasular Cerebral Isquémica y 183 sujetos sanos, en los cuales se estudió el polimorfismo C677T entre enero del 2006 y junio 2008. Se encontró de manera significativa que el alelo T era un factor de riesgo independiente para EVC en pacientes jóvenes.⁶³

HIPERACTIVIDAD PLAQUETARIA: incluida dentro de los trastornos poco frecuentes, la hiperactividad plaquetaria también conocida como síndrome de plaqueta pegajosa, consiste en una patología que se caracteriza por hiperagregabilidad y es debida a cambios genéticos en la conformación de la glucoproteína VI, lo cual condiciona una activación de las plaquetas con bajas cantidades de Epinefrina (EPI) (tipo II), adenosin Difosfato (ADP) (tipo III) o ambos (tipo I). Se realizó un estudio en donde fueron evaluados 71 pacientes con

síndrome de plaqueta pegajosa (esto demostrado por agregometría) y clínicamente con datos de enfermedad vascular cerebral y fueron comparados con un control de 77 sujetos sanos. Se evidenció que la población con síndrome de plaqueta pegajosa presentaba al menos 4 diferentes haplotipos, todos ellos relacionados con variabilidad en el gen de la glicoproteína 6, condicionante de hiperagregabilidad plaquetaria.^(64,65)

HIPERACTIVIDAD DEL FACTOR VIII: El FVIII es bastante prevalente en pacientes con trombosis un hecho que sugiere no solo un incremento en el riesgo relativo sino un importante riesgo atribuible, que es comparable con la mutación del factor V de Leiden o el polimorfismo G20210A de la protrombina, dos de los más frecuentes defectos de la trombofilia heredada⁶⁴. Vagdatli reportó una incidencia del 11.8% en un grupo de personas con historia familiar de trombosis, pero sin historia personal de trombosis.⁶⁷

El factor VIII de la coagulación es una glicoproteína de 300kDa que actúa como un cofactor del factor IX activado, en la vía intrínseca de la coagulación⁶⁶, el hecho de que tanto su deficiencia como su disfunción se asocian a la discrasia hemorrágica conocida como hemofilia A demuestra que es un cofactor indispensable para una hemostasia apropiada. Asimismo, los niveles altos de Factor VIII (FVIII), constituyen un factor de riesgo conocido para trombosis venosa profunda⁶⁶.

Desde el primer reporte de elevación del FVIII en plasma asociado a riesgo de trombosis venosa, se han reportado estudios de los efectos en trombosis venosa profunda en los factores de coagulación, reportándose riesgo de trombosis incrementado linealmente con los FVIII, FIX, FXII, FII; otros factores solo se asociaron cuando los niveles superaban el percentil 90 (FVII, FV, FX, TAFI) o menores al percentil 10 (TFPI)⁶⁹.

Se ha determinado que los niveles de factor VIII de la coagulación son predictores importantes para recurrencia de eventos isquémicos arteriales, además de otras condiciones tromboembólicas como embolismo pulmonar e infarto agudo del miocardio. Gouse y colaboradores encontraron una tasa de recurrencia tromboembólica en pacientes

hospitalizados con elevación del factor VIII de 18.7% contra un 8.4% de pacientes sin elevación del factor VIII⁷⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral para un estudio retrospectivo a fin de identificar los factores de riesgo para dicha enfermedad, de enero de 2014 a diciembre de 2017.

Se realizó revisión ordenada de los expedientes clínicos de los enfermos con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral que acudieron a la consulta externa de hematología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para protocolo de estudio de trombofilia.

Todos los pacientes contaron para el protocolo de estudio con perfil ampliado de trombofilia realizado en el laboratorio de coagulación especial, a fin de identificar causas congénitas y adquiridas.

Los objetivos del estudio fueron evaluar los factores de riesgo y determinar las trombofilias más frecuentes en pacientes con EVC.

Se elaboró una hoja de recolección de datos que sirvió para la base estadística analizada en programa SPSS versión 21 para Macintosh.

Se realizó estadística descriptiva de las características generales de la población, así como de los diferentes factores de riesgo contemplados para enfermedad cardiovascular y finalmente de los resultados de laboratorio del perfil ampliado de trombofilia.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017, se incluyeron 49 pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad vascular cerebral, que acudieron a la consulta externa de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para realización de perfil de trombofilia.

La mediana de edad de la población fue de 37 años, siendo predominantemente del género femenino (57.1%). FIGURAS 1 y 2.

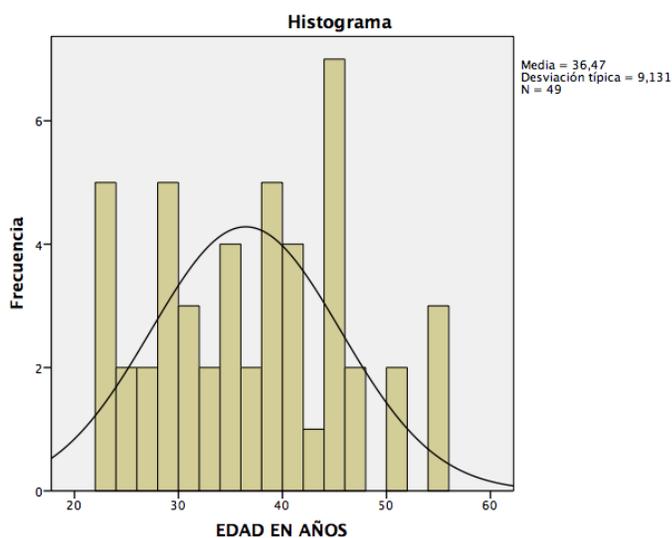


FIGURA 1. Distribución por edad de

la población.

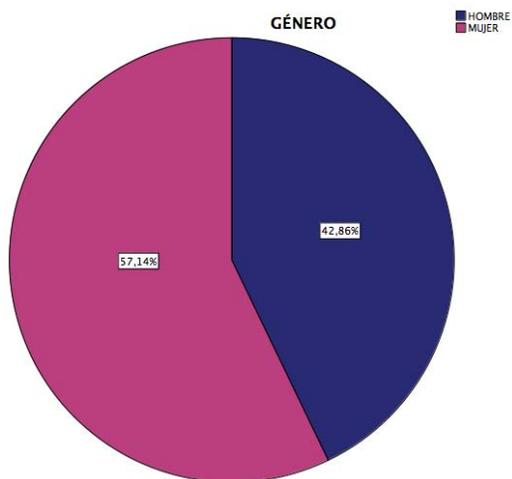


FIGURA 2. Distribución por género en la población

Analizamos las características generales de la población basándonos en el índice de masa corporal (IMC), resultando con un IMC normal 17 pacientes (34.7%), 14 pacientes con sobrepeso (28.6%), 13 pacientes con obesidad grado 1 (26.5%), 4 pacientes con obesidad grado 2 (4%) y 1 paciente con obesidad grado 3 (2%). FIGURA 3.

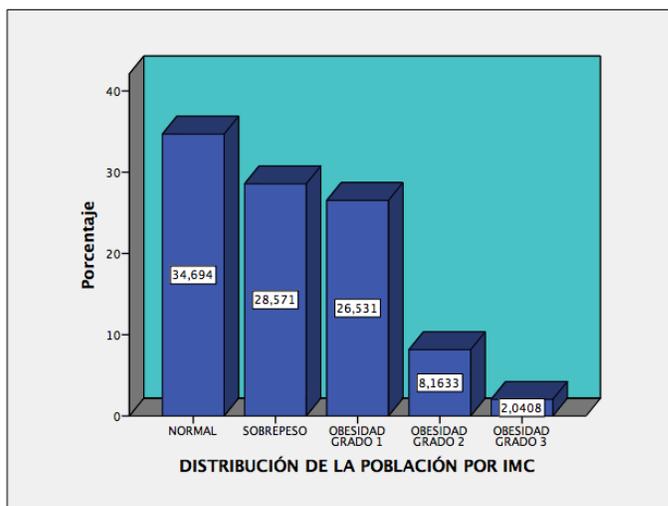


FIGURA 3. IMC de la población

estudiada.

