

11218

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 CMN SIGLO XXI

**ANÁLISIS ETIOLÓGICO DE LA TROMBOFILIA EN
UNA POBLACIÓN MEXICANA MESTIZA.**
Causas de Trombofilia Primaria y Factores de Riesgo Asociados

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DR. ANGEL ALEJANDRO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ

ASESOR:

DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA



IMSS MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2006

2005

0348784



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.



DOCTORA
NORMA LETICIA JUÁREZ DÍAZ GONZÁLEZ
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



UMAE
HOSPITAL ESPECIALIDADES
C.M.N. SIGLO XXI

RECIBIDO
29 SEP 2005

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
JEFATURA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Agradecimientos

A Dios, por ser una fuente inagotable de consuelo y el origen del aliento que me impulsa a seguir adelante.

A mis padres, los dos seres más importantes en mi vida y a quienes debo todo mi ser.

A la Dra. Laura Guitérrez Alamillo, mi maestra, quien cariñosamente compartió conmigo sus conocimientos y quien me contagio el gusto por el estudio de la coagulación.

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del Problema	6
Hipótesis	6
Objetivos	7
Material, Pacientes y Método	7
Procedimiento	9
Definición de las Variables	10
Análisis Estadístico	11
Consideraciones Éticas	11
Recursos para el Estudio	11
Resultados	13
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	28

Fernández A, Meillón L, Gutiérrez L, Talavera J, Montiel G. ANALISIS ETIOLÓGICO DE LA TROMBOFILIA EN UNA POBLACIÓN MEXICANA MESTIZA. Causas de Trombofilia Primaria y Factores de Riesgo Asociados

Introducción

La incidencia anual de trombosis venosa es de aproximadamente 1 a 3 casos por 1000 habitantes por año. Sus principales manifestaciones son la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar. Las trombosis también pueden ocurrir en otros sitios como son las extremidades superiores, hígado, senos venosos cerebrales, retina y el mesenterio, sin embargo estas localizaciones son raras. Las complicaciones más graves de las trombosis son el síndrome posflebítico el cual ocurre en el 20% de los pacientes y la muerte súbita por embolismo pulmonar ocurriendo en 1-2% de los casos. Son factores de riesgo para el desarrollo de trombosis la edad, la presencia de cáncer, cirugía y trauma, la inmovilización, el uso de anticonceptivos orales el embarazo y el puerperio y el tabaquismo, además de la coexistencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial. Los padecimientos trombofílicos más frecuentes en otras poblaciones diferentes a la nuestra son: la resistencia a la Proteína C activada por la mutación de Leiden, la deficiencia de anticoagulantes naturales (Proteína C, Proteína S y antitrombina), la mutación en el gen de la protrombina 20210, hiperhomocistinemia, la hiperactividad de factores de coagulación y la deficiencia del factor XII.

Sin embargo y pese a estas consideraciones no se han realizado estudios con una muestra significativa en nuestra población en los cuales se describan la etiología del fenómeno trombofílico.

Material, Pacientes y Métodos

Diseño del Estudio: este será un estudio retrospectivo de casos en el cual se analizarán los principales factores de riesgo asociados así como las patologías congénitas y adquiridas para el desarrollo del fenómeno trombofílico.

Los factores de riesgo asociados para trombosis se determinarán a través de una encuesta en la cual el médico consultor anotará de forma breve pero concisa, cuales son las condiciones clínicas que en conjunto pueden precipitar y/o agravar la trombofilia.

Las patologías trombofílicas se determinarán a través de un perfil de trombofilia. El cual consiste en una serie de pruebas coagulométricas en el cual se buscan las principales causas adquiridas y congénitas de trombosis. Criterios de Inclusión: se incluirán en el estudio todo paciente entre 17 y 80 años que haya presentado al menos un episodio de trombosis arterial o venosa y que cuenten con una encuesta de factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombosis y en perfil de trombofilia completo. Criterios de Exclusión: Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que acudieron a realizarse el perfil de trombofilia bajo efecto de anticoagulantes orales o bien aquellos que tenían una causa obvia y/o conocida de trombosis (catéter intravenoso, obstrucción mecánica de un vaso, etc.).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 420 pacientes, de los cuales la edad promedio fue de 40.98 años con una desviación estándar de 13.19. Las áreas anatómicas afectadas incluyeron: Trombosis venosa cerebral 32 casos (7.6%), infarto cerebral 137 casos (32.6%), cardiopatías isquémica 12 casos (2.9%), embolia pulmonar 43 casos (10.2%), infarto venoso intestinal 18 casos (4.3%), trombosis venosa profunda 137 casos (32.6%), trombosis arterial de alguna extremidad 14 casos (3.3%), trombosis de la vena porta 13 casos (3.1%) y la trombosis de la vasculatura retiniana 14 casos (3.3%). Los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis más frecuentemente encontrados fueron: la coexistencia de una enfermedad autoinmune preferentemente de tipo inflamatoria (7.1 %), diabetes mellitus (6.5 %), hipertensión arterial (17.6 %) y el tabaquismo (17.8 %). Los padecimientos trombofílicos más frecuentes fueron de origen congénito, la Resistencia a la Proteína C activada (8.28 %) debido a la mutación de Leiden y de causa adquirida el Síndrome Antifosfolípidos (9.0 %). De etiología mixta, las más frecuentemente encontrada fue la hiperactividad del factor VIII (26.4 %) y la hiperfibrinogenemia (25.5 %).

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombosis y los padecimientos trombofílicos en la población mexicana guardan una gran semejanza a las alteraciones descritas para otras poblaciones.

ANÁLISIS ETIOLÓGICO DE LA TROMBOFILIA EN UNA POBLACIÓN MEXICANA MESTIZA.

Causas de Trombofilia Primaria y Factores de Riesgo Asociados

Antecedentes

La incidencia anual de trombosis venosa es de aproximadamente 1 a 3 casos por 1000 habitantes por año (1,2). Sus principales manifestaciones son la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar. Las trombosis también pueden ocurrir en otros sitios como son las extremidades superiores, hígado, senos venosos cerebrales, retina y el mesenterio, sin embargo estas localizaciones son raras. Las complicaciones más graves de las trombosis son el síndrome posflebítico el cual ocurre en el 20% de los pacientes (3) y la muerte súbita por embolismo pulmonar ocurriendo en 1-2% de los casos (2).

La incidencia de trombosis es dependiente de la edad de tal forma que es extremadamente rara en la infancia (1 en 100,000 niños por año) y se eleva a cerca de 1% por año en mayores de 60 años (4,5).

Factores de Riesgo para Trombosis Venosa

El ambiente y/o los factores de riesgo para trombosis han sido identificados desde hace mucho tiempo e incluyen inmovilización, cirugía, trauma, uso de aparatos de yeso, embarazo, puerperio, presencia de anticoagulante lúpico, cáncer y hormonas femeninas (6,7).

