



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"
I.S.S.S.T.E.

"TROMBOFILIA EN MEXICANOS ADULTOS
JOVENES CON ENFERMEDAD VASCULAR
CEREBRAL ARTERIAL ISQUEMICA"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. LUIS VICENTE GUTIERREZ LARRAURI



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Dr. ROBERTO CRUZ PONCE
JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

Dr. ARMANDO TOVAR MILLAN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA.

Dr. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ VIRUEL
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.



Dr. SIGFRIDO HUERTA ALVARADO
ASESOR DE TESIS.

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ MAR. 1 2002 ★

DR. DARIO FERNANDEZ T
JEFATURA DE ANATOMIA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

I.S.S.S.T.E.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

U.N.A.M.

HOSPITAL GENERAL Dr. DARIO FERNANDEZ FIERRO

**“TROMBOFILIA EN MEXICANOS ADULTOS JOVENES CON ENFERMEDAD
VASCULAR CEREBRAL ARTERIAL ISQUEMICA”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA.**

P R E S E N T A

Dr. LUIS VICENTE GUTIERREZ LARRAURI.

ASESORES DE TESIS.

**Dr. JAIME GARCIA CHAVEZ.
Hematólogo del Hosp. Gral. Dr. Dario Fdz. Fierro. I.S.S.S.T.E.
Dr. SIGFRIDO HUERTA ALVARADO.
Epidemiólogo del Hosp. Gral. Dr. Dario Fdz. Fierro. I.S.S.S.T.E.**

TROMBOFILIA EN MEXICANOS ADULTOS JÓVENES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ARTERIAL ISQUEMICA.

Gutiérrez-Larrauri LV*, García-Chávez J**, Huerta-Alvarado S***,
Hernández-Viruel JA****

*Médico Residente del 4to año de Medicina Interna Hosp. Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE.

**Médico Hematólogo del Hosp. Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE así como del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

***Médico Epidemiólogo del Hosp. Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE.

****Jefe del servicio de Medicina Interna del Hosp. Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE.

RESUMEN-

Desde hace varios años se conoce que la enfermedad vascular cerebral (E.V.C.) que presentan los adultos jóvenes puede ser causada por múltiples condiciones patológicas entre ellas las que ocasionan trombofilia, es decir, que se cuente con alguna alteración en la coagulación que predisponga a la formación de trombos. Aproximadamente el 4% de los pacientes adultos jóvenes con infarto cerebral cuentan con una etiología hematológica. Algunos autores señalan la frecuencia del vínculo trombofilia e infarto cerebral de un 6 hasta un 44%. El presente trabajo incluyó a 25 pacientes sin factores de riesgo conocidos para daño vascular, de nacionalidad mexicana, con el diagnóstico por medio de estudios de neuroimagen no invasivos de E.V.C. única o múltiple localizada en región arterial y de tipo isquémico, sufriendo el primer evento de infarto cerebral en edades igual o menores de 40 años. Para el estudio se buscaron causas de trombofilia primaria y secundaria. Los resultados demostraron que la edad promedio de afectación fue a los 27.5 años, con una afectación de las mujeres del 56%, se pudo corroborar en el 76% uno o más defectos que ocasionan trombofilia, el defecto que con mayor frecuencia se encontró fue la presencia de anticuerpos anticardiolipina, la afectación topográfica principal se observó en territorio de la arteria cerebral media con un 64%. Concluimos que en nuestros pacientes seleccionados la frecuencia de trombofilia fue alta, pero aún así encontramos un no despreciable 14% de pacientes a los cuales no se les pudo diagnosticar alguna de las entidades por nosotros buscadas, posiblemente por falta de recursos técnicos para determinar otros defectos de trombofilia tales como hiperhomocisteinemia. Por lo que ante un caso de trombosis a nivel de encéfalo en paciente joven con o sin afectación en otras regiones y que tras no identificar causa frecuente recomendamos búsqueda de trombofilia.

INTRODUCCIÓN.