Evaluamos el tipo de evento vascular cerebral en la población motivo de estudio, con la intención de establecer un análisis de correlación entre las diferentes causas de trombofilia y el sitio afectado. De acuerdo con lo anterior, documentamos por estudios de imagen que la mayor incidencia de eventos vasculares fue en el lóbulo frontal con 19 eventos (38.8%), seguido por el territorio cerebeloso con 8 eventos (16.3%), posteriormente 6 EVC en territorio parietal y talámico (12.2%) para cada uno de ellos, seguidos de EVC temporal, occipital y parietal con 3 eventos cada uno de ellos (6.1%) y por último 1 paciente con infarto retiniano (2%). FIGURA 4.

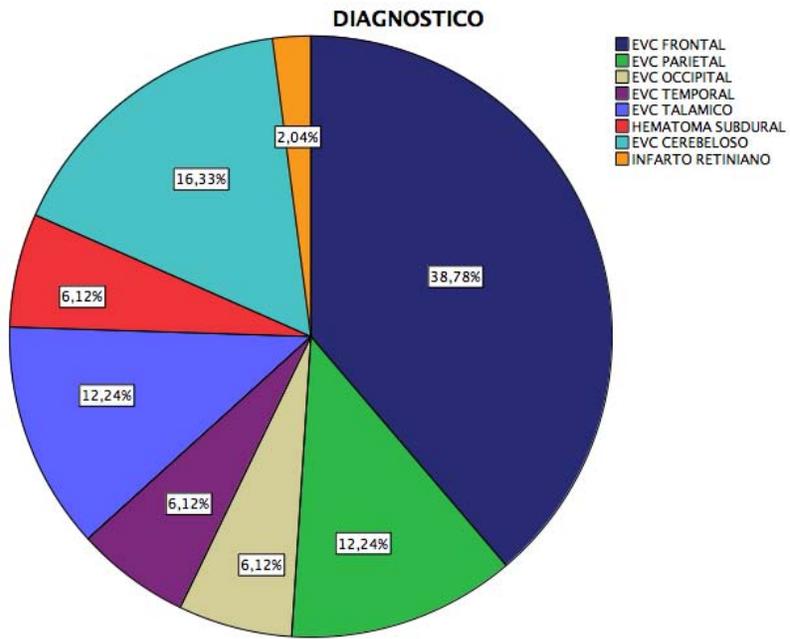


FIGURA 4.- Distribución de los eventos por territorio afectado.

Dado que la trombosis es una condición relacionada con factores de riesgo cardiovascular, decidimos evaluar estos factores en la población y documentamos que el 30.6% (15 pacientes) tenían antecedente de consumo tabáquico. FIGURA 5.

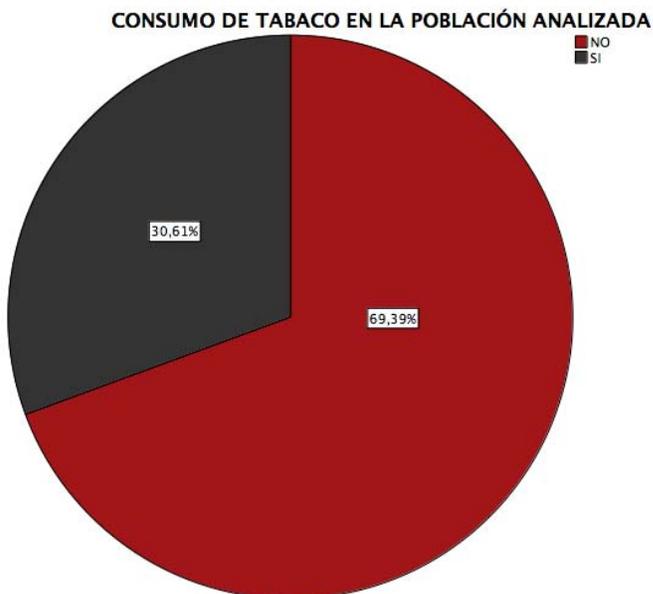


FIGURA 5. Hábito tabáquico en la población estudiada.

Otro de los factores analizados fue el uso de anticonceptivos orales, ya que la bibliografía refiere un incremento en el riesgo de trombosis asociado a su ingesta; sin embargo, en nuestra población únicamente se encontraron 2 pacientes (4.1%) con el antecedente de consumo. FIGURA 6.

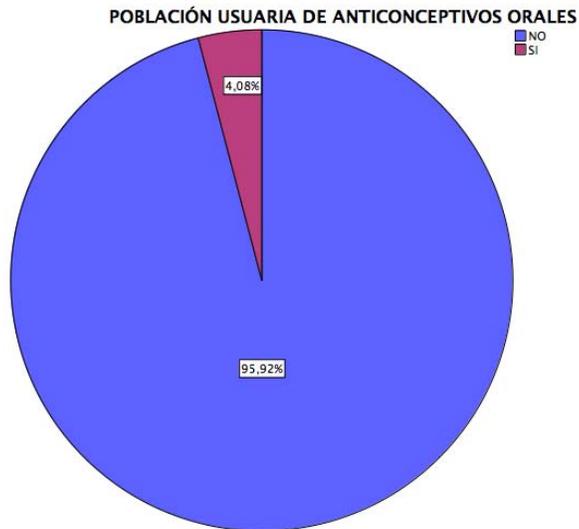


FIGURA 6. Porcentaje de usuarias de anticonceptivos en la población estudiada.

Las enfermedades crónico-degenerativas (diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica) por condicionar inflamación crónica y con ello mayor riesgo de trombosis, también fueron analizadas en la población. Se encontró una incidencia del 8.2% (4 pacientes) para Diabetes mellitus tipo 2.

Con respecto a la hipertensión arterial sistémica, ésta se presentó en el 10.2% de la población analizada (5 pacientes).

Ya que en nuestra población la mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral fue en mujeres, se observó que de éstas, sólo en 2 pacientes el evento de trombosis se relacionó

con el embarazo, correspondiendo al 4.1%. No documentamos enfermedad cerebrovascular en el período de puerperio en la población analizada. FIGURA 7.

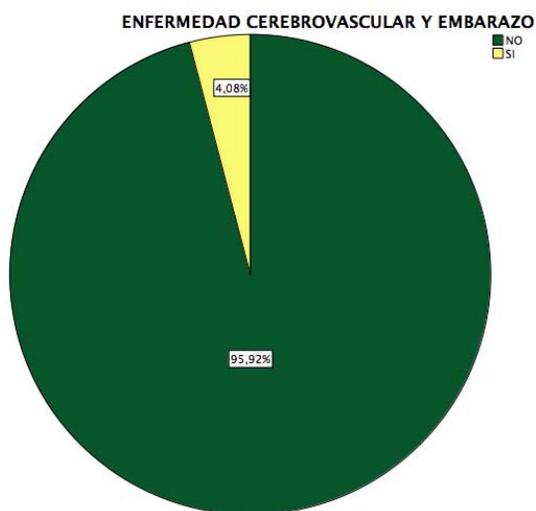


FIGURA 7. Pacientes con Enfermedad Vascolar Cerebral y embarazo.

