



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**TROMBOFILIA PRIMARIA:
PREVALENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

H E M A T O L O G I A

PRESENTA:

DRA. ANGÉLICA ROMO JIMÉNEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO,

DR EN C. CESAR ZAVALA HERNANDEZ.



México, DF. Julio, 2009.



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.

TITULO DE TESIS

TROMBOFILIA PRIMARIA:

PREVALENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA. ANGELICA ROMO JIMENEZ

AUTOR

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO

ASESOR DE TESIS

DR. EN C. CESAR ZAVALA HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS

DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JUAN COLLAZO JALOMA

JEFE SEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

DEDICATORIA

A MIS PADRES: Por su apoyo, comprensión y gran Amor. Gracias por estar siempre conmigo y hacer de mi una gran persona. Lo quiero mucho.

A MIS HERMANOS: Adrian, Alejandra, Alberto (Beto) por su Cariño, apoyo y su confianza hacia mi. Los quiero.

A MIS AMIGOS: Becky, Victor y Valentina, Margarita y Toño; por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas y hacer de mis tiempos libres una gran distracción.

A mis Padres:

"Enseñarás a volar,
pero no volarán tu vuelo.

Enseñarás a soñar,
pero no soñarán tu sueño.

Enseñarás a vivir,
pero no vivirán tu vida.

Sin embargo...
en cada vuelo,
en cada vida,
en cada sueño,
perdurará siempre la huella
del camino enseñado."

GRACIAS LOS QUEIRO MUCHO.

AGRADECIMIENTOS

A MIS DOCTORES Y GRANDES MAESTROS:

Dr. Mario Gutiérrez: Gracias, por su gran apoyo y hacer del servicio de Hematología una gran Familia.

Dr. Juan Collazo: Gracias por su paciencia y dedicación, por su enseñanza y gran entrega al servicio de hematología.

Dr. Martinez Murillo: Gracias, por su confianza, apoyo, enseñanza, por ser más que un maestro, un gran amigo.

Dr. Efreem Montaña: Gracias por los buenos momentos que pasamos, por las clases vespertinas, y por su apoyo y confianza.

Dres. Lupita León, Etta Rozen, Dra. Silvia Riva, Dra. Emma Gallardo, Dr. Juan J. Kassack, Dra. Elvira Aguilar: Por su confianza, dedicación y el haberme guiado en los momentos difíciles con mis pacientes. Gracias.

Lemy: Gracias por esa gran amistad, esas buenas platicas y sin Ti, hematología no seria Igual. Nunca Cambies.

A MIS COMPAÑEROS:

Sinco: Por tu gran amistad, seguiremos siendo "Compas"

Merit: Por hacer de Hematologia y mis Rotaciones momentos divertidos y por tu gran apoyo.

Anita: Por tu amistad, por siempre estar a mi lado para escucharme y festejar mis berradas.

Odin y Christian: Por enseñarme sobre lo bueno y lo malo de la Hematología, por su gran Paciencia.

INDICE

Portada.....	1
Título.....	2
Dedicatoria.....	3
Agradecimiento.....	4
Indice.....	5
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	9
Justificación.....	36
Planteamiento del Problema.....	37
Hipotesis.....	38
Objetivos.....	39
Material y Métodos.....	40
Descripcion General del Estudio	41
Resultados.....	42
Discusion.....	48
Conclusiones.....	51
Bibliografía.....	52

RESUMEN

TROMBOFILIA PRIMARIA: PREVALENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

La trombosis se define como un estado clínico alterado, en donde existe una predisposición a la formación de un trombo, el cual puede presentarse tanto en territorio venoso como arterial y éste puede ser localizado o embolizar. La trombosis usualmente se presenta en venas profundas de miembros inferiores, en el cerebro, en la retina o en el mesenterio. Algunos individuos experimentan solamente un episodio trombótico, y otros pueden presentar múltiples eventos, los cuales se deben a diferentes factores que pueden ser adquiridos dando lugar a la trombofilia secundaria ocasionada por factores conocidos que generalmente son de corta duración como por ejemplo el embarazo, infecciones, obesidad, inmovilización y la ingesta de anticonceptivos orales, o también se debe a factores hereditarios que dan lugar a la trombofilia primaria: Resistencia a la proteína C activada (RPCa) asociada a mutación del Factor V de Leiden (FV Leiden) o con mutación del gen de la Protrombina (G20210), Deficit de proteína C, Deficit de proteína S, Deficiencia de Plasminogeno y la Mutación tetrahidrofolatoreductasa (MTHFR), entre otras.

Las trombofilias primaria es una enfermedad que poco que se conoce y que su diagnóstico puede ser subestimado. Actualmente la Trombosis se considera dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial, por lo que debemos de recordar que no solo se trata de Trombosis de origen secundario, si no que existen causas de origen primario, hereditario causante de trombosis, principalmente en personas entre los 15 y 45 años de edad, sin factores de riesgo que desencadenen la enfermedad.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de trombofilia primaria en los paciente del Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio Transversal Analítico en cohorte de 72 paciente Mexicanos con diagnóstico de Trombosis arterial o venosa en el Hospital General de México, estudiados desde enero del 2004 hasta enero del 2009. El análisis estadístico se realizó con el sistema SPSS versión 17.0.