La trombofilia familiar fue descrita cerca de 1900 cuando familias con muchos eventos de trombosis sugirieron hipercoagulabilidad familiar. Los factores de riesgo fueron descritos cerca de 1965 cuando Egeberg describió la primera familia con una causa heredada de trombofilia causada por deficiencia de antitrombina (8). En 1980, la deficiencia de proteína C y proteína S fueron descritas en trombofilia familiar (9,10).

Causas Adquiridas y Ambientales de Trombosis

Edad

La edad es uno de los principales factores de riesgo para trombosis ya que la gente anciana tiene 1000 veces mayores probabilidades de sufrir este padecimiento comparado con los niños (4). La causa de esto muy probablemente radica en una combinación de otros factores: disminución de la movilidad, disminución del tono muscular, aumento de la comorbilidad, adquisición de otros factores de riesgo y el estado general de los vasos sanguíneos.

Cáncer

La trombosis ocurre frecuentemente en pacientes con cáncer (11). El efecto trombogénico del cáncer puede resultar de la combinación de varios factores: producción de procoagulantes de origen tumoral, compresión mecánica de vasos adyacentes al tumor, reducción de la movilidad, disminución en la ingesta de vitaminas como los folatos, cirugía, tratamiento quimioterápico (tamoxifeno), presencia de catéteres intravenosos, etc. (12,13,14,15). La prevalencia de cáncer entre los pacientes con trombosis oscila entre 3 y 18%. En un estudio Suizo, 19% de pacientes con trombosis tenían un cáncer al momento del diagnóstico, y el cáncer fue diagnosticado en el año posterior a la trombosis en un 5% adicional (16).

Cirugía y Trauma

Sin tromboprofilaxis, la cirugía podría ser la causa de trombosis en 50% de los casos dependiendo del tipo de cirugía (17,18). En la cirugía ortopédica de cadera y rodilla, el riesgo de trombosis alcanza 30% a 50%. El riesgo es igual de elevado en cirugía abdominal, ginecológica y urológica (en particular la prostatectomía radical) (19). El trauma también es una causa importante de trombosis ocurriendo en 50 a 60% de los pacientes con trauma de cabeza, lesión espinal, fractura pélvica, femoral o tibial (20).

Anticonceptivos Orales

Muchos reportes han mostrado que los anticonceptivos, inclusive en bajas dosis, incrementan el riesgo de trombosis 4 veces. Se ha propuesto el aumento en la actividad de varios factores de coagulación y la disminución en la actividad de anticoagulantes naturales (21).

Inmovilización

La trombosis puede ocurrir en muchas circunstancias las cuales se encuentran relacionadas a inmovilización como son la parálisis, reposo prolongado, uso de aparatos de yeso y viajes prolongados (22).

Anticuerpos Antifosfolípidos

El riesgo de trombosis se encuentra incrementado en pacientes con SAF. Esto aplica a aquellos casos asociados a LES o aquellos que han sido identificados como primarios. La presentación clínica y el riesgo de trombosis varían ampliamente entre los pacientes (23).

Embarazo y Puerperio

Aproximadamente 1 de cada 2000 mujeres desarrollarán trombosis durante el embarazo. Este riesgo es de aproximadamente 10 veces con respecto a mujeres no embarazadas de la misma edad. Este riesgo se incrementa en el puerperio. Sin embargo, el riesgo aumento 10 veces con respecto a la población sana (24).

Causas Heredadas de Trombofilia

Factor V Leiden

Entre personas caucásicas, el factor V de Leiden (factor V R506Q) es la más común de las alteraciones genéticas que predispone a la trombosis, con una prevalencia global de portadores de alrededor de 5% (25). Sin embargo la prevalencia varía ampliamente entre las diferentes regiones, por ejemplo, en el sur de Suiza es cercano al 15%. El factor V de Leiden se encuentra en 20% de pacientes no seleccionados y alcanza en 50% de pacientes seleccionados con trombosis venosa

profunda (historia familiar de trombosis en familiares de primer grado y primer evento de trombosis antes de los 50 años). El factor V de Leiden incrementa el riesgo de trombosis en 5 a 8 veces en heterocigotos y 50 a 80 veces en homocigotos (26).

Deficiencia de Anticoagulantes Naturales

La deficiencia de antitrombina, proteína C y su cofactor la proteínas S fueron las primeras causas genéticas descritas de trombosis venosa. Estas 3 son raras y son encontradas en menos de 1% de la población. Aún entre pacientes con trombosis, solo un porcentaje pequeño es portador de estas alteraciones. Generalmente, estas deficiencias parecen incrementar el riesgo de trombosis en 10 veces sobre todo en heterocigotos. La deficiencia de antitrombina, para algunos clínicos, es mas trombogénica que la deficiencia de proteína C y S (27).

Protrombina 20210A

Esta mutación de la protrombina en la región 20210 (G por A) se encuentra en aproximadamente 3% de los caucásicos. Nuevamente las variaciones en la prevalencia según la región oscilan entre 1% y 6%. Entre los pacientes con TVP incluidos en el estudio de Trombofilia de Leiden, esta mutación se presenta en el 6%. Incrementa el riesgo de trombosis 3 veces. El mecanismo parece ser el aumento en los niveles séricos de protrombina (28).

Metilentetrahidrofolato Reductasa

Una variante del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa, la cual juega un papel importante en el metabolismo de la homocisteína, ha sido asociada con un leve aumento en los niveles séricos de homocisteína. La variante es común (10% de la población en general es heterocigoto para la mutación) pero la elevación de los niveles séricos de la homocisteína es raro. La hiperhomocistinemia aumenta a no más de 16% el riesgo de trombosis (29).

Niveles Elevados de Factores de Coagulación

Los niveles elevados de protrombina (II), factor VIII, factor IX y factor XI así como el inhibidor de fibrinolisis activado por trombina (TAFI) están relacionados con un elevado riesgo de trombosis (30).

Planteamiento del Problema

Sin embargo y pese a todas estas consideraciones, hasta el momento no hay un estudio grande y fidedigno que describa cuales son las principales causas de trombosis venosa y arterial en México. Por tal motivo surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo, adquiridos y congénitos, para el desarrollo de trombosis arterial y venosa en pacientes mexicanos?

El encontrar la prevalencia de las distintas causas de trombofilia en nuestra población tendrá gran impacto en el tratamiento de los episodios trombóticos, ya que cada una de ellas se encuentra clasificada dentro de algún tipo de riesgo para el fenómeno de retrombosis (alto, intermedio o bajo riesgo de trombosis).