El cáncer constituye de manera importante a eventos de trombosis; sin embargo, en nuestra población se reportó sólo un caso de una paciente con un evento de trombosis asociado a Cáncer de mama que correspondió al 2% del total de la población estudiada. FIGURA 8.

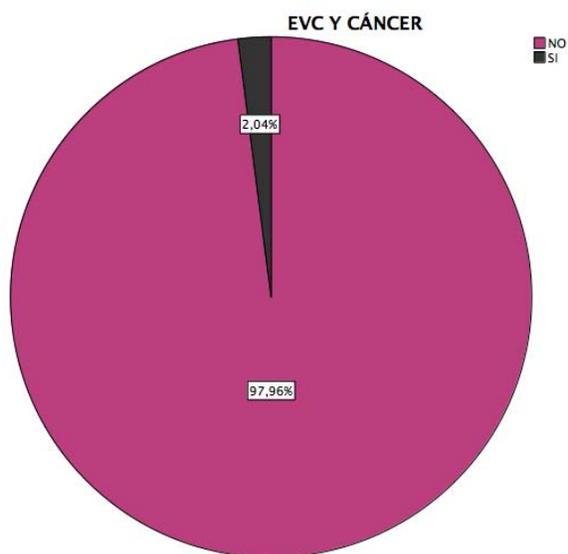


FIGURA 8. Pacientes con Cáncer que presentaron Evento Vascolar Cerebral.

El sedentarismo como condicionante de trombosis por estasis sanguínea, fue un factor de riesgo prevalente en la población analizada. Encontramos que el 91.8% de la población (45 pacientes) presentaban sedentarismo como factor de riesgo cardiovascular.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Existen diversos parámetros bioquímicos que se han relacionado con el desarrollo de eventos de trombosis, como la dislipidemia, el aumento de la hemoglobina, la leucocitosis^{3,23} y el incremento de la cifra plaquetaria, sobre todo en aquellos individuos que cuentan con algún otro factor de riesgo asociado, como consumo de tabaco y sedentarismo. En la población analizada, documentamos únicamente algunos pacientes con incremento de las cifras de colesterol y triglicéridos, pero en general, la media de los parámetros se encontró dentro de rangos normales, tal como se puede observar en la TABLA 1. Como se mencionó previamente, la población joven con EVC analizada, no tenía historia personal de Diabetes mellitus y ello se demuestra en el análisis de las cifras de glucosa de la población al momento de documentarse el evento trombótico, ya que la media de este parámetro fue de 99.8 mg/dL (74 – 191 mg/dL).

	Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
Media	13.6	8.19	223.9	173.8	171.7
Mínimo	5.5	2.83	21.0	63.0	52.0
Máximo	18.5	20.80	446.0	282.0	654.0

TABLA 1. Parámetros bioquímicos generales en la población estudiada.

TROMBOFILIA

La trombofilia es la predisposición hereditaria o adquirida para la formación de coágulos. Dado que la enfermedad vascular en individuos jóvenes no es un diagnóstico prevalente, consideramos necesario investigar en todos los casos referidos si existía algún factor protrombótico. El perfil de trombofilia no está estandarizado en todas las series, por lo que en nuestro caso, realizamos el perfil de trombofilia ampliado que investiga condiciones adquiridas y heredadas (filiadas). Las trombofilias investigadas fueron: anticoagulante lúpico y anticardiolipinas, hiperactividad del factor VIII, niveles de proteína S, C y antitrombina, mutación Leiden del factor V, mutación G20210A de la protrombina y la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa; asimismo, tuvimos oportunidad de investigar en la mayoría de pacientes los niveles de homocisteína y la hiperagregabilidad plaquetaria (antes conocida como síndrome de la plaqueta pegajosa).

Con respecto a los parámetros que ayudan al diagnóstico de síndrome antifosfolípidos, únicamente tuvimos acceso a la determinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas (IgG e IgM), ya que no se cuenta en la UMAE con el recurso para investigar la presencia de anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína 1. Analizando los parámetros: el anticoagulante lúpico fue positivo en 13 pacientes (26.5%), los anticuerpos anticardiolipinas IgM estuvieron presentes en 9 pacientes (18.4%) de la población y los anticuerpos anti-cardiolipinas IgG fueron positivos en 12 pacientes (24.5%).

Tomando en cuenta lo anterior, encontramos que algunos pacientes eran positivos sólo para el anticoagulante lúpico y otros para uno o los dos anticuerpos anti-cardiolipinas. Es bien conocido que los individuos doble o triple positivos para los parámetros que integran el diagnóstico serológico de síndrome antifosfolípidos, tienen mayor riesgo de re-trombosis o bien, la posibilidad de desarrollar síndrome antifosfolípidos catastrófico. En la población estudiada, únicamente pudimos evaluar a los doble positivos (anticoagulante lúpico + anti-

cardiolipinas positivo), encontrando que 10 pacientes (20.41%) eran doble positivo para los parámetros. FIGURA 9. Cabe mencionar que, de acuerdo con lo reportado en la literatura, tanto el anticoagulante lúpico como los anticuerpos anti-cardiolipinas son los marcadores mayormente relacionados con eventos de trombosis.

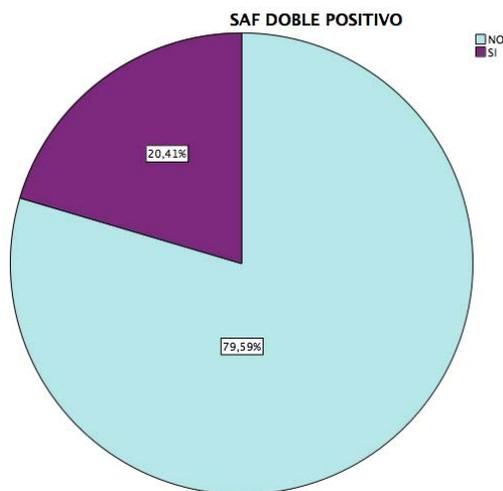


FIGURA 9. Población con SAF doble positivo.

Las trombofilias congénitas con importancia tanto por el riesgo de recurrencia como por la severidad de los eventos de trombosis con que se presentan son las relacionadas con deficiencias de las proteínas anticoagulantes naturales. En la población motivo de estudio no se estudió al 100% de los pacientes con EVC para estas condiciones, por no considerarlo necesario en todos los enfermos (principalmente en quienes se documentaron criterios de síndrome antifosfolípidos).

La siguiente tabla (tabla 2) muestra los resultados encontrados en los pacientes jóvenes con Enfermedad Vascular Cerebral respecto de las trombofilias congénitas del tipo deficiencia de proteínas anticoagulantes naturales:

PARÁMETRO	PROTEÍNA C	PROTEÍNA S	ANTITROMBINA
NIVEL	n (%)	n (%)	n (%)
BAJO	0 (0 %)	6 (12.2 %)	1 (2 %)
NORMAL	40 (81.6 %)	34 (69.4 %)	40 (81.6 %)
NO REPORTADO	9 (18.4 %)	9 (18.4 %)	8 (16.3 %)
TOTAL	49 (100.0 %)	49 (100.0 %)	49 (100.0 %)

TABLA 2. Parámetros bioquímicos generales en la población estudiada.

