

11228  
1  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.**

**"INCIDENCIA DE DEFICIENCIAS DE INHIBIDORES NATURALES DE LA  
COAGULACION EN PACIENTES CON FENOMENOS TROMBOTICOS  
COMPARADOS CON POBLACION SANA"**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:**

**H E M A T O L O G I A**

**P R E S E N T A :**

**DRA. CLAUDIA EUGENIA CASTAÑEDA USCANGA**



**MEXICO, D. F., OCTUBRE DE 1999.**

0278589



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

*FACULTAD DE MEDICINA*

*DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO*

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.**

"Incidencia de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación en pacientes con fenómenos trombóticos comparados con población sana".

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
HEMATOLOGIA

Presenta:

*Dra. Claudia Eugenia Castañeda Uscanga*

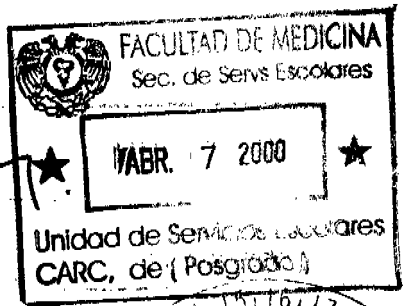
México D.F., octubre de 1999

Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de Enseñanza e Investigación



*Di Silvio*

Dr. Manuel A. López Hernández  
Profesor Titular del Curso de Hematología.



*Manuel A. López Hernández*

Dr. Mauricio C. González Avante  
Asesor de Tesis

*Mauricio C. González Avante*



Dra. Claudia Eugenia Castañeda Uscanga  
Autor

*Claudia Eugenia Castañeda Uscanga*

## INDICE

RESUMEN	1
OBJETIVO	2
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	3
RESULTADOS	5
DISCUSION	10
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13

"Incidencia de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación en pacientes con trombosis comparados con población sana "

Dra. Claudia Eugenia Castañeda Uscanga . Servicio: Hematología. CMN "20 de noviembre" .I.S.S.S.T.E.

#### SUMMARY :

Thrombotic disease is a multifactorial and multigenetic disorder, its prevalence varies depending on selection criteria and ethnic factors.

Objective: To ascertain the incidence of coagulation inhibitor deficiencies in patients with known cases of thrombosis and compare them with a healthy control group.

Patients and methods: We included 53 patients with known thrombosis episodes as well as 53 healthy individuals group. We performed qualitative Protein C, Protein S, antithrombin III and alpha-2-antiplasmin assays in all of them.

Results: There were 22 males and 31 females in the patients group, mean age was 38.4 (range 20-58), in the healthy control group, there were 30 males and 21 females, mean age was 34.4 (range 20-56). Protein C deficiency (PCD) (13.2%) and Activated Protein C Resistance (APCR) (16.1%) were the most frequently found alterations in the thrombosis group. Both findings had statistical significance when compared with the control group ( $p=0.006$  and  $0.018$  respectively). High level of fibrinogen ( $>400\text{mg/dL}$ ) were found in 11 thrombosis patients (23.4%) ( $p=0.000017$ ).

Conclusion: Thrombosis relative risk was significant for lupus anticoagulant, APCR, PCD, multiparity, obesity, female and familial history of thrombosis.

#### RESUMEN:

La enfermedad trombótica constituye una patología multifactorial y multigenética; su prevalencia varía ampliamente dependiendo de los criterios de selección y factores raciales.

Objetivo: Conocer la incidencia de inhibidores naturales de la coagulación en pacientes con trombosis en comparación con individuos sanos.

Material y métodos: Incluimos 53 pacientes con trombosis y 53 individuos sanos como grupo control. Se realizaron determinaciones cualitativas de Proteína C, Proteína S, antitrombina III y alfa-2-antiplasmina en todos los casos.

Resultados: En el grupo de pacientes, 22 fueron hombres y 31 mujeres, la media de edad fue 38.4 (límites 20-58); en el grupo control hubo 30 hombres y 21 mujeres, la media de edad fue 34.4 (límites 20-56). La deficiencia de proteína C (13%) y Resistencia a la proteína C activada (16.1%) fueron las alteraciones más frecuentes en el grupo de pacientes. Ambos hallazgos tuvieron significancia estadística al compararlos con el grupo control ( $p=0.006$  y  $0.018$  respectivamente). Se encontraron niveles elevados de fibrinógeno ( $>400\text{mg/dL}$ ) en 11 pacientes con trombosis (23.4%) ( $p=0.000017$ ).

Conclusiones: Los factores de riesgo asociados a trombosis en forma significativa corresponden a: anticoagulante lúpico, deficiencia de proteína C, RPCA, multiparidad, obesidad, sexo femenino e historia familiar de trombosis.

## OBJETIVO:

Conocer la incidencia de deficiencias de los inhibidores naturales de la coagulación en pacientes con fenómenos tromboticos de cualquier localización en comparación con población sana. En forma secundaria, conocer la frecuencia de alteraciones en los niveles de factor VIII y fibrinógeno en el mismo grupo de estudio y establecer la relación de riesgo de trombosis en casos de presentar factores de riesgo hematológico (deficiencia de proteína C, S o antitrombina III, Resistencia a la proteína C activada) y de tipo ambiental (edad, sexo, sedentarismo, obesidad, historia familiar de trombosis, multiparidad).