De esta forma, las patologías de alto riesgo de retrombosis deberán recibir tratamiento antitrombótico indefinido. En el lado contrario, los pacientes con patologías de bajo riesgo trombótico podrán beneficiarse de un tratamiento corto y en lo futuro podrán suspender la anticoagulación. Los pacientes con patologías de riesgo intermedio deberán ser valorados cuidadosamente y reconocer cuales son los factores de riesgo que los llevaron a presentar el fenómeno trombótico, ya que al eliminar estos factores de riesgo asociados podrían ser candidatos a suspender la anticoagulación.

Hipótesis

Observando las características de la población mexicana y tomando en cuenta que la gran mayoría de esta está constituida por gente mestiza, creemos que las causas de trombofilia son parecidas a las reportadas en la literatura mundial. Es decir, creemos que entre las principales causas de trombofilia congénita está la resistencia a la Proteína C activada y la hiperactividad de factores de coagulación y que la principal causa de trombofilia adquirida es la presencia del Síndrome Antifosfolípido.

Objetivos

Primarios.-

1.- Conocer cuales son los padecimientos trombofílicos más frecuentes que afectan a esta población.

Secundarios.-

1.- Determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombosis en los adultos mexicanos

2.- Conocer cual es la frecuencia de los fenómenos trombóticos por área anatómica.

3.- Conocer la prevalencia de alteraciones trombofílicas combinadas en un mismo individuo.

Material, Pacientes y Métodos

Diseño del Estudio: este será un estudio retrospectivo de casos en el cual se analizarán los principales factores de riesgo asociados así como las patologías congénitas y adquiridas para el desarrollo del fenómeno trombótico.

Los factores de riesgo asociados para trombosis se determinarán a través de una encuesta en la cual el médico consultor anotará de forma breve pero concisa, cuales son las condiciones clínicas que en conjunto pueden precipitar y/o agravar la trombofilia (ver página 8).

Las patologías trombofílicas se determinarán a través de un perfil de trombofilia. Este no es otra cosa mas que una serie de pruebas coagulométricas en el cual se buscan las principales causas adquiridas y congénitas de trombosis.

Universo de Trabajo: se analizarán todos los expedientes de los pacientes captados en el Laboratorio de Coagulación Especial del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional y se escogerán solamente el de aquellos pacientes que tengan la encuesta de factores de riesgo y un perfil de trombofilia completo.

SOLICITUD DE ESTUDIO ESPECIALES PARA INVESTIGACION DE TROMBOFILIA
LAB DE COAGULACIÓN ESPECIAL UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

Apellidos _____ Nombre(s) _____

Afiliación _____ Externo _____ Interno (cama) _____

Edad _____ Sexo F _____ M _____ Tels _____ Servicio _____

Médico de Base y residente que Solicita _____

Fecha _____ Diagnóstico _____

Antecedentes Familiares de Trombosis Si _____ No _____ Venosa _____ Arterial _____

Abuelos _____ Padres _____ Hermanos _____ Tíos _____ Primos _____

Edades en las que ocurrieron las Trombosis _____

Antecedentes Personales de Trombosis Si _____ No _____

Tipo, Sitio y Fecha de Trombosis _____

Método Diagnóstico de la Trombosis: Flebografía _____ Ultrasonido _____ TAC _____

Resonancia _____ Medicina Nuclear _____ Solo clínico _____ Otros _____

Resultados anormales de Pruebas de Coagulación o Trombofilia Previos: _____

Tratamiento anticoagulante actual _____

Otros tratamientos actuales _____

Ingiere vitaminas Si _____ No _____ ¿Cuáles? _____

Anticonceptivos u Otras Hormonas Si _____ No _____ ¿Cuáles? _____

Antecedente de Abortos Espontáneos Si _____ No _____ # _____ Etapa del Embarazo _____

Fecha de última Regla _____ Enf. Autoinmunes Si _____ No _____ ¿Cuál? _____

Obesidad Si _____ No _____ Hipertensión Si _____ No _____ Se ignora _____

Várices Si _____ No _____ Diabetes Mellitus Si _____ No _____ Se ignora _____

Postoperatorio Si _____ No _____ Tabaquismo Si _____ No _____

Relación al embarazo Si _____ No _____ Mieloproliferativo Si _____ No _____

Cáncer Si _____ No _____ ¿Cuál? _____

Síndrome Nefrítico Si _____ No _____ Enfermedad Inflamatoria Intestinal Si _____ No _____

Inmovilización Si _____ No _____ Tiempo _____

Otros _____

Selección de la Muestra

Tamaño de la Muestra: Se encontraron 994 expedientes en el laboratorio de coagulación especial captados entre el año de 2000 y 2004 de los cuales únicamente 420 pacientes correspondieron a pacientes que acudieron para estudio de trombofilia.

Criterios de Inclusión: se incluirán en el estudio todo paciente entre 17 y 80 años que haya presentado al menos un episodio de trombosis arterial o venosa y que cuenten con una encuesta de factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombosis y en perfil de trombofilia completo.

Criterio de No Inclusión: no se incluyeron en el estudio pacientes con historia de trombosis con menos de 6 meses de haber presentado el fenómeno o bien pacientes embarazadas, ya que en ambas situaciones, el perfil de trombofilia puede presentarse alterado.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que acudieron a realizarse el perfil de trombofilia bajo efecto de anticoagulantes orales o bien aquellos que tenían una causa obvia y/o conocida de trombosis (catéter intravenoso, obstrucción mecánica de un vaso, etc.).

Procedimiento

Acudiremos directamente al laboratorio de Coagulación Especial del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS ya que aquí se encuentran registrados todos los pacientes con padecimientos hemorrágicos o trombóticos estudiados por el Servicio de Hematología del mismo hospital.

Se revisarán uno a uno todos los expedientes archivados y se escogerán solamente aquellos que cuenten con una hoja de pesquisa en la cual se detallen cuales son los factores de riesgo asociados que tiene cada paciente y que contenga un perfil de trombofilia completo en el cual se busca las principales causas de trombofilia adquiridas y congénitas.

Todos los pacientes que ingresarán al estudio fueron previamente interrogados y explorados por un médico hematólogo o un médico internista con la finalidad de identificar los factores de riesgo asociados para el desarrollo de trombosis.

Definición de las Variables

Aborto Espontáneo.- es la interrupción no provocada del embarazo antes de que el feto sea viable.

Trombosis relacionada al embarazo.- todo aquel fenómeno de oclusión vascular que sucede durante la gestación o en el periodo del puerperio (el periodo más peligroso es 7 días posterior a la resolución de la gestación).

Periodo postoperatorio.- Se designa al periodo de aproximadamente 30 días posteriores a una intervención quirúrgica.

Cáncer.- masa anormal de tejido de crecimiento excesivo que persiste aún cuando desaparezca el estímulo que lo originó.

Síndrome Nefrótico.- padecimiento renal caracterizada por la pérdida de mas de 3 gr. de proteínas en 24 hrs. a través de la orina.