Dentro de la enfermedad vascular cerebral (EVC) el infarto cerebral ocurre en el 80-90% de los casos según diversas publicaciones.^{1,2} Dependiendo de la etiología de dicho daño isquémico así como valiéndose del tamaño del vaso afectado entre otras características se crearon subdivisiones del infarto cerebral:

1. Enfermedad de grandes vasos la cual es causada por aterosclerosis y/o cardioembolia.^{1,3-6}
2. Enfermedad de pequeños vasos que se explica por arteriopatía local, lipohialinosis y ruptura de aneurismas de Charcot-Bouchard.^{1,7-10}
3. Causa indeterminada, la cual es responsable de hasta un 30% de los

casos en pacientes menores de 40 años tras haberse sometido a estudios minuciosos.¹⁰⁻¹²

4. Otras causas. Se observan con mayor frecuencia en menores de 50 años y su incidencia oscila entre el 6 y el 15%. Mencionaremos entre varios ejemplos existentes a la enfermedad vascular inflamatoria, la disección arterial, la trombosis venosa cerebral, el infarto cerebral migrañoso, la displasia fibromuscular y el motivo central de éste trabajo que son las enfermedades hematológicas, principalmente las que ocasionan estados pretrombóticos en pacientes menores de 40 años.^{1,2,10-13}

Los estados pretrombóticos son una serie de trastornos en los cuales existe mayor tendencia a desarrollar trombosis en comparación con la población general. El término trombofilia se emplea para designar dichas alteraciones en la coagulación en oposición al término hemofilia, que denota tendencia anormal para desarrollar hemorragia.^{14,15}

La hemostasia en un sistema de amplificación que funciona con el propósito de formar trombina, la cual subsecuentemente crea fibrina que será pieza indispensable para la formación del coágulo. Por otra parte con la participación de inhibidores fisiológicos se lleva a cabo el proceso de regulación con el propósito de mantener el equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes del individuo, evitando que un coágulo se extienda más allá de las necesidades fisiológicas y manteniendo así la sangre fluida dentro de los vasos. Para ello, existen por lo menos cuatro sistemas de regulación anti-trombótica:

1. El sistema de antitrombina III (AT-III) inhibe a los factores IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa
2. El sistema de la proteína C (PC), trombomodulina (TM) y proteína S (PS), que inhibe a los factores Va, VIIIa y a los cofactores que participan en los complejos activadores del factor X y II
3. El sistema de la prostaciclina que limita el depósito de plaquetas al coágulo en formación
4. El sistema fibrinolítico causa disolución de coágulo formado por medio de la digestión enzimática de la fibrina.¹⁴

A los estados trombofílicos los podemos dividir en trombofilia primaria y trombofilia secundaria, siendo la primaria causada por deficiencias hereditarias de la AT-III, PC, PS, plasminógeno (PG) y a la resistencia de la proteína C activada (RPCA). La secundaria es causada por mecanismos en los que no interviene un defecto genético en la síntesis de los inhibidores naturales de la coagulación y por esto también se le conoce como trombofilia adquirida.¹⁴

TROMBOFILIA PRIMARIA.

Deficiencia de antitrombina-III.

La AT-III es una glicoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de 68,000 que se sintetiza en hígado y en las células endoteliales sin intervención de vitamina K. El gen que codifica su síntesis tiene una dimensión de

13.5kb localizándose en el cromosoma 1q23-25. Normalmente amortigua al 80% de la trombina de los individuos adultos sanos y su concentración plasmática en el adulto varía entre 125 y 140ug/mL. Egeberg en 1965 fue el primero en describir esta alteración la cual se debe a un defecto autosómico dominante, que afecta por igual a ambos sexos y que presenta una prevalencia estimada entre la población general de 1:500 a 1:5000.^{14,16} El defecto clínicamente se presenta como trombosis venosas aunque se han reportado casos con afectación arterial cerebral.¹⁰ Se han descrito dos tipos de deficiencia de AT-III. La deficiencia tipo I se debe a una reducción en la síntesis de la molécula, correspondiendo la mayor parte de los casos a deleciones del gene de AT-III localizado en los hepatocitos. El tipo II corresponde a una deficiencia funcional debida a alteraciones en la secuencia aminoacídica de AT-III. Es decir que en este tipo de deficiencia la concentración antigénica de la molécula se encuentra normal pero la actividad funcional se encuentra disminuida.