## INTRODUCCION:

En las décadas pasadas, múltiples estudios han llevado a la identificación de factores de riesgo de tipo hematológico en la enfermedad trombotica. Desde las observaciones de Virchow en 1856, se reconocen las alteraciones en los constituyentes de la sangre como condicionantes de la formación de trombos, implicando deficiencias de tipo adquirido que se han reportado en diversos grupos de estudio con pacientes y familias con trombosis, así como en población sana, con prevalencias que varían del 8.3% a 12.85% ( 1, 2 ). A partir de 1965, 1981 y 1984, se han identificado las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S, respectivamente, en asociación con trombosis venosa a diferentes niveles ( 3,4,5,6,7,8,9,10 ). La prevalencia para deficiencia de antitrombina III se reporta del 0.47% a 7% en pacientes con trombosis ( 2,11,12 ) y 0.02 a 0.04% en población sana ( 13 ); para proteína C se reporta del 1 al 8 % en pacientes con trombosis ( 1,2,11,12,14,15,16,17,18 ) y de 0.2-0.4% en población sana (19,20,21); en tanto que para deficiencia de proteína S se ha informado una prevalencia en pacientes con trombosis del 1 al 13% ( 1,6,11,12,14,16,18 ). Existen cuadros clínicos diversos, particularmente para el déficit de proteína C, determinados por variaciones en el patrón de herencia (22,23) mutaciones diversas (22,24) y diferencias de tipo molecular condicionando cuadros de trombosis venosa profunda en pacientes de edad avanzada, tromboembolia pulmonar en adolescentes, púrpura neonatal fulminante y necrosis cutánea por warfarina; en general, los casos homocigotos condicionan trombosis severas con muerte neonatal temprana, sobre todo en los casos de deficiencia de proteína C o antitrombina III. ( 22 ). Sin embargo, el factor de riesgo más común asociado a trombosis venosa profunda y trombosis cerebral (25,26,27 ), se describió hasta 1993 por Dahlbäck, encontrado en un 20-50% de los casos, condicionado en un 95% de las veces por una mutación del factor V de Leiden ( 28,29), incrementándose significativamente el riesgo en casos homocigotos y particularmente en mujeres ( 30 ). Se reconoce también el papel del sinergismo de tales factores, destacando los casos de Factor V de Leiden en combinación con deficiencia de proteína C,S y /o antitrombina III, y menos claramente asociado con hiperhomocysteinemia (23) . Esto refleja que la enfermedad trombotica constituye un desorden multifactorial y multigenético (24) .

Otras mutaciones como la relativa al gen de protrombina, también se reportan con alta incidencia desde el 6% en pacientes con trombosis hasta un 18% en casos de trombofilia familiar ( 15 ). Por otro lado, alteraciones como elevación de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, tradicionalmente han sido asociados con patología coronaria (1,32,33,34,35,36,37) . Otro tipo de deficiencias como displasminogenemias son menos

frecuentes. Clínicamente se consideran de alto riesgo los casos de trombosis recurrentes, múltiples o en sitios inusuales, los casos durante el embarazo o abortos recurrentes, resistencia a anticoagulantes orales o necrosis cutánea asociada y tromboflebitis migratoria superficial.

En diferentes interacciones con los factores adquiridos, tienen un reconocido papel los factores de tipo ambiental: cirugía mayor, obesidad, inmovilización prolongada, uso de anticonceptivos orales ( 23,24,30), embarazo ( 23 ) y neoplasias.

Se diseñó un estudio prospectivo con el fin de conocer la incidencia de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación en pacientes con trombosis de cualquier localización, en el grupo de edad de mayores de 20 años comparados con población sana representada por donadores del Banco de sangre en el Hospital CMN 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

## MATERIAL Y METODOS.

### *Pacientes:*

Se incluyeron en el estudio pacientes de 20 años en adelante, en el período comprendido del 1º de mayo de 1998 al 30 de septiembre de 1999, de cualquier sexo diagnosticados en el CMN 20 de noviembre, con enfermedad trombótica de cualquier localización. A todos los pacientes se les investigó el antecedente de tabaquismo; sedentarismo considerado como la falta de realización de actividad física regular; obesidad considerando tal en todos los casos con sobrepeso mayor al 20% sobre el peso ideal; así como antecedente de enfermedad trombótica en los familiares de primera, segunda y tercera línea. En los casos de sexo femenino se investigó el número de embarazos considerando multiparidad cuanto eran igual o mayor a 3. Los criterios de inclusión fueron edad mayor a 20 años, y trombosis de cualquier localización.

Para los casos de trombosis venosa profunda, los pacientes fueron diagnosticados mediante pletismografía, venografía o Doppler; en los casos de enfermedad cerebrovascular y/o trombosis venosa cerebral ( senos venosos ), se efectuaron estudios de tomografía axial computada de cráneo y/o Resonancia Magnética nuclear; para los casos de tromboembolia pulmonar, se realizó gammagrama ventilatorio y perfusorio o arteriografía pulmonar; en los casos de infarto agudo de miocardio, además de los criterios clínicos, enzimáticos y electrocardiográficos convencionales, los pacientes debían tener estudio de coronariografía demostrando obstrucción significativa coronaria. Los pacientes y los testigos fueron sometidos a estudios de laboratorio para determinar un perfil de coagulación y trombosis completo. Los criterios de exclusión comprendieron los casos con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía, nefropatía, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria aguda, colagenopatía, síndrome antifosfolípidos, neoplasias, trombocitopenia y trastornos mieloproliferativos. Se excluyeron también los pacientes esplenectomizados y aquellos que se encontraban tomando anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo. Los criterios de eliminación implicaron la presencia de anticoagulante lúpico moderado a severo así como aquellos en los que se demostró enfermedad autoinmune, nefropatía o hepatopatía una vez tomados los estudios de laboratorio.