Inmovilización.- postración en la cama. Incapacidad para la ambulación de forma espontánea.

Hiperfibrinogenemia.- elevación en la cifra del fibrinógeno sérico por arriba de los 400 mg/dl.

Síndrome Antifosfolípido.- Estado trombofílico adquirido caracterizado por trombosis arteriales y/o venosas, pérdida fecal recurrente y trombocitopenia (entre otras) junto a la presencia de anticuerpos anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico.

Resistencia a la Proteína C activada (RPCa).- padecimiento trombofílico heredado caracterizado por una factor V anormal el cual responde mas lentamente a la inactivación por parte de la proteína C.

Deficiencia de Proteína C.- estado trombofílico heredado caracterizado por trombosis venosas en donde los niveles séricos de Proteína C se encuentran por debajo de 55 % de actividad.

Deficiencia de Proteína S.- estado trombofílico heredado caracterizado por trombosis venosas en donde los niveles séricos de Proteína S se encuentran por debajo de 55 % de actividad.

Deficiencia de Antitrombina.- estado trombofílico heredado caracterizado por trombosis venosas en donde los niveles séricos de Antitrombina se encuentran por debajo de 40 % de actividad.

Hiperactividad de Factores de Coagulación.- estados trombofílicos heredados o adquiridos en los cuales el porcentaje de actividad del factor involucrado se encuentra persistentemente por arriba de 150 % de actividad.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de este estudio consiste en describir la proporción de factores de riesgo positivos que favorecen y/o predicen el fenómeno trombotico. Por otra parte se describirá la proporción de las áreas anatómicas más frecuentemente involucradas y la prevalencia de los padecimientos trombofílicos más constantes en nuestro medio.

Consideraciones Éticas

Dado que es un estudio retrospectivo y observacional, no hay impacto ético sobre la evolución de los pacientes, ya que el estudio solo trata de identificar situaciones de riesgo para el desarrollo de fenómenos tromboticos. Por tal motivo a ningún paciente se le solicitó consentimiento informado.

Recursos para el Estudio

Recursos Humanos: en este estudio participarán como encuestadores todos los médicos adscritos al Servicio de Hematología (en estos se incluyen los médicos adscritos al servicio y los residentes tanto de hematología como los residentes de medicina interna que se encuentran en su rotación mensual por el servicio). También participarán como efectores del perfil de trombofilia, los químicos farmacobiólogos adscritos al Laboratorio de Coagulación Especial del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS.

Recursos Materiales: Solo se requerirá para la realización del estudio el análisis de los expedientes archivados en el Laboratorio de Coagulación Especial del HE CMN SXXI, IMSS.

Recursos Financieros: no se requieren un financiamiento especial para la realización del estudio.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 420 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 40.98 años con una desviación estándar de 13.19. Cabe mencionar que el grupo etario mas numeroso presentó una edad entre 31 y 45 años (39.5%) (ver figura 1). De los 420 pacientes, 37.6% (159) correspondieron al sexo masculino y 62.4% (262) al sexo femenino. Solo 124 pacientes (29.5%) tuvieron antecedentes familiares de trombosis.

Las áreas anatómicas afectadas incluyeron: Trombosis venosa cerebral 32 casos (7.6%), infarto cerebral 137 casos (32.6%), cardiopatías isquémica 12 casos (2.9%), embolia pulmonar 43 casos (10.2%), infarto venoso intestinal 18 casos (4.3%), trombosis venosa profunda 137 casos (32.6%), trombosis arterial de alguna extremidad 14 casos (3.3%), trombosis de la vena porta 13 casos (3.1%) y la trombosis de la vasculatura retiniana 14 casos (3.3%) (ver figura 2). Cabe aclarar que de los 13 casos de trombosis portal, 11 casos (84.6 %) eran portadores de cirrosis hepática.

Las condiciones clínicas asociadas al desarrollo de trombosis mas frecuentemente encontrados fueron: tabaquismo, presente en 77 pacientes (18.3 %). La hipertensión arterial sistémica se demostró en 74 pacientes (17.6 %). El fenómeno trombótico se encontró en 30 pacientes (7.1%) asociados a una enfermedad autoinmune de los cuales 22 casos presentaron lupus eritematoso sistémico, 3 casos de artritis reumatoidea, 2 casos de glomerulonefritis (de etiología no determinada), 1 caso de anemia hemolítica autoinmune, 1 caso de esclerosis múltiple y 1 caso de *miastenia gravis*. La diabetes mellitus se encontró en 27 pacientes (6.4%). 14 pacientes (5.4 %) presentaron trombosis relacionadas al embarazo y 11 casos (2.6 %) tenían el antecedente de inmovilización prolongada. Por último, 7 casos (1.7 %) se relacionaron al estado postoperatorio, 7 casos (1.7 %) eran portadores de síndrome nefrótico y 7 pacientes (1.7 %) tenían historia de cáncer: 2 pacientes presentaron cáncer mucopapilar de tiroides, 1 caso de cáncer de próstata, 1 caso de cáncer de mama, 1 paciente era portador de policitemia rubra vera, 1 paciente tuvo melanoma maligno y 1 caso de cáncer cervicouterino. Es interesante conocer que de las 262 mujeres encuestadas, 67 pacientes (25.6 % del total de las mujeres) tenían historia de pérdidas fetales. (ver tabla 1).

Atendiendo a los padecimientos trombofílicos (ver tabla 2) se encontraron los siguientes resultados: la hiperfibrinogenemia se demostró en 107 casos (25.5%), el síndrome antifosfolípido se encontró en 38 casos (9.0%). El fenotipo por laboratorio para la Resistencia a la Proteína C activada se encontró en 53 pacientes (12.6%) sin embargo, se excluyeron a aquellos pacientes que tenían historia de anticoagulante lúpico (17 pacientes), de tal forma que la RPCa aislada se encontró en 36 pacientes (8.28%). De estos últimos se pudo demostrar la presencia de la mutación de Leiden en 21 casos, la mutación de Hong Kong en 1 caso y en el resto no se encontró alguna mutación conocida (ver figura 3). En cuanto a la deficiencia de anticoagulantes naturales, 15 pacientes (3.6%) presentaron deficiencia de Proteína C, 13 pacientes (3.1%) deficiencia de Proteína S y solo se encontró un caso (0.2%) de deficiencia de Antitrombina. La hiperactividad del factor VIII se encontró en 111 pacientes (26.4%), la hiperactividad del factor IX en 40 pacientes (9.5%) y la hiperactividad del factor X en 17 casos (4.0%). La hipoactividad del factor XII sólo se pudo comprobar en 17 pacientes (4.0%) (ver tabla 4). Como ya se comentó, de los 13 pacientes con trombosis de la vena porta 11 pacientes tenían historia de cirrosis hepática y de estos, 3 pacientes presentaron además hiperactividad del factor VIII, 3 pacientes tenían deficiencia de proteína C, 1 paciente mostró fenotipo de RPCa Leiden negativo y 2 pacientes presentaron hiperfibrinogenemia.