Más de la mitad de los individuos con algún tipo de deficiencia de AT-III tienen trombosis venosa ocurriendo la mayor parte de las veces antes de los 40 años de edad, así mismo el 40% de los casos se presentan espontáneamente y en el 60% restante se asocia a la presencia de algún factor desencadenante (embarazo, puerperio, cirugía, empleo de anticonceptivos orales, etc). Mas de la mitad de los enfermos tiene varios episodios de trombosis y hasta el 40% de ellos desarrollan tromboembolia pulmonar.^{14,16} Es importante señalar que hay reportes de afectación arterial cerebral en pacientes jóvenes por deficiencia de AT-III que oscilan entre 0 y 50% de los casos.¹⁷ Debido a que numerosas entidades clínicas afectan la funcionalidad de AT-III (insuficiencia hepática, sepsis, síndrome nefrótico, con el uso de anticonceptivos orales y de heparina entre otras), su diagnóstico puede ser complicado.

Deficiencia de proteína C.

La PC es una glicoproteína con un peso molecular de 63,000 se sintetiza en los hepatocitos como un precursor de cadena sencilla y en el plasma la encontramos primordialmente en su forma madura de doble cadena. Es dependiente de vitamina K, se encuentra en concentraciones plasmáticas de 4ug/mL y con una funcionalidad aproximada de 70-140%. El gen que codifica su síntesis tiene una dimensión

de 11kb y ésta localizado en el cromosoma 2q13-q14.

La PC se activa por medio de trombina en presencia de trombomodulina, requiriendo de un cofactor, la proteína S, para inhibir a los factores Va y VIIIa además de limitar la generación de Xa y IIa.

La deficiencia heterocigota de PC es una alteración hereditaria autosómica dominante y la forma homocigota es autosómica recesiva. Griffin y colaboradores en 1981 fueron los primeros en describir la asociación de trombosis y deficiencia de PC.

Al igual que con AT-III, se han descrito dos tipos de deficiencias primarias. El tipo I (deficiencia cuantitativa) es más frecuente en comparación con el tipo II (deficiencia cualitativa). Se han descrito tres síndromes asociados a deficiencia de PC: en adultos heterocigotos tromboembolismo venoso y menos frecuentemente la afectación arterial (incluido encéfalo),^{16,18} púrpura fulminante neonatal en neonatos homocigotos y necrosis dérmica inducida por warfarina en algunos adultos heterocigotos.

Los fenómenos tromboticos se presentan aproximadamente en el 75% de los pacientes con deficiencia de PC; de ellos, el 70% presentarán trombosis espontáneas así como el 60% presentarán episodios recurrentes de trombosis y casi la mitad de ellos presentarán tromboembolia pulmonar.

Es importante señalar que numerosas patologías así como fármacos (incluidos los anticoagulantes orales) interfieren en las determinaciones antigénicas o funcionales de la PC por lo que debe evitarse realizar dichos estudios mientras se esté bajo tratamiento con acenocumarina y warfarina.^{10,14,16}

Deficiencia de proteína S.

La proteína S es igualmente una glucoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de 69,000 dependiente de vitamina K, producida en hepatocitos, megacariocitos, células endoteliales y en células tumorales neurales. Su síntesis es regulada por dos genes que se encuentran ambos en el cromosoma 3. Su concentración plasmática es de 20-25ug/mL y el 60% se encuentra unido a la proteína fijadora C4b que funciona como reactante de fase aguda. Por lo tanto la unión de PS a C4b aumenta en estados inflamatorios. En condiciones normales el restante 40% de la PS es la concentración que se encuentra en su forma

libre y es la que funciona como cofactor de la proteína C.

La deficiencia de PS es un trastorno heredado en forma autosómica recesiva que se caracteriza por fenómenos tromboticos venosos y arteriales a una edad media de 28 años, desconociéndose su incidencia y prevalencia exactas. Siendo descrita por primera vez en el año de 1984.^{10,14,16}

A diferencia de AT-III y de PC, a la deficiencia de PS se le ha propuesto clasificarla en tipo I cuando el 50% de la PS total es normal y cuando el 50% de la PS libre es normal, el tipo IIa cuando el total de la PS es normal con la PS libre reducida y el tipo IIb cuando la PS total y libre son normales pero la PS libre tiene reducción en la actividad funcional.¹⁹

El tratamiento con anticoagulantes orales así como diversas patologías disminuyen su actividad como en la deficiencia de proteína C, pero en relación a la necrosis cutánea asociada a cumarínicos ésta es menos frecuente en pacientes con deficiencia de PS.^{10,14,16}

Resistencia a la proteína C activada.