El grupo control se formó por un número igual que el grupo de pacientes ( grupo problema ), reclutados de los donadores altruistas y familiares que acuden al Banco de Sangre del CMN 20 de noviembre, mayores de 20 años de edad, sin antecedente de patología trombótica personal y que aceptaron su inclusión en el estudio y a quienes se



realizaron los mismos estudios de coagulación y trombosis realizados a los pacientes con trombosis, investigando el antecedente personal de tabaquismo, sedentarismo, obesidad, antecedentes familiares de trombosis y en los casos del sexo femenino, la existencia de multiparidad.

#### *Estudios de Laboratorio:*

A todos los casos en el grupo problema y grupo control se les tomó un promedio de 5-7 cc de sangre venosa obtenida mediante punción de una vena antecubital en tubos con citrato trisódico en una concentración de 3.8% y relación 9/1, obteniendo plasma pobre en plaquetas centrifugando las muestras a 1500 g durante 10 minutos.

Los pacientes suspendieron los anticoagulantes orales en caso de encontrarse bajo este manejo, por lo menos 15 días antes de la toma de muestras. Se requirió un mínimo de 3 meses a partir de ocurrido el evento trombótico agudo para tomar las muestras del estudio. Para la determinación de antitrombina III se usaron diluciones en caso de encontrarse el paciente bajo manejo con heparina para evitar interferencia en los resultados.

En el laboratorio especial de Coagulación del servicio de Hematología del Hospital CMN 20 de noviembre, se llevaron a cabo determinaciones de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y tiempo de trombina, utilizando un sistema automatizado ACL 200 Instrumentation Laboratory, así como pruebas funcionales (coagulométricas) y cromogénicas de los parámetros siguientes utilizando los reactivos y técnicas a continuación descritos : fibrinógeno utilizando IL Test TM Fibrinogen C 84691-10 (Instrumentation Laboratory Company Lexington, MA 02173-3190 USA) realizando determinación cuantitativa en base al uso de un exceso de trombina para convertir fibrinógeno en fibrina en plasma diluido, calculando los rangos de acuerdo a las recomendaciones del fabricante y de acuerdo a la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) considerando valores normales a los comprendidos entre 200 y 400mg/dL ; factor VIII (IL Test TM Factor VIII deficient plasma 08466450) diluyendo el plasma problema y añadiendo al reactivo, de forma que la corrección del TTPa prolongado del plasma deficiente es proporcional a la concentración ( % de actividad) del factor VIII a partir de una curva de calibración, con valores normales de 50 a 150%; proteína C ( IL Test TM Pro Clot 08468310 ) basada en la prolongación del TTPa en presencia de proteína C activada ( la proteína C de la muestra es activada por el Protac R derivado del veneno de la serpiente Agkistrodon contortrix ); Proteína S (IL Test TM Protein S 08468810) midiendo el grado de prolongación del tiempo de protrombina en presencia de tromboplastina bovina , iones de calcio y proteína C activada . Para proteína C y S los límites normales fueron: 60-140% . Antitrombina III (IL Test TM Antithrombin III 09757415 ) consistiendo en la adición automatizada de reactivos a una muestra de plasma, generación de una curva de calibración y cálculo del nivel de antitrombina III a partir de la curva midiendo la absorbancia del cromóforo liberado por actividad de trombina del sustrato cromogénico ( 2acOH-H-D-CHA-L-Ala-L-Arg-pNA 1.6 mcmol) . Alfa 2 antiplasmina (IL Test TM alfa 2 Antiplasmin 97572-15) generando igualmente una curva de calibración a partir de la cual se calculó el nivel de alfa 2 antiplasmina midiendo la absorbancia del cromóforo liberado por actividad de plasmina del sustrato cromogénico ( M.M.Phe-Arg-pNA-ACOH 14.5 mcmol ). Los niveles normales de Antitrombina III y alfa2 antiplasmina fueron estandarizados para la población del Hospital conforme a las recomendaciones del fabricante, correspondiendo a los valores entre 60 y 120% . Para determinar el anticoagulante lúpico se emplearon