Por último se decidió analizar que pacientes presentaban más de una alteración por laboratorio con la finalidad de reconocer pacientes de alto riesgo trombofílico. Se encontró que de los 15 pacientes con deficiencia de Proteína C, 4 pacientes presentaron concomitantemente hiperfibrinogenemia, 8 pacientes presentaron hiperactividad del factor VIII y sólo 3 pacientes tenían deficiencia de Proteína C aislada (ver figura 5). Con respecto a la deficiencia de Proteína S, ningún paciente presentó la deficiencia en forma aislada ya que de los 13 casos reportados, 6 presentaron hiperfibrinogenemia, 4 hiperactividad del factor VIII y 3 pacientes presentaron concomitantemente anticoagulante lúpico (ver figura 6). Con respecto a los pacientes con RPCa, de los 36 pacientes confirmados 11 casos tenían hiperactividad del factor VIII y otros 11 casos mostraron hiperfibrinogenemia (ver figura 7). Así mismo de los 38 casos de síndrome antifosfolípido, 7 pacientes mostraron persistentemente hiperactividad del factor VIII y 10 pacientes más tenían niveles elevados de fibrinógeno (ver figura 8).

Figura 1.- Distribución por grupos de edad

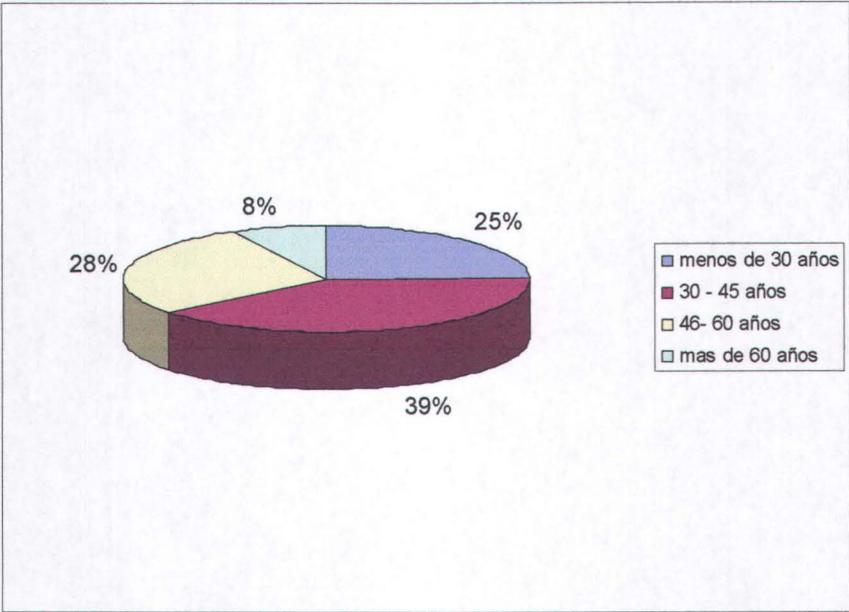


Figura 2.- Distribución de casos por región anatómica

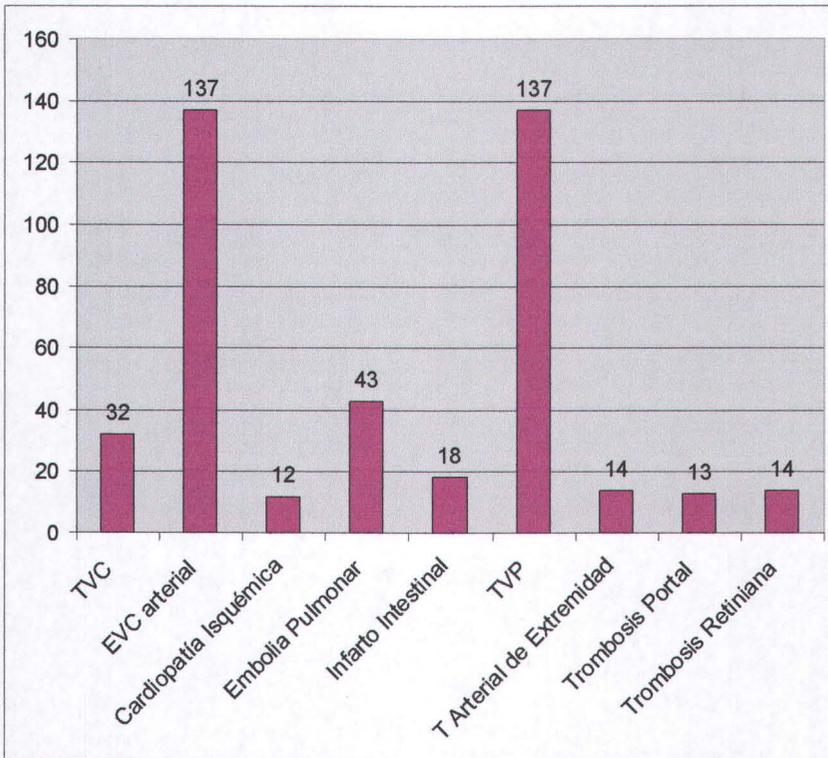


Tabla 1.- Condiciones Clínicas que favorecieron el Desarrollo de Trombosis

Tabaquismo	77 (18.3 %)
Hipertensión Arterial Sistémica	74 (17.6 %)
Enfermedad Autoinmune	30 (7.1 %)
Diabetes Mellitus	27 (6.4 %)
Relacionados al Embarazo (Solo aplica en mujeres)	14 (5.4 %)
Inmovilización	11 (2.6 %)
Posoperatorio	07 (1.7 %)
Cáncer	07 (1.7 %)
Síndrome Nefrótico	07 (1.7 %)

Tabla 2.- Padecimientos Trombofílicos Primarios

Hiperfibrinogenemia	107 (25.5 %)
Síndrome Antifosfolípido	38 (9.0 %)
Resistencia a Proteína C activada	36 (8.28 %)
Deficiencia de Proteína C	15 (3.6 %)
Deficiencia de Proteína S	13 (3.1 %)
Deficiencia de Antitrombina	1 (0.2 %)
Hiperactividad del Factor VIII	11 (26.4 %)
Hipoactividad del Factor XII	17 (4.0 %)