En 1993 Dahlback y colaboradores descubrieron un nuevo estado trombofílico al que se le conoce como resistencia a la proteína C activada (RPCA) y que se debe a una alteración en la molécula del factor V de la coagulación en la que existe sustitución de glutamina por arginina (factor V R506Q) la cual es debida a una mutación puntual de nucleótidos (guanosina por adenina) en la posición 1691. El cambio de aminoácidos en la posición 506 es decisivo ya que éste es uno de los tres sitios de la cadena pesada del factor V en los que la actividad enzimática de proteína C activada

causa ruptura para inactivarlo por lo tanto el factor V defectuoso presenta una resistencia para su inactivación y conserva su actividad procoagulante. Se ha encontrado RPCA en el 2 al 7% de la población general dependiendo del grupo étnico estudiado, y en pacientes con trombofilia se ha encontrado hasta en un 50% de los casos, siendo el defecto más frecuente asociado a trombosis. Los datos clínicos son en relación a afectación venosa pero al igual que otros defectos que causan trombofilia igualmente existen reportes en menor frecuencia de infartos cerebrales arteriales.^{14,16,20} La RPCA incrementa de 5 a 20 veces el riesgo de trombosis a largo plazo, pero ocurre trombosis generalmente cuando se asocia otro factor, lo que indica una causa multifactorial y no el resultado de un defecto aislado.^{10,14,16}

TROMBOFILIA SECUNDARIA.

Anticuerpos antifosfolípidos.

Los dos tipos más importantes de anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) son conocidos tradicionalmente como anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AACL). Estos anticuerpos fueron detectados de forma indirecta en la década de los 50s con el hecho de que aproximadamente el 15% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentaban resultados falsos-positivo en estudios de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Lo anterior ahora se comprende debido a que dichos anticuerpos se fijan con afinidad a fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidil-serina, fosfatidil-inositol, etc) y con menor afinidad a fosfolípidos neutros, al antígeno del VDRL o a antígenos del ácido desoxirribonucleico (ADN).

La manifestación clínica es trombosis arterial o tromboembolismo venoso entre otros órganos y sistemas afectados. Igualmente pueden coexistir éstos anticuerpos y no haber enfermedad detectable clínicamente. La prevalencia de AAFL en pacientes no seleccionados con EVC es desconocida, pero la mayoría de los reportes sugieren una prevalencia del 2 al 5%.^{14,16,21} Las investigaciones actuales sugieren que el 10% de los pacientes con EVC presentan AAFL siendo mayor la relación en sujetos jóvenes y especialmente en aquellos con infarto cerebral recurrente de etiología inexplicable.^{10,14,16}

Se puede dividir a la presentación de AAFL en síndrome antifosfolípido primario y secundario. El síndrome antifosfolípido a pesar de tener un espectro amplio de manifestaciones clínicas el diagnóstico se realiza con un evento trombotico arterial o venoso o dos pérdidas fetales más laboratorio positivo para AL o AACL en dos ocasiones con separación de por lo menos dos meses.²²

Se le llama SAF primario cuando no se cuenta con la evidencia clara de la presentación de enfermedad autoinmune. Los AAFL los podemos encontrar en personas sanas así como en patologías tales como neoplasias diversas, infecciones, hepatopatías, insuficiencia renal crónica y fármacos (hidralacina, clorpromacina, penicilina, fenotiacidas, etc) entre otras.

Es importante señalar que el AL y los AACL son inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM o mixtas) que interfieren *in vitro* con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos:

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo del veneno de víbora de Russell (TVVR). Ya que éstos anticuerpos no afectan directamente a los factores de la coagulación el tiempo de protrombina (TP) es generalmente normal, excepto si es que concomitantemente el trastorno de base ocasiona la producción de inhibidores adquiridos de algún factor de la coagulación.^{10,14,16}

MATERIAL Y METODOS.