Como puede observarse, la trombofilia congénita observada con mayor frecuencia en nuestra población, fue la deficiencia de proteína S de la coagulación en 12.2% (6 pacientes). El resto de trombofilias por deficiencia de proteínas anticoagulantes (Proteína C y Antitrombina) no se reportaron con mayor frecuencia, aunque no se pudo estudiar el 100% de la población como se enunció anteriormente.

La hiperactividad de factores de la coagulación es un fenómeno relativamente frecuente observado en la población de pacientes con trombosis en diversos sitios, de acuerdo con la literatura consultada y referida en el marco teórico. El factor más comúnmente encontrado relacionado con trombosis de repetición es el factor VIII. En nuestra serie de casos, la actividad del factor VIII coagulante fue estudiada en 41 de 49 pacientes, encontrando que el 32.7% (16 pacientes) presentaban hiperactividad del factor VIII de la coagulación por arriba del 150% de actividad. FIGURA 10.

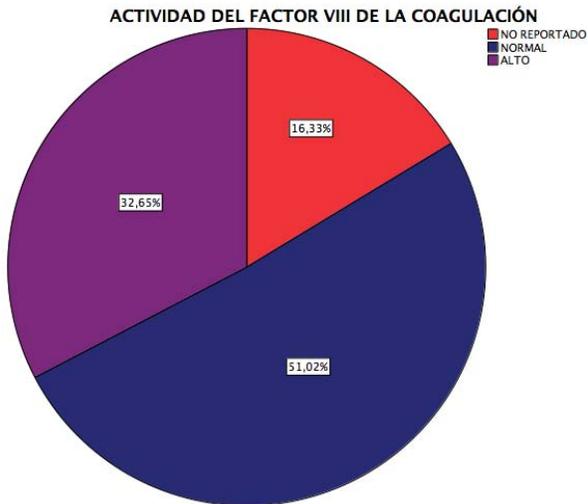


FIGURA 10. Actividad del factor VIII en

la población.

Si bien la actividad aumentada de factores de coagulación es un factor de riesgo de trombosis, la disminución en la actividad de otros, como el factor XII que está relacionado con el sistema de fibrinólisis y los fenómenos inflamatorios, puede ser un factor de riesgo para fenómenos tromboticos. En 41 de 49 pacientes con EVC de la cohorte también se investigó la actividad de este factor, encontrando que 8 pacientes (16.3%) presentaban niveles disminuidos de factor XII. FIGURA 11.

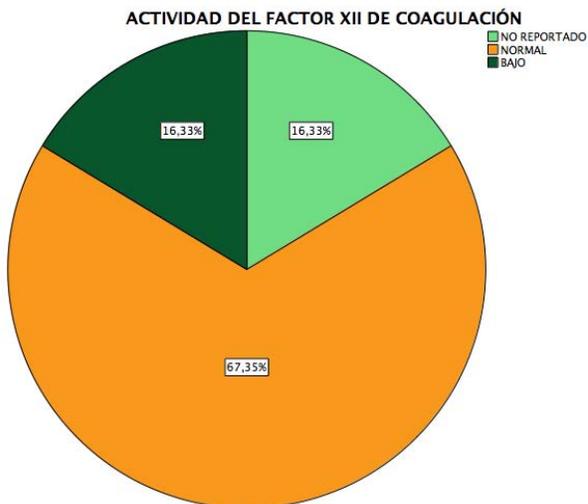


FIGURA 11. Actividad del factor XII de

la coagulación.

Otras trombofilias congénitas relacionadas con trombosis son la mutación del factor V (conocida como mutación de Leiden) que se considera la trombofilia hereditaria más común. Esta condición fue estudiada en la población joven con EVC y no se documentaron pacientes con esta alteración. La mutación G20210A del gen de la protrombina se reportó en 1 de 49 pacientes, correspondiendo al 2% de la población. Asimismo, la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa estuvo presente en 2 de 49 pacientes (4%), como causa de evento vascular cerebral.

Los niveles altos de homocisteína han sido descritos como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis principalmente en territorio arterial. Esta condición también fue evaluada en la población (13 de 49 pacientes), encontrando que en los 13 individuos estudiados, los niveles de homocisteína se encontraban elevados.

La resistencia a la proteína C activada (RPCA) es una condición generalmente relacionada con mutaciones del factor V (Leiden entre otras) y consiste en cambios de aminoácidos que llevan a una pérdida de la acción anticoagulante de la proteína C sobre el factor V y, por ende, un aumento de la actividad procoagulante de esta proteína. En la cohorte de pacientes estudiada se documentó RPCA en 7 de ellos, representando el 14.3% del total y catalogándose como una condición secundaria, toda vez que ninguno fue positivo para la mutación Leiden del factor V. FIGURA 12.

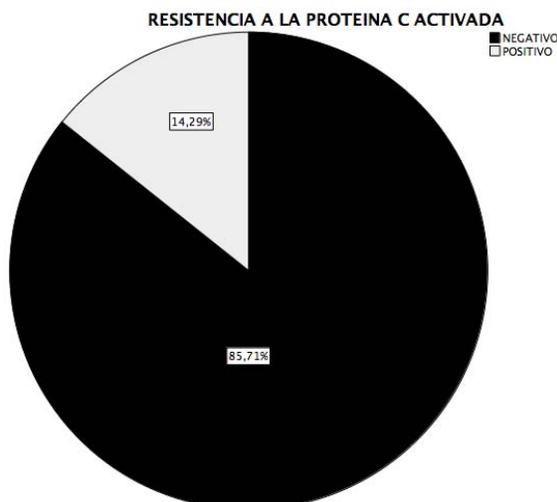


FIGURA 12. Pacientes con resistencia

adquirida a la Proteína C Activada (RPCA).

Por último, una trombofilia poco frecuente en la población y por tanto, poco estudiada, es la hiperactividad plaquetaria, conocida también como síndrome de la plaqueta pegajosa. En la población de pacientes con EVC del universo de trabajo, también investigamos esta condición como causa de trombosis y encontramos que 11 pacientes (22.4%) fueron positivos para hiperagregación plaquetaria en alguno de sus 3 tipos. FIGURA 13.

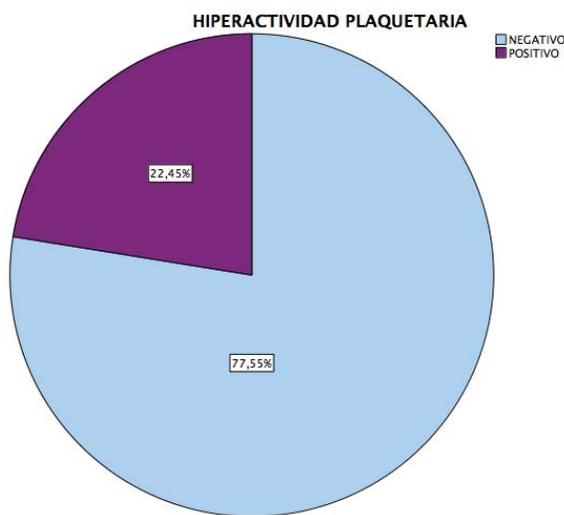


FIGURA 13. Pacientes con hiperactividad plaquetaria.

Dado que la trombofilia es una condición sumatoria en el sentido que, a mayor cantidad de factores de riesgo, mayor posibilidad de trombosis, se realizó un análisis descriptivo de la población para determinar si alguno de los enfermos presentaba más de una condición procoagulante, encontrando que 19 pacientes (38.8%) tenían al menos dos entidades protrombóticas presentes al momento del análisis de los datos. FIGURA 14.



trombofilia.