Figura 3.- Resistencia a la Proteína C activada

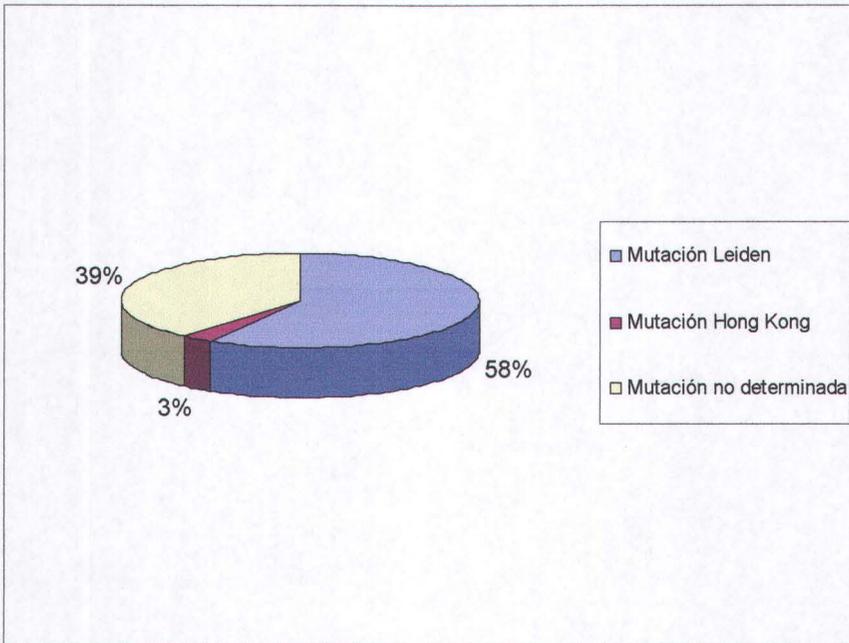
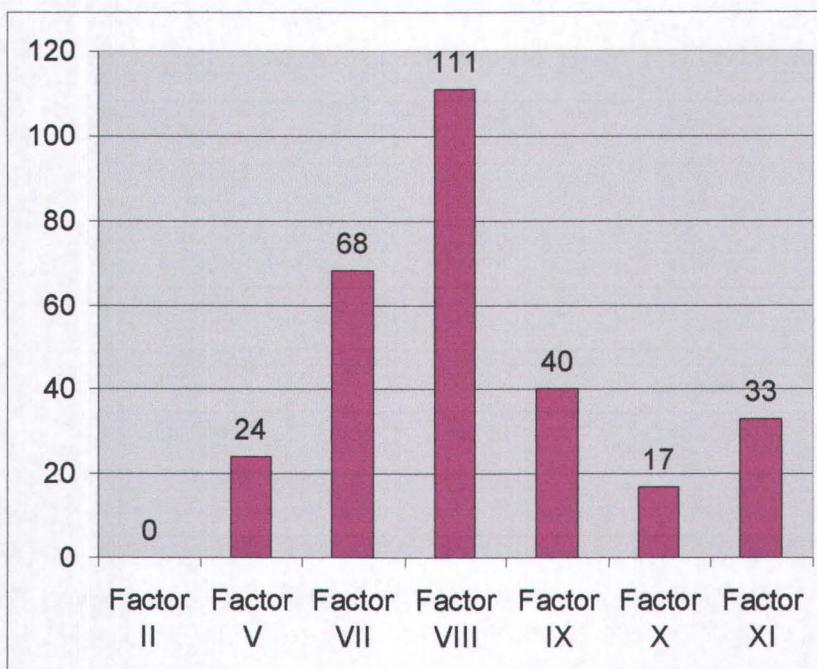


Figura 4.- Hiperactividad Persistente de Factores de Coagulación



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Figura 5.- Coexistencia de Deficiencia de Proteína C con otros Padecimientos Trombofilicos

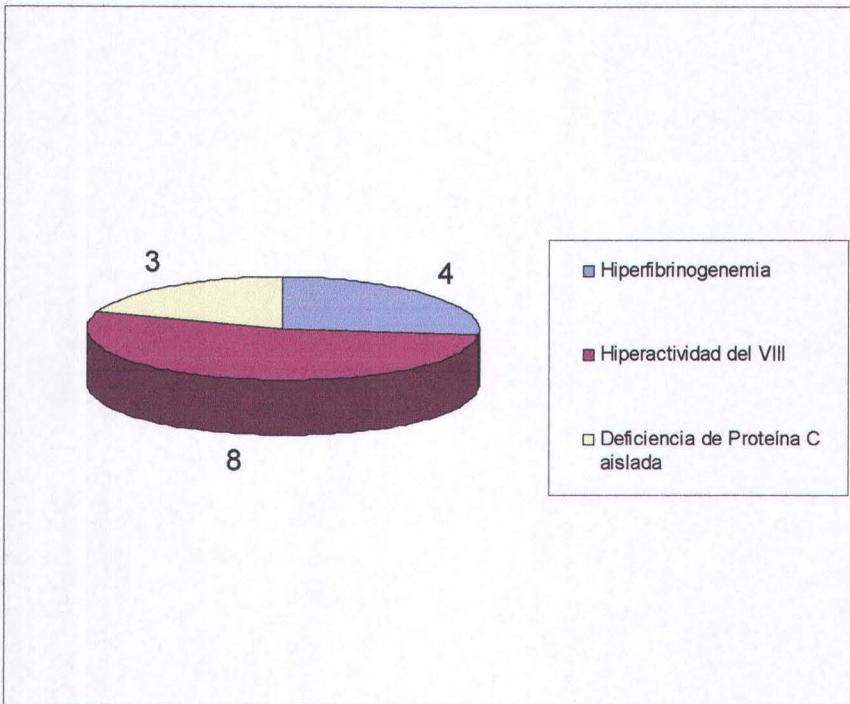


Figura 6.- Coexistencia de Deficiencia de Proteína S con otros Padecimientos Trombofílicos

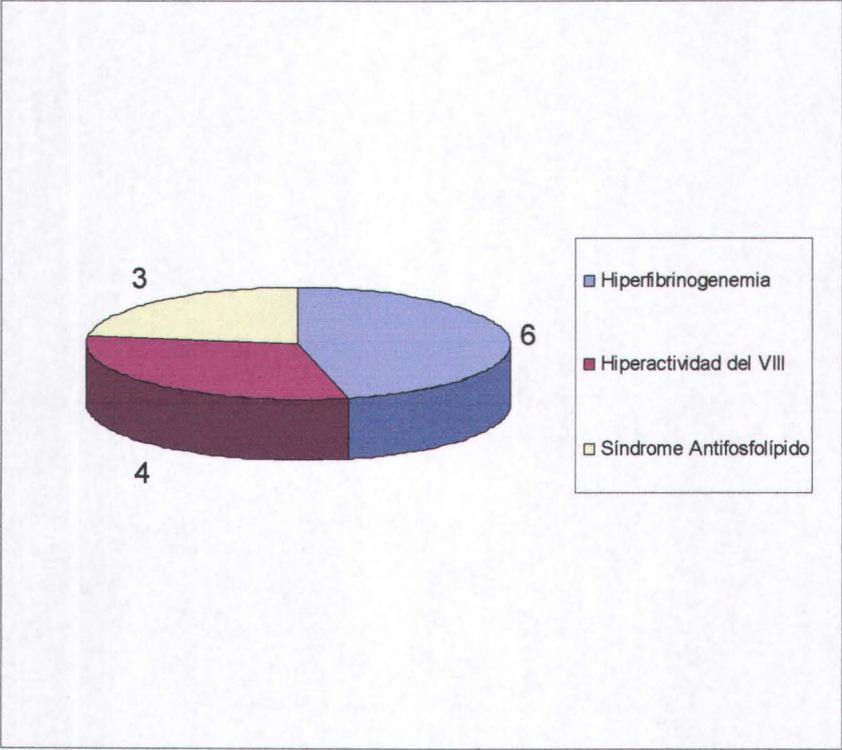


Figura 7.- Coexistencia de Resistencia a la Proteína C activada con otros Padecimientos Trombofílicos