Seleccionamos a 25 pacientes durante el periodo comprendido entre el mes de Marzo de 1999 y el mes de Marzo del 2001 con el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral única o múltiple de tipo isquémica y en región arterial. Los pacientes se canalizaron al servicio de hematología tras haber sido valorados y diagnosticados previamente por los servicios de neurología y medicina interna con medios no invasivos de neuroimagen tales como tomografía axial computada (TAC) e imagen de resonancia magnética (IRM). La edad de presentación de la EVC debió ser igual o menor a los 40 años, contar o no con el antecedente de trombosis a otros niveles y contar con un periodo mínimo de 90 días de evolución del último evento oclusivo vascular. Además de que 30 días previos a la toma de estudios de trombofilia no estuvieran bajo algún régimen de tratamiento que pudiera modificar pruebas de coagulación. Los sujetos con los anteriores criterios que no contaran con factores de riesgo cerebrovascular identificados por historia clínica, exploración física y por resultados de estudios básicos de laboratorio y gabinete (ver cuadro 1) fueron incluidos en ésta tesis de postgrado. No se excluyeron a las pacientes en caso de presentar embarazo o puerperio.

Se tomaron 10mL de sangre en ayuno de las venas de los antebrazos de los pacientes seleccionados para obtener plasma tras centrifugación, el cual fue almacenado en refrigeración a una temperatura de menos 30 grados centígrados hasta que el número de pacientes programados se alcanzó. Cuando esto fue posible se realizaron determinaciones funcionales (no antigénicas) de PC, PS, AT-III y búsqueda de AL, AACL así como de RPCA. Los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa computacional SPSS para Windows en su versión número 10, el cual nos reportó promedios como medida de tendencia central, desviación estándar como medida de

variabilidad, frecuencia como estadística descriptiva y como prueba estadística ji cuadrada (X^2) utilizando tablas de contingencia. Los cuadros se realizaron en programa computacional Microsoft Word para Windows XP y las gráficas en Microsoft Excel igualmente para Windows XP.

Cuadro 1. ESTUDIOS BASICOS REALIZADOS A PACIENTES MEXICANOS ADULTOS JOVENES CON E.V.C. Y TROMBOFILIA.

*Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico).

*Electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo).

*Tiempos de coagulación (T. de protrombina y T. de tromboplastina parcial activada).

*Biometría hemática con diferencial.

*Pruebas de función hepática (AST, ALT, BT, FA, DHL, albúmina y globulinas).

*Perfil lipídico (colesterol, triglicéridos y electroforesis de lipoproteínas).

*Radiografía simple de tórax posteroanterior.

*Electrocardiograma de 12 derivaciones.

*Ecocardiograma transtorácico.

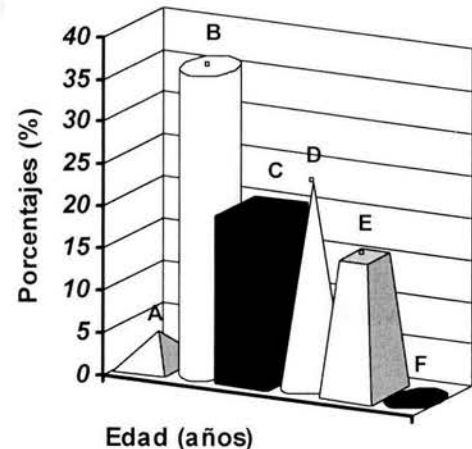
AST:Aspartatoaminotransferasa, ALT:Alaninaminotransferasa,

BT:Billirrubinas Totales, FA:Fosfatasa Alcalina, DHL:Deshidrogenasa Láctica.

RESULTADOS.

Los resultados del estudio indicaron que el promedio de edad en el cual se sufrió el primer evento trombotico fue a los 27.5años con un máximo de 39años y un mínimo de 18 años. En cuanto a la variable género encontramos que el 56% de la población muestreada correspondió al sexo femenino y el 44% restante al sexo masculino. En cuanto a la edad el mayor porcentaje (36%) de afectación lo ocupó el grupo etario de 20-24años, contrastando con el grupo de 40 años en donde no encontramos casos.

Gráfica 1. Frecuencia de pacientes mexicanos adultos jóvenes afectados por E.V.C. arterial isquemica.