FIGURA 14. Pacientes con más de una

DISCUSIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) en jóvenes es una condición que tiene consecuencias devastadoras desde el punto de vista médico y social, por la discapacidad funcional que genera. Hoy día podemos reconocer que esta entidad es un problema grave de salud pública, ya que la EVC está considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados.

Se conocen hoy día diversos factores que contribuyen a la EVC en población general, como son: edad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2, consumo de tabaco, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares como fibrilación auricular y ateromatosis aórtica. Si tomamos en consideración al factor edad, podemos hacer dos grandes grupos de población y tendremos que, en los mayores de 45 años, la enfermedad aterosclerosa es la principal protagonista de la EVC.¹²⁻²¹

La EVC en jóvenes (menores de 45 años de edad) tiene menos relación con la enfermedad ateromatosa y requiere un abordaje diagnóstico mas extenso para definir la etiología del daño isquémico/trombótico. Podemos considerar como factores de riesgo para EVC en jóvenes a: aterosclerosis precoz, embolismo cerebral cardiogénico, vasculpatía no aterosclerótica, estados de hipercoagulabilidad, embarazo y en un gran porcentaje de los casos no se puede identificar la etiología, siendo por mucho, la causa más frecuente.²⁹⁻³⁵

Si tomamos en consideración lo anterior, los estados de hipercoagulabilidad son un factor que contribuye al desarrollo de enfermedad cerebrovascular. En la literatura se describe que hasta un 5-10% de las causas de EVC corresponden a trastornos hematológicos (primarios o secundarios).^{33,35}

Con la información referida en la literatura respecto de la población joven con EVC y tomando en cuenta los diferentes artículos que informan de las causas de trombofilia en este grupo de enfermos nos dimos a la tarea en el presente trabajo de investigación epidemiológico, a determinar los estados procoagulantes que están presentes en los pacientes jóvenes con enfermedad vascular cerebral que fueron referidos a la consulta

externa de hematología de la Unidad de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El objetivo principal del trabajo fue evaluar los principales factores de riesgo relacionados con la EVC y determinar cuáles son las trombofilias más frecuentemente relacionadas.

De los 49 pacientes evaluados en el tiempo que duró la investigación, documentamos que una minoría de ellos tenía factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica (10.2%), diabetes mellitus 2 (8.2%), consumo de anticonceptivos orales (4.1%), embarazo (4.1%), cáncer (2%), consumo de tabaco (30.6%) y sobrepeso/obesidad (65.3%). La mediana de edad de nuestra población fue de 37 años, que correlaciona con lo reportado en la literatura para la edad de presentación de la EVC.

Una variable a considerar de manera fundamental es que de los pacientes evaluados, el 91.8% contaban con sedentarismo como un factor de riesgo cardiovascular. Es importante resaltarlo, porque somos una población sedentaria y con gran incidencia de obesidad/sobrepeso de acuerdo con las estadísticas nacionales, y ello sin duda, es un factor de impacto para el desarrollo de enfermedad aterosclerosa en edades tempranas.

Cabe resaltar que únicamente fueron evaluados los enfermos con EVC que fueron referidos a la consulta de hematología, no se incluyeron todos los enfermos jóvenes con EVC, por lo que, en la descripción de los resultados no se hará mención de las otras condiciones generadoras de enfermedad cerebrovascular como enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y otras.

En la cohorte analizada, el predominio de la EVC fue en mujeres y, como se enunció previamente, el embarazo y el consumo de anticonceptivos orales no pareció ser una condición de alta prevalencia en ese universo.

Si tomamos en consideración los resultados respecto del tipo de EVC, la EVC frontal fue la entidad más frecuentemente documentada (38.8%), seguida de los eventos a nivel cerebeloso, parietal y talámico.

Centrándonos en el aspecto de hipercoagulabilidad, debemos recordar que las trombofilias no son enfermedades per se, sino más bien estados que favorecen la formación de coágulos en el árbol vascular cuando se suman a otros factores de riesgo cardiovascular. Las trombofilias no están estandarizadas para su estudio y algunos autores consideran que no en todos los enfermos es necesario realizar el perfil de trombofilia.

Los estados de hipercoagulabilidad (sean hereditarios o adquiridos) tienen diferentes riesgos relativos de desarrollar enfermedad tromboembólica arterial o venosa, por lo que es importante señalar que, algunos por si solos, pueden llevar a la formación de un trombo (por ejemplo, el síndrome antifosfolípidos) y otros requieren la unión con otros factores de riesgo para llevar al individuo al desarrollo de trombosis (como la hiperactividad del factor VIII, por ejemplo).

Analizando los resultados obtenidos en nuestra población, la trombofilia más frecuentemente documentada fue la hiperactividad del factor VIII de la coagulación (32.7%), aunque esta condición no fue evaluada en el 100% de la cohorte, por lo que es posible que la incidencia sea mayor. Dado que el factor VIII de la coagulación es un reactante de fase aguda, todos los enfermos en quienes se determinó la actividad del factor VIII coagulante fueron estudiados con marcadores de inflamación (eritrosedimentación globular y proteína C reactiva) encontrando que estos parámetros eran negativos al momento de documentar la hiperactividad del factor VIII.

Existen estudios en la literatura en donde la hiperactividad del factor VIII tiene incidencia hasta del 11.8% en individuos con historia familiar de trombosis y en otro estudio se informó acerca del incremento de la actividad del factor VIII en individuos hospitalizados hasta en el 18.7% de los casos.^{65,68} Sin embargo, en México se han estudiado los valores de referencia de los factores de la coagulación plasmática y existe sobreposición entre el punto de corte que se toma para hablar de hiperactividad del factor VIII y el rango de normalidad en población sana. El factor VIII, esta participa como cofactor del factor IX coagulante y es esperado que los niveles incrementados en su actividad estén relacionados con fenómenos

trombóticos tanto arteriales como venosos; sin embargo, la inflamación podría ser un factor adicional que favorece estos fenómenos, ya que los fenómenos inflamatorios permiten la mayor expresión del factor VIII. En nuestra población no se demostró la presencia de inflamación, al menos no por los dos parámetros comúnmente utilizados (eritrosedimentación globular y proteína C reactiva), por lo que consideramos que la hiperactividad del factor VIII es un fenómeno prevalente en la población mexicana. Se deberán realizar estudios con mayor número de individuos para demostrar esta hipótesis, ya que al menos en nuestra cohorte, la incidencia de hiperactividad del factor VIII es mayor a la informada en la literatura.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una condición procoagulante adquirida con alto riesgo de trombosis. Los parámetros serológicos para diagnosticar esta entidad incluyen anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti-beta 2 glicoproteína 1. En la UMAE sólo contamos con las dos primeras determinaciones, por lo que no fue posible documentar si alguno de los enfermos era triple positivo para esta condición. Encontramos que el 26.5% de los pacientes presentaban positivo el anticoagulante lúpico, 18.4% fueron positivos para los anticuerpos anti-cardiolipinas IgM y 24.5% de ellos fueron positivos para los anticardiolipinas IgG. Haciendo un análisis de la población positiva para los dos marcadores (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas) establecimos que, el 20.41% de la población era positiva para los dos marcadores (población SAF doble positivo). Consideramos entonces que, en nuestro universo de trabajo, el síndrome antifosfolípidos representa en promedio el 25% de las causas de enfermedad vascular cerebral en jóvenes, lo cual correlaciona con lo informado en la literatura.^{53,54}

Otras trombofilias estudiadas en la población y que fueron menos prevalentes que la hiperactividad del factor VIII y el síndrome antifosfolípidos, fue la disminución en la actividad del factor XII de la coagulación.