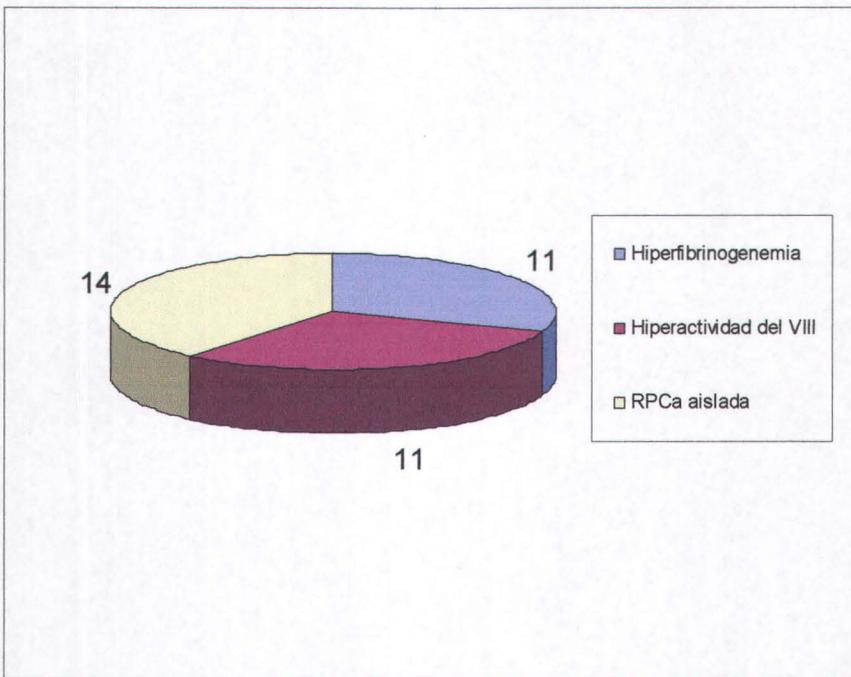
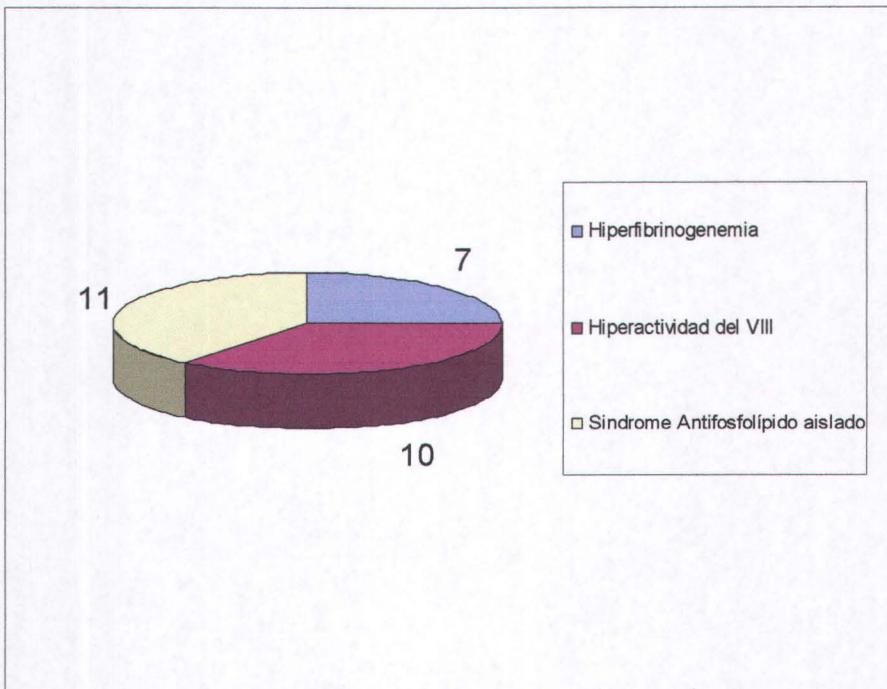


Figura 7.- Coexistencia del Síndrome Antifosfolípidos con otros padecimientos Trombofílicos



Discusión

El objetivo primario de este estudio fue descubrir los padecimientos trombofilicos mas frecuentes en la población mexicana y de forma secundaria conocer cuales son los principales factores de riesgo para el desarrollo de trombosis. Con respecto al primer apartado (factores de riesgo) hemos encontrado que los resultados de nuestro estudio fueron similares a los previamente publicados en otras poblaciones con algunas diferencias: es bien conocido que de los factores de riesgo para el desarrollo del fenómeno trombótico la edad, con mucho, es el mas importante (30) ya que la población de la tercera edad tiene un incidencia de trombosis significativamente mayor que los niños. En nuestro estudio el grupo de personas de más de 60 años fue el menos numeroso. La razón de esta diferencia significativa muy probablemente radica en que también este grupo etario es el menos numeroso dentro del universo de trabajo de la institución donde se realizó el proyecto y que el criterio de referencia para el envío para el estudio de trombofilia selecciona a los pacientes más jóvenes con trombosis. Con respecto al género, no hay un consenso aprobado sobre cual es el sexo mas frecuentemente afectado; al parecer, la trombosis es mas frecuente en la mujer durante la edad fértil mientras que es mas frecuente en el hombre en edad senecta (31). Dado que el grupo de edad más numeroso en nuestro estudio correspondió a adultos jóvenes, el sexo femenino tuvo un claro predominio sobre el sexo masculino. Los factores de riesgo para trombosis mas frecuentemente involucrados fueron en tabaquismo encontrado en 18.3 % de los pacientes, la hipertensión arterial sistémica en 17.6%, la coexistencia de enfermedades autoinmunes en 7 % (y de ellas las mas frecuente en lupus eritematoso sistémico) y la diabetes mellitus en 6.4 % .