□ A: 15-19 años □ B: 20-24 años ■ C: 25-29 años
□ D: 30-34 años □ E: 35-39 años ▨ F: 40 años

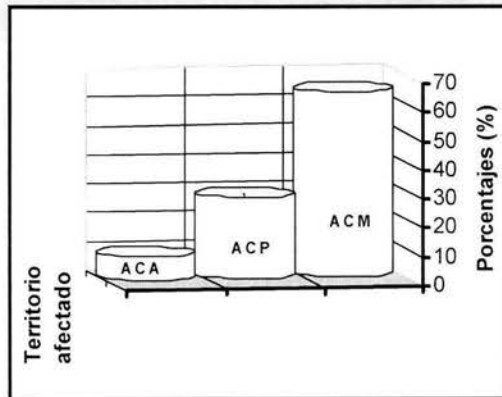
El principal territorio arterial comprometido durante el primer episodio de infarto cerebral en nuestra serie fue el correspondiente a la arteria cerebral media con un 64% de los casos (ver gráfica 2). Asimismo un 68% de los pacientes había presentado antes o después de la E.V.C. fenómenos tromboticos en otros niveles, empatando el primer lugar con un 9.4% el daño a territorio venoso de miembros superiores y la lesión de vasos miocárdicos que se manifestó como infarto en dicho órgano.

El 14.2% de las mujeres estudiadas al momento del infarto cerebral vivían en estado de puerperio mediato postparto fisiológico.

En cuanto a los resultados de las pruebas para determinar trombofilia (ver gráfica 3) el defecto que encontramos con mayor frecuencia fueron los anticuerpos anticardiolipina con un 36% del total, asociándose este hallazgo en un 33% con la determinación positiva para anticoagulante lúpico y otro 33.3% para resistencia a la proteína C activada. De los 25 pacientes muestreados el 16% no pudo ser diagnosticado con alguna de las

alteraciones en la coagulación buscadas por nuestro equipo de investigación. Por último comentaremos que en cuanto a la prueba de X^2 , ésta no encontró significancia estadística al cruzar nuestras variables en cuadros de contingencia.

Gráfica 2. Territorio arterial cerebral afectado en pacientes mexicanos jóvenes con trombofilia.



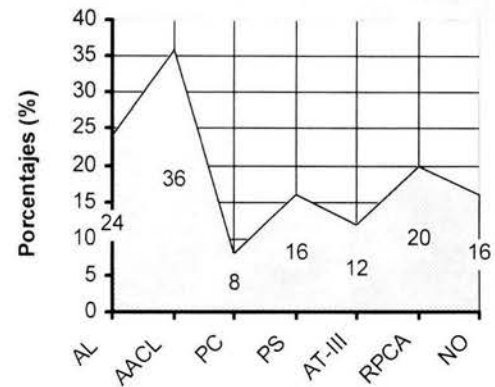
ACA: Arteria cerebral anterior, ACP: Arteria cerebral posterior, ACM: Arteria cerebral media.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

El presente estudio nace de la necesidad de tratar de conocer las causas de E.V.C. en pacientes adultos jóvenes de nuestro país con el fin inicial de contribuir a elaborar estrategias de diagnóstico acordes a la población y a la economía en la que nos encontramos ya que las etiologías encontradas no necesariamente tendrán que ser semejantes a los reportes internacionales.

Una vez que conocemos que la E.V.C. ocasiona en gran parte de la población adulta madura y en prácticamente todo el grupo de la ancianidad secuelas anatomofuncionales y afectivas de consideración, no pudiendo olvidar que los sectores productivos de éstos grupos generan pérdidas importantes a la economía derivado de los periodos largos de convalecencia. Por lo anteriormente comentado son los casos de E.V.C. presentados en pacientes jóvenes aún más dramáticos por razones evidentes.

Gráfica 3. Defectos asociados a trombofilia y su frecuencia en E.V.C. en mexicanos jóvenes



AL: Anticoagulante lúpico. AACL: Anticuerpos anticardiolipina.
 PC: Deficiencia de proteína C. PS: Deficiencia de proteína S.
 AT-III: Deficiencia de antitrombina-III. NO: Sin diagnóstico.
 RPCA: Resistencia a la proteína C activada.