pruebas de escrutinio y confirmatoria (IL Test TM LAC Screen P/N 20008000 P/N 20008100 e IL Test TM LAC Confirm 20008200 )implicando una prueba para la cuantificación de los inhibidores tipo lupus con un reactivo de veneno de víbora Russell diluido y menos del 0.1% de ácido sódico , fosfolípido, calcio y agentes antiheparina (polybrene), así como una prueba para confirmar los inhibidores tipo lupus , calculando el radio de IL Test LAC Screen/ LAC Confirm de acuerdo a las indicaciones del fabricante y siguiendo las indicaciones del NCCLS Document H21-A2,Vol 11,No.23 considerando valores normales al radio comprendido entre 0.8 y 1.2 , débil positivo radio de 1.2 a 1.5 , positivo moderado 1.5 a 2 , fuertemente positivo mayor a 2 . Resistencia a la proteína C Activada ( RPCA ) ( IL Test TM APC TM Resistance V 20008700 )prueba basada en TTPa en presencia de un exceso de plasma deficiente en factor V y tampón ( Cat. No. 20008800 ) ,con adición de CaCl<sub>2</sub> en ausencia y presencia de proteína C activada ; con una sensibilidad mayor al 99% para la mutación FV:Q 506, se consideró positiva en los casos inferiores a 2 . Se utilizó además Assess TM Normal Control Cat. No. 200020 como control normal estandarizado para todas las pruebas de coagulación y cromogénicas como parte del programa de control de calidad. Como calibrador en la cuantificación del fibrinógeno se empleó además Assess TM Calibration Plasma Cat. No. 200000 e IL Test TM Abnormal Chromogenic Control Plasma Levels I /II 0846700 como control estandarizado para los estudios cromogénicos .

#### *Análisis estadístico:*

Se analizó la información realizando estudios de estadística descriptiva incluyendo: media y desviación estándar. Se realizó prueba de  $\chi^2$  para proporciones en su variante de Mantel-Haenszel . Se construyeron tablas de contingencia para cada variable. Se estimó la tasa de incidencia acumulativa obteniendo el cociente del número de casos ( d ) con trombosis entre el número de sujetos estudiados n ( tamaño de la muestra ) . es decir :  $p = d/n$  con valores de 0 a 1 . Se estableció comparación entre la incidencia o riesgo de presentación de trombosis entre las dos poblaciones ( grupo problema y grupo grupo) en relación a la exposición a cada una de las variables usando la medida de riesgo relativo ( RR ) , representando una asociación positiva en caso de obtener valores mayores a la unidad mediante la ecuación  $RR = A/N1 / C/N2$  y expresando los resultados mediante la estimación puntual y el intervalo del riesgo con un 95% de intervalo de confianza. Simultáneamente se investigó como medida de asociación entre el factor ya sea adquirido o hematológico y la presencia de trombosis, mediante la estimación de razón de momios, relacionando la razón del momio de la enfermedad en los individuos expuestos, con el momio de los no expuestos, mediante el siguiente planteamiento :  $p1/q1 / p2/q2 = p1q/q1p2$ .

#### RESULTADOS :

Se incluyeron un total de 138 individuos , de los cuáles 14 con anticoagulante lúpico moderado a severo fueron diagnosticados como síndrome antifosfolípidos y se eliminaron ; 3 pacientes mas fueron eliminados por diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico; 5 pacientes más se eliminaron por presentar anticoagulante lúpico severo. Diez pacientes mas fueron eliminados, 5 de ellos por nefropatía y 5 por hepatopatía.Dos casos de trombosis mesentérica no fueron incluidos por tener una evolución de l mes .

El grupo problema quedó constituido por 53 pacientes al igual que el grupo control. La media de edad fue de  $34.3 \pm 9.6$  ( límites de 20 a 56 años ) en el grupo testigo y de  $38.4 \pm 10.7$  ( límites de 20 a 58 años ) en el grupo problema con un valor de p de 0.09 ; al realizar el análisis de varianza éste mostró que no existía diferencia significativa entre los grupos permitiendo su comparación

En el grupo problema se encontraron 31 mujeres y 22 hombres, mientras que en el grupo control fueron 21 y 30 respectivamente ( p 0.79).

El antecedente de tabaquismo fue evaluable en 45 pacientes, siendo positivo en 22 de ellos, fue evaluable en 46 testigos, resultado positivo en 11 ( p 0.014 ) . La historia familiar de trombosis se evaluó en 43 pacientes y 41 testigos, siendo positiva en 7 y 9 respectivamente ( p 0.51 ) . Se evaluó obesidad en 43 pacientes y 44 testigos encontrando 8 y 13 casos respectivamente ( p 0.24 ) . En cuanto a sedentarismo se encontró positivo en 23 de 33 pacientes evaluados y 12 de 18 testigos ( p 0.013). Para multiparidad el criterio fue evaluable en 18 mujeres del grupo problema encontrando 5 casos, y en el grupo control se evaluó en 7 mujeres encontrando 4 casos ( p 0.48 ) . **Ver Tabla 1.**

**Tabla 1**  
**Factores de riesgo adquirido (ambientales) en pacientes con trombosis y grupo control de individuos sanos.**

Variable	Pacientes	Testigos	Valor p=
Edad	20-56 años $34.3 \pm 9.6$	20-58 $38.4 \pm 10.7$	0.09
Sexo H/M	31/22	21/30	0.79
Tabaquismo	22	11	0.014
Historia familiar positiva	7	9	0.51
Obesidad	8	13	0.24
Sedentarismo	23	12	0.013
Multiparidad	5	4	0.48