Con respecto a los padecimientos trombofilicos es importante dividir a éstos en los padecimientos heredados y los padecimientos adquiridos. Con respecto los primeros, se ha descrito en innumerables revisiones que la causas mas frecuentes de trombofilia heredable es la Resistencia a la Proteína C activada debido a la mutación de Leiden (habitualmente encontrada en estado heterocigoto). Este defecto se encuentra en aproximadamente 2-7 % de casos no seleccionados (32). En nuestro estudio se demostró esta alteración en un porcentaje muy similar. Sin embargo está descrito que de de esta alteración, la mutación de Leiden explicaría en 95 % de los casos. Nosotros encontramos un evento que se describe cada vez con más frecuencia y es el hecho de encontrar Resistencia a la Proteína C activada Leiden negativa. Esto bien puede explicarse por la presencia de mutaciones puntuales aún no descritas, por la presencia de anticoagulante lúpico o por

hiperactividad del factor VIII. Como se anota previamente, la presencia de anticoagulante lúpico fue un criterio para excluir la búsqueda de la mutación de Leiden

Las deficiencias de anticoagulantes naturales (Proteína C, Proteína S y Antitrombina) explican, en lo general, el 6 % de los eventos de trombosis en pacientes no seleccionados (32). En nuestro estudio los porcentajes encontrados fueron similares a los reportados en la literatura.

La deficiencia de factor XII (la cual disminuye el proceso de fibrinólisis) se ha encontrado en al menos 12 % de pacientes con historia de trombosis arterial y venosa recurrente (33). Esta deficiencia muy probablemente se encuentra influenciada por la distribución racial del defecto. En nuestro estudio, esta alteración solo se encontró en el 4.0 % de los casos.

Con respecto a las trombofilias adquiridas hemos encontrado al igual que en otros estudios, que en la población general no seleccionada la trombosis es originada de forma más frecuente por el síndrome antifosfolípido. Cabe aclarar que para definir este último se emplearon los criterios convencionales de Sapporo (el evento de trombosis y la presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o la presencia de anticoagulante lúpico).

Ha de llamar la atención que las alteraciones por laboratorio más frecuentemente encontradas en la muestra (420 pacientes) fue la hiperfibrinogenemia y la hiperactividad del factor VIII persistentes. La primera aún no ha sido clasificada como un padecimiento trombofílico primario y más bien es considerada con un factor de riesgo para presentar trombosis arterial, de localización preferentemente cardíaca. Y la segunda, ya esta plenamente demostrada como una causa de trombofilia. Sin embargo, aún no ha podido clasificarse como un trastorno heredado o bien adquirido. Muy probablemente estén involucrados ambos mecanismo por lo que algunos autores lo consideran como de origen mixto. La prevalencia de la hiperactividad del factor VIII en nuestra población ocurrió al igual que en otras poblaciones en una cuarta parte de la muestra (33).

Conclusiones

- 1.- El fenómeno trombótico predomina en el sexo femenino.

- 2.- Los territorios anatómicos mas frecuentemente afectados por el fenómeno trombótico son las venas profundas de las extremidades inferiores y el sistema arterial del sistema nervioso central.

- 3.- Las condiciones clínicas que con más frecuencia se asocian a la trombosis son la hipertensión arterial sistémica, la coexistencia de enfermedades autoinmunes (principalmente lupus eritematoso sistémico), el tabaquismo y la diabetes mellitus.

- 4.- De los padecimientos trombofilicos heredados, la Resistencia a la Proteína C activada debida a la mutación del factor Leiden es la causa mas frecuentemente demostrada en este estudio.

- 5.- La deficiencia de anticoagulantes naturales (Proteína C, Proteína S y Antitrombina) son causas poco frecuentes de trombosis.

- 6.- La deficiencia de Proteína S, con frecuencia se asocia a otros padecimientos o alteraciones que predisponen a la trombosis, y en el presente estudio no se encontró en forma aislada.

- 7.- La cirrosis hepática es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis portal.

- 8.- La trombofilia adquirida más frecuentemente demostrada en la población mexicana es el síndrome antifosfolípido, sin embargo, los hallazgos de laboratorio que mas frecuentemente se asociaron a la trombosis fue la hiperactividad del factor VIII y la hiperfibrinogenemia que pueden tener un origen mixto.

9.- Dado que la hiperactividad del factor VIII y la hiperfibrinogenemia tienen una alta prevalencia en nuestra población, es frecuente encontrar estas alteraciones relacionadas a otros padecimientos trombofílicos, lo cual aumenta el riesgo para desarrollar de eventos trombóticos.

Bibliografía

- 1.- Nordström M, Lindbald B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-160.
- 2.- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based prospective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
- 3.- Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compressive stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-762.
- 4.- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997;78:1-6.
- 5.- Virchow R, Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Germany: Staatsdruckerei; 1856.
- 6.- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Haematol* 1997;34:171-187.
- 7.- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch intern Med*. 2002;162:1245-1248.
- 8.- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 195;13:516-530.
- 9.- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. 1981;68:1370-1373.
- 10.- Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-1300.
- 11.- Trousseau A, Phlegmasia alba dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Vol.3 Paris, France : JB Ballière et fils ; 1865 :652-695.
- 12.- Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy. A review. *Sem Thromb Hemost*. 1992;18:353-369.
- 13.- Zurborn KH, Duscha H, Gram J, Bruhn HD. Investigations of coagulation system and fibrinolysis in patients with disseminated adenocarcinomas and non-Hodgkin lymphomas. *Oncology* 1990;47:376-380.
- 14.- Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *BR J Clin Pharmacol*, 1998;45:608-612.
- 15.- Weijl NI, Rutten MF, Zwiderman AH, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2000;18:2169-2178.
- 16.- Nordström M, Lindbald B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ*. 1994;308:891-894.
- 17.- Cohen SH, Ehrlich GE, Kaufman MS, cope C. Thrombophlebitis following knee surgery. *J bone Joint Surg*. 1973;55:106-111.
- 18.- Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J bone surg*. 1986;68:146-150.
- 19.- Mayo M, Halil T, Browse NL. The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Urol*. 1971;43:738-742.

- 20 Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331:1601-1606.
- 21.- Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991;133:32-37.
- 22.- Hommans J. Thrombosis of the leg veins due to prolonged sitting. *N Engl Med.* 1954;250:1481-49.
- 23.- Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1996;76:187-189.
- 24.- McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis.* 1997;78:1183-1188.
- 25.- Bertina RM, Koelman RPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
- 26.- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995;85:1504-1508.
- 27.- Koster T, Rosendaal FR, Briët E, et al. 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.
- 28.- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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.
- 29.- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-113.
- 30.- Heit J. Risk factors for venous thromboembolism *Clin Chest Med* 2003 24(1): 1-12}
- 31.- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93
- 32.- Perry S, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003;24(1):153-70.
- 33.- Halbmayer W-M, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. *Thromb Haemost* 1992;68:285-90.