Es por esto que desde el punto de vista médico es importante una ruta diagnóstica y terapéutica rápidas y efectivas, no siempre siendo posible ya que las etiologías son diversas variando el espectro desde aterosclerosis prematura, disección arterial y cardioembolia como causas frecuentes, pasando por las causas inflamatorias, infecciosas, hematológicas e incluso idiopáticas, como ha sido publicado en diversas series en los últimos 25 años.²³⁻²⁵ Pero al analizar dichos artículos hemos notado que existe la controversia hasta la actualidad sobre quien es un paciente "adulto joven" ya que autores de diversas épocas y países han fluctuado en estudiar a pacientes con rangos de menos de 55 años hasta menos de 30 años. Desde nuestro punto de vista consideramos que una edad que pudiera ser la adecuada es de igual o menos de 40 años ya que como comenta Barinagarrementeria¹⁰ generalmente después de ésta edad los factores de riesgo vasculares habituales son más prevalentes. Por eso nuestro estudio parte de una edad de 40 años y menos teniendo la característica que se escogieron pacientes únicamente con E.V.C. arterial isquémica con diagnosticado por estudios de neuroimagen como TAC e IRM a diferencia de la mayoría de reportes donde se mezclan afectación arterial y venosa cerebral, siendo la última más frecuente en pacientes con trombofilia.¹⁰ Además tanto por interrogatorio, exploración física y paraclínicos

básicos no contaran con factores que pudieran ser causa de hipercoagulabilidad, es decir nuestro estudio se enfocó a pacientes que no cuentan con diagnóstico de primera instancia con la finalidad de determinar la frecuencia de trombofilia, la cual se reporta en pacientes con las características parecidas de este estudio entre 6 y 44%²⁶ llamando la atención el 85% encontrado por nosotros, seguramente el porcentaje es mayor debido a que los pacientes primero fueron valorados por médicos neurólogos e internistas para posteriormente al no encontrarse causas más comunes referirse al servicio de hematología. En más de lo mismo Williams LS y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos de Norteamérica entre 1980 y 1995 encontraron 116 casos documentados entre los 18 y los 45 años siendo su promedio de edad de 36+/- 8 años y el 52% fue sufrido por varones.²⁷ nuestro promedio de edad a la cual se presentó el infarto cerebral fue casi 10 años antes (27.5+/- 6.4 años) posiblemente por factores múltiples de tipo ambientales pensando como causa de trombofilia primaria.

En dicho estudio las causas relacionadas con trombofilia en adultos jóvenes prácticamente estuvieron dadas por AAFL al igual que nuestra casuística, posiblemente por lo anterior nuestra población incluyó ligeramente a más mujeres que a estas edades son altas las posibilidades que los AAFL sean secundarios a patologías autoinmunitarias (aunque no siempre es así). Nosotros no realizamos la diferenciación de las causas de AAFL pero si consideramos que éste síndrome primario o secundario se debe a la presencia de AAFL o de AL en nuestra población estudiada sumó un 60% a pesar de que desde que se describió la RPCA debido a la alteración del factor V de la coagulación, éste defecto ha explicado hasta un 50% de los casos de trombofilia conocidos anteriormente como idiopáticos. El resto de deficiencias tales como PC, PS y AT-III tiene en nuestro estudio al igual que en el resto de la bibliografía un papel modesto como causa de E.V.C. arterial y en la mayoría de los casos se encuentran acompañadas de la interacción de otros factores tales como embarazo, puerperio o uso de anticonceptivos.²⁸⁻