De los pacientes con trombosis el 18.9% correspondió a eventos arteriales, 47.2% a trombosis venosa cerebral y enfermedad cerebrovascular, y 34% correspondieron a eventos tromboticos venosos de otra localización. Se registraron 16 casos de trombosis venosa profunda (30.2%), 11 de tromboembolia pulmonar (20.7%), 26 con trombosis venosa cerebral y enfermedad cerebrovascular (49%), 6 con infarto agudo de miocardio (11.3%), 3 de oclusión arterial de extremidades ( 5.7%) y 1 caso de infarto medular (1.8%). Once casos de trombosis venosa fueron asociados con tromboembolia pulmonar. Veinte casos fueron de presentación recurrente (37.7%), todos ellos fueron eventos venosos. Sólo 1 de los pacientes tenía enfermedad sistémica predisponente ( valvulopatía), el 98% restante correspondió a casos espontáneos. Los parámetros de laboratorio se encuentran citados en la **Tabla 2.**

**Tabla 2**  
**Características de parámetros de laboratorio**

Variable	Grupo problema		Grupo control		Valor p=
	Media%	Límites%	Media %	Límites%	
Proteína S	105	50-171	108	40-171	0.57
Proteína C	86	9-164	107	62-170	0.008
Antitrombina III	95	43-151	94	43-151	0.92
Alfa 2 antiplasm	94	62-139	92	62-139	0.86
Plasminógeno	115	80-190	113	80-190	0.62
Factor VIII	127	55-203	126	55-203	0.99
Fibrinógeno	333mg/dL	201-691mg/dL	255mg/dL	115-396mg/dL	.000017

Las determinaciones de laboratorio fueron evaluables en todos los pacientes, únicamente en el caso de Factor VIII sólo pudo evaluarse en 13 pacientes y 14 testigos.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, encontramos 3 individuos en el grupo problema con deficiencia de proteína S(5.8%), en tanto que en el grupo control hubo 1(1.9%)con valor de  $p=0.31$ . La proteína C se encontró con deficiencia en 7 casos del grupo problema(13.2%) y ningún caso en el grupo control (  $p=0.006$ ). La deficiencia de antitrombina III se encontró en 1 caso en el grupo problema ( 1.89%) y ningún caso en el grupo control (  $p=0.65$ ). Para deficiencia de alfa-2-antiplasmina se encontró 1 caso en el grupo problema(1.89%) y 1 también en el grupo control(1.89%) con valor de  $p=0.98$ . No se encontraron deficiencias de plasminógeno en ninguno de los dos grupos. La resistencia a la proteína C Activada fue positiva en 5 casos del grupo problema(16.1%) y en ningún caso del grupo problema con valor de  $p=0.019$ .

El anticoagulante lúpico resultó positivo en 11 casos del grupo problema(24.4%) en comparación con 4 del grupo control (8%) con valor de  $p= 0.029$ .

Las anormalidades en los diferentes parámetros de laboratorio se consignan en la **Tabla 3 y Tabla 4**.

En cuanto al factor VIII ,fue encontrado con niveles superiores a 150% en 4 casos del grupo problema (30.8%) y 4(28.6%) del grupo control con valor de  $p= 0.9$ .

El fibrinógeno se encontró con niveles superiores a 400mg/dL en 11 casos del grupo problema(23.4%) y en ningún caso del grupo control con valor de  $p=0.00026$ .

Se estimó la tasa de incidencia acumulativa considerando valores entre 0 y 1 con los siguientes resultados :

En el grupo problema el tabaquismo tuvo una tasa de 0.42, en tanto en el grupo control fue de 0.20. La historia familiar de trombosis tuvo una tasa de incidencia del 0.13 en tanto el grupo control registró 0.17.

La obesidad se encontró con una tasa de incidencia del 0.15 en el grupo problema y 0.24 en el grupo control. El sedentarismo correspondió a una tasa de 0.43 en el grupo problema y 0.23 en el grupo control. La multiparidad tuvo una tasa de 0.38 y 0.075 en los grupos problema y control respectivamente.

En cuanto a las determinaciones de laboratorio, la deficiencia de proteína S tuvo una incidencia de 0.05 en el grupo problema vs 0.019 en el control. La deficiencia de proteína C tuvo un valor de 0.13 vs 0 en los grupos problema y control, respectivamente. En cuanto a la deficiencia de antitrombina III se estimó en 0.019 en el grupo problema y 0 en el grupo control. La deficiencia de alfa-2-antiplasmina tuvo una tasa de 0.18 en el grupo problema y no hubo casos en el grupo control. La RPCA se encontró con una tasa de incidencia acumulativa de 0.16 en el grupo problema vs 0 en el grupo control.

El Factor VIII tuvo una tasa de 0.31 en el grupo problema y 0.31 en el grupo control.