Está aun en discusión el papel que representa la disminución de la actividad del factor XII en la hemostasia. Para algunos autores, la disminución de la actividad de los factores de la

vía de contacto (factor XII, cininógeno de elevado peso molecular y precalicreína) tendrían importancia por la presencia de fenómenos hemorrágicos; sin embargo, en los últimos años se ha podido demostrar en algunos estudios que la disminución de la actividad del factor XII está más bien relacionada con fenómenos de trombosis, dado que, de acuerdo con el modelo celular de la fase plasmática de la coagulación, los factores de la vía de contacto tienen un papel más relevante en la activación del plasminógeno por la vía extrínseca y por tanto, la disminución en la actividad del factor XII estaría en relación con una disminución de la actividad fibrinolítica y mayor riesgo trombótico.

Cabe mencionar que los valores de referencia para los factores hemostáticos son establecidos por los fabricantes de reactivos en individuos con una base genética específica, de tal manera que al estudiar a nuestra población, requerimos establecer los valores de referencia para los factores hemostáticos en población indígena y mestiza. Para ello mencionamos un estudio transversal descriptivo realizado en adultos mexicanos sanos, en donde se evaluó la actividad de los factores usando pruebas coagulométricas. Fueron tomadas 120 muestras (60 de mujeres y 60 de hombres) y dentro de los resultados se encontraron diferencias significativas entre indígenas y mestizos. Los valores de referencia para el factor XII oscilaron entre 40-160% en indígenas y 36-159% en mestizos, el FVIII osciló entre 57-160% en indígenas y 51-209% en mestizos, con lo que se concluyó que los valores de referencia para los factores hemostáticos son diferentes a los valores de referencia comerciales tradicionalmente utilizados, así como también diferencias significativas entre indígenas y mestizos, de tal manera que se requiere un abordaje diagnóstico individualizado con rangos de referencia específicos a nuestra población. Dentro de nuestro análisis tomamos como referencia niveles hemostáticos de FVIII mayores a 160% ya que en la población estudiada en la ciudad de México al ser la ciudad de mayor concentración, hay una gran variedad de población indígena y mestiza.⁷³

En los individuos con EVC estudiados, documentamos que el 16.3% (8 pacientes) presentaban niveles bajos de actividad del factor XII como un factor protrombótico.

Una condición que ha tomado peso a lo largo del tiempo como factor de riesgo para trombosis, es la hiperhomocisteinemia. La homocisteína es un aminoácido importante para la síntesis de metionina en el organismo al recibir un grupo metilo proveniente de la metilcobalamina. Se ha encontrado que los niveles elevados de homocisteína se relacionan con una mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica y que la edad y la función renal son factores que contribuyen al aumento sérico de esta sustancia.

En la cohorte analizada, los niveles de homocisteína sólo pudieron realizarse en 13 individuos, y en todos ellos se documentó incremento en los niveles de homocisteína plasmática. Cabe mencionar que todos los pacientes analizados tenían función renal conservada al momento de hacer la determinación de homocisteína plasmática y dicha determinación implicó administrar por vía oral una carga de metionina (de acuerdo con lo establecido en la técnica de laboratorio mostrada en el artículo de Majluf y colaboradores en donde se incluyeron 175 sujetos sanos y 175 pacientes sin diferencia de edad, en donde se dio un seguimiento de 30 días, concluyendo que es una prueba segura de realizar sin efectos negativos en el resto de los laboratorios y seguro para diagnóstico en aquellos pacientes con un evento trombótico previo).⁷⁴

Se desconoce si en la población mexicana hay mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia, pero al menos en este grupo analizado, el 100% presentó niveles altos de este aminoácido. Se requieren estudios con una mayor cantidad de individuos para poder contestar esta hipótesis y determinar la verdadera prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población general.

La resistencia adquirida a la proteína C activada (RPCA) es una condición poco frecuente en la población y está relacionada principalmente con fenómenos inflamatorios crónicos, el consumo de anticonceptivos orales, la presencia de anticoagulante lúpico, las neoplasias malignas y el embarazo.^{59,69}

La causa más común de resistencia a la proteína C activada hereditaria es la mutación Leiden del factor V (R506Q). Se han realizado estudios en población con RPCA y se ha encontrado que esta condición está fuertemente relacionada con los estados mutados del factor V, y se ha documentado que los fenómenos de trombosis dependen del genotipo mutacional del factor V, de tal suerte que los individuos homocigotos anormales para la mutación son los que presentan una mayor gravedad de los fenómenos trombóticos y una mayor recurrencia en comparación con los heterocigotos anormales.⁵⁹

Como es la trombofilia congénita más común, documentada en diversas series hasta en el 15% de los casos⁵⁹, también se estudió esta condición en nuestra cohorte, documentando que 14.3% de la población resultó positiva para la resistencia a la proteína C activada y se catalogó esta condición como probablemente adquirida, ya que se realizó la búsqueda de factor V de Leiden en todos los casos y ésta resultó negativa. Esto no tiene una explicación clara pues, aunque la frecuencia de la mutación de Leiden en la población mexicana parece ser más baja que en otros países (30% aproximadamente), llama la atención que no se haya encontrado ningún caso.

Haciendo una búsqueda detallada en la bibliografía de estudios realizados en nuestro país, mencionaremos un estudio en donde se incluyeron 150 pacientes mexicanos con trombofilia primaria y 100 sujetos sanos, en los que se determinó la Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA), así como la mutación Leiden del Factor V y la mutación Cambridge del Factor V, por técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y como resultados encontraron 4 pacientes con RPCA sin que se correlacionara con Leiden o Cambridge y concluyendo que la incidencia de la RPCA es menor en población mestiza comprada con la caucásica, esto quizá por las diferencias genéticas entre ellas⁷⁵

Debido a que hay varios polimorfismos en el factor V informados en la literatura, realizamos una revisión de casuística mexicana en donde se buscaron de manera intencionada si alguna de estas variantes se relacionaba a eventos de trombosis. Para ello se estudiaron 39 pacientes Mexicanos (28 mujeres y 11 hombres) con historia de trombosis sin factores

precipitantes y en quienes se consideró como posibilidad un estado hipercoagulable como causa de trombosis. Dentro de sus resultados se encontró la mutación Leiden del factor V en 10%, el Haplotipo HR2 de Cambridge en un 28% y la mutación Hong Kong en 2%. Las mutaciones de Cambridge y Liverpool no se encontraron en la población estudiada, concluyendo como tal que el resto de los polimorfismos del factor V diferentes a Leiden, no contribuyen mayormente a la trombofilia en pacientes mestizos mexicanos y debe buscarse otra condición genética asociada a trombofilia.⁷⁶

Sin embargo si se ha descrito la RPCA aislada, es decir, en ausencia de mutación Leiden del factor V, y para esto citaremos un estudio transversal que se realizó en 4345 sujetos Mexicanos incluyendo mestizos, indígenas y 600 mexicanos nativos. Dentro de sus resultados se encontró que el 31% de los portadores de RPCA también tenían la mutación Leiden del Factor V, lo cual se considera bajo en comparación con poblaciones que presentan una mayor incidencia de la mutación. Éste estudio mostró una muy baja prevalencia de RPCA y Mutación Leiden del Factor V en México, concluyendo así que la RPCA adquirida es cercana a dos veces la prevalencia de la variante congénita.