³³ Todo lo anterior nos lleva a concluir que es innegable el papel de los defectos de trombofilia ya sea primaria o secundaria en la presencia de casos de E.V.C. isquémica tanto venosa como arterial siendo éstos casos cada vez más fácilmente diagnosticables debido a los avances en el campo del estudio de la coagulación y la hemostasia. Pero a pesar de que la medicina cada

vez se tecnifica más, todavía no se tienen las pruebas al alcance de la mayoría de las unidades médicas por lo que cuando se tiene sospecha diagnóstica de estas alteraciones deben optimizarse recursos, por eso mismo debe de impulsarse la realización de protocolos multicéntricos en nuestro país con el fin de tratar de establecer cual de todas alteraciones es más frecuente y poder intervenir con mayor grado de efectividad. Esto último es la importancia de la presente tesis de postgrado ya que es pionera en el tratar de colaborar junto con otros investigadores en las áreas de hematología y neurología en establecer la epidemiología de una serie de trastornos hasta ahora poco estudiados pero no por eso de trascendencia mínima.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bogusslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Laussane Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.
2. Mohr JP, Caplan LR, Melski RJ et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-762.
3. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43: 1281-1287.
4. Bogusslavski J, Cachin C, Regli F. Cardiac source of embolism and cerebral infarction. Clinical consequences and vascular concomitants: the Laussane Stroke Registry. *Neurology* 1991; 41: 855-859.
5. Sirna S, Biller J, Skorton D et al. Cardiac evaluation of the patient with stroke. *Stroke* 1990; 21: 14-23.
6. Madden K, Karanjia PN, Adams HP, Clarke W and the TOAST investigators. Accuracy of the initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Neurology* 1995; 45: 1975-1979.
7. Fisher CM. Lacunas: small deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965; 15: 774-784.
8. Horowitz D, Tuhim S, Weinberger J et al. Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 325-327.
9. Donnan GA, Norrving B, Bamford JM et al. Subcortical infarction: classification and terminology. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 248-251.

10. Barinagarrementeria F. *Enfermedad Vascular Cerebral*. 1ª edición. México: McGraw-Hill, 1998; 1-12, 86-199, 279-294.
11. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25:382-390.
12. Adams HP, Bendixen B, Kappelle J et al. And the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
13. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21: 1111-1121.
14. Martínez-Murillo C, Quintana GS y col. *Manual de Hemostasia y Trombosis*. 1ª edición. México: Prado, 1996; 65-76, 103-111, 333-362, 460-462.
15. Schafer A. The hipercoagulable States. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814-828.
16. Lee GR, Foester J, Lukens J, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Canada: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 709-715, 1759-1766, 1784-1792.
17. Martínez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors: report of 10 young adults. *Stroke* 1993; 24: 19-25.
18. Camerlingo M, Finazzi G, Casto L et al. Inherited protein C deficiency and non hemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 1991; 41: 1371-1373.
19. Comp PC. Measurement of the natural anticoagulant protein S: How and when. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 242-243.
20. Albucher JF, Cadroy Y, Sie P et al. Resistance to activated protein C in young patients with ischemic stroke. *Neurology* 1996; 46: 17-21.
21. Levine SR, Welch KA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987;44:876-882.
22. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-1190.
23. Mettinger KL, Soderstrom CE, Allander E. Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the age of fifty-five in Stockholm country 1973-1977: incidence and mortality. *Stroke* 1979; 15: 795-801.
24. Adams HP, Jr, Butler MJ, Biller J, et al. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986, 43: 793-796.
25. Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J y cols. Cerebral infarction in people under 40 years: etiologic análisis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:75-79.
26. Barinagaarrementeria F, Cantú-Brito C, De la Peña A y cols. Prothrombotic status in young peoplee with idiopatic stroke. *Stroke* 1994; 25: 287-290.
27. Williams LS, Garg BP, Cohem M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997; 49: 1541-1545.
28. Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, Activated Protein C Resistance and Sticky Platelet Syndrome in a Young Woman with Bilateral Strokes. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9: 127-130.
29. Primary thrombophilia in Mexico. II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductasa C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001; 66(1): 28-31.
30. Graham JA, Daly HM, Carson PJ. Antithrombin III deficiency and cerebrovascular accidents in young adults. *J Clin Pathol* 1992; 45(10):921-2
31. Sanchez J, Roman J, de la Torre MJ, Velasco F, Torres A. Low prevalence of the factor V Leiden among patients with ischemic stroke. *Haemostasis* 1997; 27(1): 9-15.
32. James RH, O'Dell MW. Resistanse to activated protein C as an etiology for stroke in a young adult: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(3): 343-5.
33. Mohanty S, Saxena R, Behari M. Risk factors for thrombosis in nonembolic cerebrovascular disease. *Am J Haematol* 1999; 60(3): 239-41.