El anticoagulante lúpico tuvo una tasa de 0.21 y 0.075 en los grupos problema y control respectivamente. El fibrinógeno se encontró con una tasa de 0.23 en el grupo problema y 0 en el grupo control. **Tabla 5.**

**Tabla 3**

**Incidencia de deficiencias de inhibidores naturales de coagulación**

Variable	Grupo problema		Grupo control		Valor p=
	Núm casos	%	Núm. casos	%	
Proteína S	3	5.8	1	1.9	0.31
Proteína C	7	13.2	0	0.0	0.006
Antitrombina III	1	1.89	0	0.0	0.98
Alfa 2 antiplasm.	1	1.89	1	1.89	0.98
Plasminógeno	0	1.88	1	1.88	0.96
RPCA	5	16.1	0	0.0	0.018
Ant. lúpico	11	24.4	4	8.0	0.029

**Tabla 4**

**Alteraciones de factores hematológicos de tipo mixto asociados a trombosis**

Variable	Grupo problema		Grupo control		Valor P
	Num. casos	%	Núm. casos	%	
Factor VIII	4	30.8	4	28.6	0.9
Fibrinógeno	11	23.4	0	0	0.00026

**Tabla 5**

**Tasa de incidencia acumulativa (estimación con valores entre 0 y 1)**

Variable	Grupo control	Grupo problema
Tabaquismo	0.42	0.20
Historia familiar	0.13	0.17
Obesidad	0.15	0.24
Sedentarismo	0.43	0.23
Multiparidad	0.38	0.075
Proteína S	0.05	0.019
Proteína C	0.13	0.02
Antit. III	0.019	0.075
Alfa 2 antipl.	0.18	0
RPCA	0.16	0
Factor VIII	0.31	0.31
Ant. lúpico	0.21	0.075
Fibrinógeno	0.23	0

El riesgo de trombosis relacionado con los factores ambientales fue significativo para los casos de historia familiar ( RR 1.21 y Razón de Momios 1.45) , sexo femenino ( RR 2.01 y Razón de momios 1.41), obesidad ( 1.39 y 1.95 respectivamente) . **Tabla 7.**

En la tabla 8 se muestra el riesgo relativo y razón de momios para las alteraciones de laboratorio con datos significativos para los casos de deficiencia de proteína C , RPCA y Anticoagulante lúpico.

**Tabla 7**

**Riesgo de trombosis en pacientes con factores de riesgo adquirido (ambientales)**

Variable	Número de pacientes		Razón de momios	Riesgo relativo (95%)
Tabaquismo	Si	22	0.33	0.59
	No	23		
Historia familiar	Si	7	1.45	1.21
	No	36		
Sexo	Fem.	31	2.01	1.41
	Masc.	22		
Obesidad	Si	8	1.83	1.39
	No	35		
Sedentarismo	Si	23	0.22	0.57
	No	10		
Multiparidad	Si	5	1.95	1.22
	No	13		

**Tabla 8**

**Riesgo de trombosis en pacientes con alteraciones en las variables hematológicas.**

Variables	Pacientes		Testigos	Razón de momios	Razón de riesgo (intervalo) 95% IC
Anticoagulante lúpico	Si	11	4	3.7	1.73 (1.16-2.57)
	No	34	46		
RPCA		5	0	2.2	1.23 (0.67-1.96)
		26	32		
Proteína S		3	1	3.12	1.53 (0.84-2.79)
		49	51		
Fibrinógeno		11	0	---	2.42 (1.8-3.1)

## DISCUSION :

Nuestros resultados muestran una incidencia de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación superior a otros estudios. Tomando en cuenta todos los casos con deficiencia de inhibidores (24.5% ), representa prácticamente el doble en relación a lo informado por Mateo y cols (2) . Sin embargo, la deficiencia de proteína S encontrada corresponde con otras investigaciones, acercándose al reporte de Scherrer y cols (16), a pesar de ser poblaciones racialmente distintas. En lo relativo a la deficiencia de proteína C nuestros resultados corresponden a una frecuencia alta en comparación con el promedio de reportes( 1,6,21) , aunque son similares a aquéllos que informan prevalencias superiores al 10% como es el caso de Briët (11).

La frecuencia elevada de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación que reportamos está relacionado con el hecho de que nuestro grupo de pacientes corresponde a un grupo de alto riesgo, si bien se trata de casos no seleccionados, por ser un Hospital de concentración Nacional, la mayoría de los pacientes tuvieron factores de riesgo adicional que Rosendaal (23) establece como elementos que elevan considerablemente la incidencia de tales deficiencias al aplicarse como criterios de selección de pacientes, esto es: 83% de casos fueron trombosis venosa (los eventos arteriales se relacionan menos con deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación) el 98% correspondieron a eventos espontáneos (sin enfermedad sistémica predisponente), 36% fueron casos recurrentes y 18.6% tuvieron historia familiar de trombosis.

En cuanto a deficiencia de antitrombina III conforme a los reportes mundiales , encontramos una incidencia muy baja, si bien la incidencia encontrada es menor en forma significativa a lo encontrado en otros grupos ( 6 ), inclusive corresponde a la incidencia que otras series reportan en individuos sanos mas que en pacientes con trombosis (13,19); esto posiblemente determinado por el hecho de que nuestras determinaciones se realizaron mediante estudios cromogénicos en base a trombina, que si bien permite detectar la mayoría de casos con deficiencia del factor, no tiene la misma sensibilidad que la determinación en base a proteinasa o los estudios que permiten la identificación inmunológica y no funcional; también debe destacarse que un 10% de los casos mostraron valores limítrofes lo que algunos autores han sugerido que debe considerarse como casos meritorios de vigilancia especial con determinaciones sucesivas e investigación de factores de riesgo adicional que puedan asociarse por ser un grupo de riesgo .