La variante adquirida aunque ha sido poco estudiada, se ha visto que pudiera estar relacionada a procesos tales como anticoagulante lupico (AL), Anticardiolipinas (AcL), antiB2-glicoproteína, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), embarazo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos y condiciones como el cáncer.⁷⁷

El síndrome de la plaqueta pegajosa (actualmente conocido como hiperagregabilidad plaquetaria) es una condición poco estudiada pero que se ha relacionado siempre a la presencia de fenómenos trombóticos. Se han descrito 3 subtipos de esta condición, de acuerdo al patrón de agregación plaquetaria en estudios in vitro con ADP y epinefrina. Esta condición de hiperactividad plaquetaria se ha relacionado con polimorfismos de la glicoproteína plaquetaria 6 que generan un estado de mayor actividad plaquetaria a dosis

bajas de los agonistas. No se sabe con exactitud la prevalencia de esta alteración en la población mexicana, pero algunos autores la han reportado mayor del 30%, dependiendo del sitio de trombosis.⁷⁰ Tampoco se sabe su incidencia como factor procoagulante en individuos con enfermedad cerebrovascular. En nuestro caso, la hiperagregabilidad plaquetaria se documentó en 11 pacientes (22.4%) como condición relacionada a EVC.

Finalmente, las trombofilias congénitas del tipo deficiencia de proteínas anticoagulantes naturales parecieran no ser una condición prevalente en los individuos jóvenes con enfermedad cerebral vascular. En nuestra cohorte se investigaron la deficiencia de proteína C, S y Antitrombina, documentando únicamente que 6 pacientes (12.2% de la población) presentaban deficiencia de la proteína S de la coagulación y 1 paciente (2% de la población) presentó deficiencia de antitrombina. El estudio de las proteínas anticoagulantes no se realizó en el 100% de la población, por lo que es posible que la prevalencia sea mayor.

Asimismo, se investigaron la mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa, encontrando una prevalencia del 2% y del 4%, respectivamente en la cohorte analizada. No obstante, la mutación C677T de la MTHFR, ha sido controversial como causa de trombofilia.

Con respecto a éstas mutaciones, encontramos y hacemos referencia a un estudio realizado en población mestiza Mexicana en donde se incluyeron 37 pacientes con trombofilia con un control de 50 sujetos sanos, en donde se realizó la búsqueda de mutación Leiden del Factor V, mutación G20210A de la protrombina y la mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T. Dentro de sus resultados se encontraron 4 pacientes heterocigotos para mutación Leiden del Factor V, 5 heterocigotos para G20210A, 16 heterocigotos y 6 homocigotos para la MTHFR 677 y 4 pacientes con varios polimorfismos. Por lo tanto, se concluyó que en la población Mestiza Mexicana hay una baja prevalencia de Mutación Leiden del Factor V (10.8%), alta prevalencia de mutación G20210A de la protrombina (13.5%), lo cual es muy diferente comparado con población caucásica (21% y 6% respectivamente). Por otro lado la mutación C677T de la MTHFR es

alta, tanto en los controles (78%) como en pacientes con trombofilia (61%), sin que se concluya que las variantes anormales de ésta mutación sean una causa de trombosis o un factor de riesgo para enfermedad tromboembólica en la población mexicana.⁷⁸

Dado que la trombofilia no corresponde a un diagnóstico en sí, sino a condiciones que favorecen la formación de coágulos cuando se suman a ellas factores de riesgo, identificamos en nuestro análisis que algunos pacientes presentaban dos o más condiciones trombofílicas como factores de riesgo procoagulantes. Así, 19 pacientes (38.8%) presentaban dos o más condiciones de trombofilia identificadas al momento del estudio (perfil de trombofilia).

Con lo anterior, queremos concluir que las causas más comúnmente identificadas en nuestro análisis de casos de pacientes menores de 45 años con enfermedad vascular cerebral, correspondió a condiciones adquiridas, siendo la principal la hiperactividad del factor VIII de la coagulación. Se requerirán mayores estudios para identificar el papel que juega el incremento en la actividad del factor VIII en la población general como factor de riesgo independiente o sumatorio para fenómenos de trombosis tanto arterial como venosa.

CONCLUSIONES

Los cambios epidemiológicos de la población con los cambios en la pirámide poblacional (mayor envejecimiento de la misma), así como las condiciones sociales y de prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, han condicionado un incremento en la incidencia y prevalencia de fenómenos trombóticos, con cada vez mayor número de individuos con secuelas de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa.

Ello motivó al desarrollo de este estudio en el que observamos que los eventos de trombosis en individuos jóvenes, específicamente los casos de enfermedad vascular cerebral, no están relacionados de manera primordial con trombofilias congénitas, lo cual hace pensar que los factores de riesgo modificables son los principales responsables de esta condición.

En el universo de trabajo analizado, las principales condiciones relacionadas con EVC fueron la hiperactividad del factor VIII, que no estuvo relacionada con inflamación concomitante y la cual fue considerada como una trombofilia adquirida; sin embargo consideramos que tal elevación podría tener un origen genético, toda vez que hay variación de una población a otra y no hay un origen inflamatorio que lo explique. Otras condiciones relacionadas con EVC fueron, el síndrome antifosfolípidos, la resistencia adquirida a la proteína C de la coagulación, la hiperhomocisteinemia y el síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria (anteriormente síndrome de la plaqueta pegajosa).

Consideramos importante que, en todos los pacientes con enfermedad tromboembólica, no solamente del tipo que implicó en este estudio (EVC), que son menores de 45 años, es necesario realizar el perfil de trombofilia buscando condiciones adquiridas y algunas heredadas que son prevalentes en la población mexicana, tal y como se ha enunciado en otros estudios realizados en México. Quizá nuestra recomendación sería no realizar el estudio ampliado de trombofilia en todos los casos, sino únicamente en aquéllos que tienen un fuerte componente familiar de trombosis al momento del estudio.

Se requieren mayores estudios para determinar la incidencia real de trombofilia en la población, para así diseñar un perfil de trombofilia acorde a las necesidades epidemiológicas. Sirva pues el presente estudio, como un precedente para la realización de nuevas investigaciones en el terreno de los procesos procoagulantes que están implicados en una de las principales causas de morbimortalidad actual de nuestra población: la enfermedad tromboembólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL, Krishnamurthi R. Public health strategies could reduce the global stroke epidemic. *Lancet Neurol* 2010; 9:847-848.
2. WHO. The global burden of disease: 2004 update. NY: World Health Organization; 2004.
3. Abadal LT, Puig T, Vintró B. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:15-20.
4. Liao Y, Greenlund J, Croft B. Factors explaining excess stroke prevalence in the US stroke belt. *Stroke* 2009; 40: 3336-3341.
5. Cabral L, Gonçlaves R, Longo, L. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80:749-754.
6. Kunst E, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality. *Stroke* 2011; 42: 2126-2130.
7. Gorelick B, Ruland S. Cerebral vascular disease. *Disease a month* 2010; 56:33-100.
8. Hankey, J. Potential new risk factors for ischemic stroke. What is their potencial?. *Stroke* 2006; 37: 2181-2188.
9. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches or the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke* 2007; 38: 1881-1885.
10. Bejot Y, Rouand O, Benatru I. Trends in the incidence of transient ischemic attacks, premorbid risk factors and the use of preventive treatments in the population of Dijon, France from 1985 to 2004. *Cerebrov Dis* 2007; 23: 126-131.
11. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The laussane stroke registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.

12. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I: prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 755-764.
13. Rastenyte D, Tuomilehto J, Domarkiene S, et al. Risk factors for death from stroke in middle aged Lithuanian men: results from a 20-year prospective study. *Stroke* 1996; 27: 672-676.
14. Grau AJ, Buggle F, Heindl S, et al. recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26: 373-379.
15. Atrial Fibrillation investigators et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
16. David BR, Vogt T, Frost PH, et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998; 29: 1333-1340.
17. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male Physicians. *Ann Intern Med* 1994; 120:458-462.
18. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
20. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-234.

21. European atrial fibrillation trial study group. Optimal anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
22. Barinagarrementeria F, Cantu BC, De la Peña A, et al. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-290.
23. Dinesh S, Nair M, Radhakrishnan K, et al. Ischaemic stroke in young adult: Clinical features risk factors and outcomes. *Natl Med J India* 1997; 10: 107-112.
24. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S1-S3.
25. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990; 21: 382-386.
26. You R, McNeil J, O'Malley H, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913-1918.
27. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence. *Italy Stroke* 1998; 19: 977-981.
- 28.- Rivera-Garcia BE, Esparza-García JC, Aceves-Chimal JL, et al. Platelet glycoprotein IIIA PIA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke. *Mol Cell Biochem* 2013; 384: 163-171.
- 29.- Esparza-García JC, Santiago-Germán D, Valades-Mejía MG et al. GLU298ASP and 4G/5G Polymorphisms and the Risk of Ischemic Stroke in Young Individuals. *Can J Neurol Sci.* 2015; 42: 310-316.
30. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. An etiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Neurology* 2010; 9: 1085-1096.
31. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 479-482.

32. Carolei A, Marini C, Ferranti E, et al. A prospective study of cerebral ischaemia in the young: analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993; 24: 362-367.
33. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10: 113-124.
34. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702-1709.
35. Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995; 52: 491-495.
36. Chant H, McCollum C. Stroke in young adults: the role of paradoxical embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 22-29.
37. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 890-894.
38. Alvarez J, Matias-Guiu J, Sumalla J, et al. Ischemic stroke in young adults. Analysis of the etiological subgroups. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 28-34.
39. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk cerebral ischemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996; 347: 1503-1506.
40. Kittner S, Stern B, Feeser B, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 768-774.
41. Quintana S. Actualidades en hemostasia. *Gac Méd Méx* 2002; (Suppl 13): S46-S59.
42. Cushman M, Prandoni P, Ortel TL. Inherited risk factors for venous thrombosis. *American Society of Hematology* 2005: 452-457

43. Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-age individuals. *Journal of Stroke and Cerebrov Dis* 2014; 23 (3): e171-e176.
44. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J* 2015; 13 (16): 1-10.
45. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *American Society of Hematology* 2007: 127-135.
46. Martinelli I, Battaglioli T, Burg I, et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006; 91: 844-847
47. Hernández-Pérez F. Evento vascular isquémico en pacientes jóvenes. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2011; 3(2): 67-78.
48. Brey R, Stallworth C, McGlasson D. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396-2401.
49. Montero P, Franco V, Strauss Y, et al. The antiphospholipid syndrome. *Medicrit Rev Med Int y Crit* 2008; 5: 27-40.
50. Ellis M, Kesler A, Friedman Z, et al. Value of prothrombin fragment 1.2 in the diagnosis of stroke in young patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 61-64.
51. Ganesan V, McShane M, Liener R, et al. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 508-511.
52. Macko R, Kittner S, Epstein A, et al. Elevated tissue plasminogen activator antigen and stroke risk: The stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999; 30: 7-11.
53. Furlan A, Lucas F, Craciun R, et al. Stroke in a young adult with familial plasminogen disorder. *Stroke* 1991; 22: 1598-1602.

54. Ferro D, Quintareli C, Rasura M, et al. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993; 24: 368-370.
55. Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *Journal of Stroke and Cerebrov Dis* 2014; 23(3): e221-e227.
56. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, et al. Factor V Leiden and ischemic stroke risk: the genetics of early onset stroke (GEOS) Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(4): 419-423.
57. España F, Medina P, Navarro S, et al. El sistema multifuncional de la proteína C. *Haematologica (ed. Esp)* 2004; 89(1): 20-25.
58. Wypasek E, Undas A. Protein C and Protein S deficiency. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(4): 459-467.
59. Dario MN, Dentali F, Lupoli R, et al. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation* 2014; 129: 497-503.
60. Varga E, Moll S. Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation). *Circulation* 2004; 5: e15-e18.
61. Agrawal N, Kumar S, Puneet, et al. Resistencia a la proteína C activada en casos de trombosis venosa profunda. *Ann Vasc Surg* 2009; 23 (3): 364-366.
62. Loffredo L, Violi F, Fimognari FL, et al. The association between hyperhomocysteinemia and ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Hamatologica* 2005; 90: 1205-1211.
63. Isordia I, Barrinagarrementeria F, Leños A, et al. The C677T polymorphism of the Methylene-tetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in young mexican-mestizo population. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 454-459.

64. Kubisz P, Ivanková J, Skerenová M, et al. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology* 2012; 17(6): 355-362.
65. Gail-Macik B, Rand JH, Konkle BA. Thrombophilia: what's a practitioner to do?. *American Society of Hematology* 2001; 17: 322-338.
66. Schambeck C, Grossmann R, Zonnur S, et al. High factor VIII (FVIII) levels in venous thromboembolism: role of unbound FVIII. *Thromb Haemost* 2004; 92: 42-6.
67. Vagdatli E, Serafimidou O, Pantziarella E, et al. Prevalence of thrombophilia in asymptomatic individuals with a family history of thrombosis. *Hippokratia* 2013; 17(4): 359-362.
68. Saenko E, Yakhyaev A, Mikhailenko I, et al. Role of the low density lipoprotein-related protein receptor in mediation of factor VIII catabolism. *J Biol Chem* 1999; 274(53): 37685-37692.
69. Bertina R. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003-2004; 33: 397-400.
70. Gouse B, Boehme A, Monlezun D, et al. New thrombotic events in ischemic stroke patients with elevated factor VIII. *Thrombosis* 2014; 2014: 302861. En <http://dx.doi.org/10.1155/2014/302861> (última revisión 14 de enero de 2018).
71. Molina MA. Hipercoagulabilidad debida a resistencia adquirida a la proteína C activada: ¿primer signo de neoplasia de colon?. *Ann Med Interna (Madrid)* 2006; 23(12): 591-592.
72. Parra I, Estada R, Ruiz G. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria* 2007; 9(34): 20-23.

73. Hernández-Juárez J, Moreno-Hernández M, Ricardo-Moreno T, et al. Reference Values for blood coagulation factor activity in the Mexican population, *Revista de Investigación Clínica* 2014; 66 (3): 252-260
74. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Alvarado-Moreno JA, et al. Safety of the oral methionine load test: effects in the clinical performance and laboratory tests. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (4): 323-330.
75. Zavala-Hernández C, Hernández-Zamora E, Martínez-Murillo C, et al. Asociación de la RPCA con mutaciones Leiden y Cambridge del factor V de la coagulación en pacientes mexicanos con trombofilia primaria. *Cir Cir* 2010; 78: 131-136
76. Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, et al. Primary thrombophilia in Mexico IV: Frequency of the Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizo patients. *Rev Invest Clín* 2004; 56 (5): 600-604
77. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Ruiz-de-Chávez-Ochoa A, et al. Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden in Mexico. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008;14 (4): 428-437.
78. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Primary Thrombophilia in Mexico. II. Factor G1691A (Leiden), Prothrombin G20210A, and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in Thrombophilic Mexican Mestizos. *American Journal of Hematology*, 2001; 66: 28-31.