Alteraciones consideradas como inusuales como el caso del plasminógeno corresponden a nuestras observaciones donde no se detectó en ninguno de los dos grupos de estudio tal alteración; de hecho se ha sugerido que la determinación de tal factor no precisa su estudio rutinario inicial en los casos de trombosis, sino reservarse para un segundo escrutinio en caso de ser preciso.

El caso de RPCA es muy similar a la mayoría de reportes constituyendo un factor de alta frecuencia en asociación a trombosis , reforzando la afirmación de que corresponde al factor de riesgo mas común en pacientes con trombosis venosa ( 20,24,28) ( si bien nosotros incluimos casos de trombosis arterial) ,encontrándose entre los dos factores con mayor incidencia ,seguido del anticoagulante lúpico. También confirmamos la aseveración de que constituye uno de los factores que más se asocian a otras

deficiencias constituyendo el concepto de interacción (24). Los reportes del 10 al 21% de asociación con trombosis venosa cerebral ( 25,26,27) son muy cercanos a nuestros hallazgos, si bien nosotros además de los casos con trombosis de senos venosos (seno longitudinal) incluimos también enfermedad cerebrovascular

En cuanto a factores de riesgo hematológico que han sido denominados como mixtos, destaca el hallazgo en forma significativa de niveles altos de fibrinógeno en los pacientes con trombosis a diferencia de los casos sanos ( p 0.000017), siendo de hecho el factor más relacionado con trombosis ( p 0.00026 ). Esto es novedoso al compararse con otras publicaciones ya que su prevalencia cabe dentro de los factores más bien raros en su frecuencia y esto marca un hallazgo sorprendente de gran peso en el tipo de población que representa nuestra muestra. Se ha reconocido el papel del fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular( 32,35,36) con una innegable asociación con enfermedad coronaria y arteriosclerosis y un papel menos reconocido pero sí informado como riesgo trombotico, siendo en este último caso donde adquiere relevancia este hallazgo . Dado que incluimos un 11.3% de casos con infarto de miocardio y un 49% de casos con enfermedad cerebrovascular ( de ellos, solamente 1 corresponde a trombosis del seno longitudinal ) es posible cierta asociación de tipo vascular . Por otro lado, Woodward(37) y cols encontraron una asociación significativa entre fibrinógeno y tabaquismo e inversamente con HDL; en el caso de nuestros pacientes debe destacarse que el 22% de ellos tuvieron tabaquismo positivo. Los niveles de factor VIII mayores a 150% también fueron detectados en un alto porcentaje de los pacientes y los testigos , y de hecho ambas alteraciones( fibrinógeno y niveles altos de factor VIII ) aunque asociados a prevalencia de enfermedad cardíaca (31,32,34) , constituyen factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de trombosis influidos por factores genéticos y ambientales si bien nosotros no realizamos escrutinio en cuanto al grupo sanguíneo para precisar estos datos, pero sí se excluyeron los casos que implicaban un alto porcentaje de reactivos de fase aguda. Sin embargo, el factor VIII fue el factor que no pudo evaluarse en la totalidad de los casos por lo que los resultados no son de peso a este respecto.

En cuanto a los hallazgos en el grupo control, básicamente nuestros resultados caen dentro de lo reportado por otros investigadores ( 13,18,19). Solo merece especial atención el hallazgo de anticoagulante lúpico en el 8% de los casos, obviamente sin relacionarse con trombosis y en población sana. Sin embargo, la incidencia en los pacientes fue significativamente mayor ( p 0.029) a pesar de que se excluyeron pacientes con enfermedades autoinmunes y aquellos con anticoagulante lúpico fuertemente positivo .

Finalmente de innegable importancia resultan los factores de tipo adquirido o ambiental que son considerados como desencadenantes en los casos de deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación para manifestar trombosis. Destaca el hecho de que el sexo femenino tiene un riesgo considerable de acuerdo a nuestros resultados, a pesar de que se ha inculcado al uso de anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo como el factor de más peso en esta afirmación y nosotros excluimos estas condiciones, de donde el sexo per se tiene su propia contribución de riesgo posiblemente por otras alteraciones menos conocidas.

En lo relativo a historia familiar de trombosis y obesidad nuevamente correspondiendo a otras observaciones previas.



## CONCLUSIONES :

Los factores de tipo hereditario con mayor asociación con trombosis están representados por la deficiencia de proteína C , RCPA ; y fibrinógeno, con prevalencias que son similares a las reportadas en otros estudios para proteína C y RCPA, pero con diferencias ostensibles para el caso de fibrinógeno lo cuál da un rasgo particular a la muestra estudiada.

Los datos en conjunto permiten el diseño de nuevos trabajos en la misma línea de investigación para conocer el comportamiento de tales alteraciones de tipo adquirido y hereditario en la génesis de una enfermedad multifactorial cuyo comportamiento en diferentes poblaciones apenas recientemente se ha conocido con los múltiples avances en estudios que permiten identificar con mayor sensibilidad alteraciones específicas con mutaciones múltiples que previamente no eran conocidos.

En estrecha asociación con los previos , tienen un papel de riesgo innegable factores como son: sexo femenino, multiparidad, historia familiar de trombosis y obesidad.

## BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Heijboer H , Desiderius PM , Büller HR . Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein-thrombosis . N Engl J Med 1990 ; 323: 1512-1516.
- 2.- Mateo J , Oliver A , Borrell M . Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia ( EMET Study ) . Thromb Haemost 1997 ; 77: 444-451.
- 3.-Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia . Thromb Diath Haemorrh 1965; 13:516-530.
- 4.- Griffin JH , Evat B, Simmermann TS . Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease . J Clin Invest 1981; 68:1370-1373 .
- 5.- Schwarz HP , Fischer M , Hopmeier P . Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease . Blood 1984; 64:1297-1300.
- 6.- Taberero MD , Tomas JF , Alberca I . Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis . Am J Hematol 1991; 36:249-254.
- 7.- Engesser L , Broekmans AW , Briët E . Hereditary protein S deficiency clinical manifestations . Ann Intern Med 1987; 106:677-682 .
- 8.- Allaart CF , Poort SR , Rosendaal FR . Increased risk of venous thrombosis in carriers of protein C deficiency defect . Lancet 1993 ; 341:134-138.
- 9.- Harle JR , Aillaud MF , Quinsat D . Cerebral thrombosis disclosing functional protein C deficiency . Ann Intern Med 1989; 140:233-234.
- 10.-Prat F, Ouzan D , Trecziak N . Portal and mesenteric thrombosis revealing constitutional protein C deficiency . Gut 1989; 30:416.
- 11.-Briët E , Engesser L , Brommer EJP . Thrombophilia: Its causes and a rough estimate of its prevalence . Thromb Haemost 1987; 58:39.
- 12.-Ben Tal O, Zivelin A , Seligsohn U . The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel . Thromb Haemost 1989;61:50-54.
- 13.-Tait RC , Walker ID , Perry DJ . Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population . Br J Haematol 1994;87:106-112.
- 14.-Koster T, Rosendaal FR , Briët E . Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis ( Leiden Thrombophilia Study ) . Blood 1995; 85:2756-2761 .

- 15.-Poort SR , Rosendaal FR , Reitsma PH . A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis . *Blood* 1996;88: 3698-3703 .
- 16.-Schrer I , Hach-Wunderle V , Heyland H . Incidence of defective t-PA release in 158 unrelated young patients with venous thrombosis in comparison to PC , PS , At III fibrinogen and plasminogen deficiency . *Thromb Haemost* 1987; 58:72.
- 17.-Rosendaal FR , Koster T , Vandenbroucke JP . High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden ( activated protein C resistance ) . *Blood* 1995; 85:1504-1508.
- 18.-Miletich J , Sherman L , Broze G . Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein deficiency . *N Engl J Med* 1987;317:991-996.
- 19.-Tait RC , Walker ID , Reitsma PH . Prevalence of protein C deficiency in the healthy population . *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.
- 20.-Griffin JH , Evatt B , Wideman C . anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients . *Blood* 1993 ; 82:1989-1993.
- 21.-Pabinger I , Kyrle PA , Heisteringer M . the risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency : a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 1994;71:441-445.
- 22.-Aiach M , Borgel D , Gaussem P . Protein C and protein S deficiencies . *Seminars in Hematology* 1997;34:205-217.
- 23.-Rosendaal FR . Risk factors for venous thrombosis : prevalence , risk and interaction . *Seminars in Hematology* 1997; 34:171-187.
- 24.-Dahlbäck B . Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis : Molecular mechanisms , laboratory investigation , and clinical management . *Seminars in Hematology* 1997;34:217-234.
- 25.-Martinelli I , Landi G , Merati G .Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis . *Thromb Haemost* 1996;75:393-394.
- 26.-Deschiens MA , Conard J , Horellou M . Coagulation studies , factor V Leiden , and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis . *Stroke* 1996;27:1724-1730.
- 27.-Zuber M , Toulon P , Marnet L . Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis . *Stroke* 1996;27:1721-1723.
- 28.-Bertina RM , Koeleman BPC , Koster T . Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C . *Nature* 1994;369:64-67.

- 29.-Zöller B , Svensson PJ , He X . Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis prone families with inherited resistance to activated protein C . *J clin Invest* 1994;94:2521-2524.
- 30.-Vandenbroucke JP , Koster T , Briët E . Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation . *Lancet* 1994;344:1453-1457.
- 31.-Koster T , Blann AD , Briët E . Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis . *Lancet* 1995;345:152-155.
- 32.-Hamsten A , Wiman B , de Faire U . Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction . *N Engl J Med* 1985; 313:1557-1563.
- 33.-Meade TW , Brozovic M , Chakrabarti RR .Haemostatic function and ischaemic heart disease : principal results of the Northwickj Park Heart Study . *Lancet* 1986;2:533-537.
- 34.-Conlan MG , Folsom AR , Finch A . Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age ,race , sex , and risk factors for atherosclerosis . *Thromb Haemost* 1993;70:380-385.
- 35.-Ernst E , Resh KL . Fibrinogen as a cardiovascular risk factor : a meta-analysis and review of the literature . *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
- 36.-Lee AJ , Smith WCS , Lowe GOO . Plasma fibrinogen and coronary risk factors : the Scottish Heart Health Study . *J Clin Epidem* 1990;454:1101-1109.
- 37.-Woodward M , Lowe GDO , Rumley A . Epidemiology of cogulation factors; inhibitors and activation markers:the Thrid Glasgoqw MONICA Survey II.Relationship to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease . *Br J Haematol* 1997; 97: 785-797