RESULTADOS: Se incluyeron 72 pacientes que cumplían con los criterios establecidos por la sociedad de Hemostasia y Trombosis. Se registraron en total 53 mujeres (73.6%) y 19 hombres (26.4%) con edad promedio de 34 años. Se realizaron pruebas de coagulación tanto de escrutinio como especiales, encontrándose todos en rango de normalidad. Se realizaron pruebas de hipercoagulabilidad, donde se demostró que de los 72 casos, 21 pacientes 2 presentaron deficiencia de antitrombina (2.7%), Deficiencia de proteína S 2 casos (2.7%), antitrombina 2 (2.7%), plasminógeno 1(1.3%), deficiencia de proteína C 5 casos (6.9%), mutación del gen de la protrombina 2 (2.7%) y RPCa 9 casos (12.5%). En donde nos da una prevalencia de 14.2%

CONCLUSION.

La baja prevalencia nos hace pensar que existe una diferencia racial con otras regiones del mundo. La mutación del Factor V de Leiden y el gen la Protrombina tienen prevalencia baja en la población estudiada, la Resistencia al proteína C activada no tiene relación con la mutación del FVL, por lo que sospecho que existe otra causa desencadenante. Que no se debe subestimar el diagnóstico y se debe estudiar a profundidad para evitar recurrencias o complicaciones.

Introducción

La trombofilia ha tenido un notable incremento como causa de morbi-mortalidad en la actualidad, todo esto al adquirir factores de riesgo propios de la vida moderna, y que por el desarrollo que han tenido algunas sociedades en las que hay diferencias geográficas, raciales y socioculturales que de alguna manera han influido en la mayor parte de la población mundial; se puede decir que se trata de un problema universal.

Los padecimientos trombóticos son responsables de más de la mitad de las muertes de los habitantes de sociedades bien desarrolladas. La incidencia anual de la trombosis venosas se incrementa de 1 en 100,000 durante la infancia hasta 1 por 100 en adultos mayores.

Trombofilia se define como el incremento del riesgo de trombosis como resultado de alteraciones moleculares hereditarias o adquiridas^(1,2,3). Las manifestaciones de la trombofilia pueden ser letales.

Trombofilia es un término correcto que incluye varias entidades que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados protrombóticos. Las trombofilias no tienen un origen único que pueda explicar por completo el fenómeno, más bien son de origen multigénico, es decir, donde confluyen diversos factores hereditarios y adquiridos ^(4,5).

En realidad las trombofilias son defectos complejos donde se ven involucrados múltiples mecanismos que fisiológicamente interactúan para mantener la sangre fluida dentro de los vasos, pero que en estados donde confluyen diversas condiciones o factores, se alteran y provocan trombosis.

Salma Khan y cols definen trombofilia como la predisposición a formar coágulos de manera inapropiada, donde puede originarse por factores genéticos, cambios adquiridos en el mecanismo de la coagulación o más comúnmente, por interacción entre factores genéticos y adquiridos. ^(6,7)

La identificación de los componentes de la sangre, especialmente los factores plasmáticos, suponen las bases para el conocimiento de las alteraciones moleculares de la trombofilia. Uno de los defectos familiares descritos en 1965, fue realizada por Egeberg; los miembros de la familia sufrían trombosis venosas recurrentes y el trastorno tenía un patrón hereditario autosómico dominante. Encontrando deficiencia de la Antitrombina III (AT)^(8,9,11). Desde este

descubrimiento, muchos estudios han demostrado más de 250 diferentes mutaciones para la deficiencia de Antitrombina y los riesgos asociados con este desorden.

En 1983, Broekman y colaboradores estudiaron 3 familias Danesas, descubrieron la deficiencia de proteína C, confirmando que se trataba de una enfermedad autosómica dominante; demostrando también que se trataba de un desorden poligénico con expresión variable. Años más tarde se descubrió la deficiencia hereditaria de el cofactor de la proteína C y S. Estas 3 proteínas AT, Proteína C y S juegan un rol muy importante en el desequilibrio de la coagulación, ocasionando un incremento en la formación de trombina y la predisposición a trombosis. (12,13)

En 1993 múltiples factores genéticos aumentaron el riesgo de trombosis describiendo la resistencia de la proteína C activada (RPCa) ocasionando cambios dramáticos en el diagnóstico y tratamiento de los eventos tromboticos venosos.

Dahlback y cols describieron una familia del sur de Suiza mostrando trombosis recurrentes, demostrando que el tiempo de la activación parcial de tromboplastina no se prolongaba al momento de agregarle PCa (PCA inactiva Factor Va y FVIIIa disminuyendo la disponibilidad de la trombina) concluyendo que existía una anomalía en el sistema de regulación de la proteína C y Bertina y la Universidad de Leiden, identificaron una anomalía en la sustitución del aminoácido por el sustrato de la PCA: Factor V, denominándole FV Leiden. (2,3,14,15).

Descubrimientos tempranos en los factores de riesgos genéticos protrombóticos envuelven mutaciones en los genes que ocasionan una disminución en la concentración y función de ciertas proteínas de la coagulación. Estudios eventuales mostraron que la elevación de algunas proteínas se consideran de riesgo para Trombofilia. Ejemplo la elevación del FVIII, el cual se ha descrito como factor de riesgo de trombosis venosa recurrente o también se considera como reactante de Fase aguda. (16,17,18) Se han descrito otros factores de riesgo congénito como es la hiperhomocisteinemia, disfibrinogenemia elevación de lipoproteínas. Estos últimos pueden coexistir en presencia de algún otro defecto hereditario.

La trombofilia secundaria o adquirida es aquella que existen factores circunstanciales que aumentan el riesgo de trombosis incluyendo edad, inmovilización, cirugía, neoplasias, embarazo, anticonceptivos orales, suplemente hormonal y condiciones inflamatorias (19,20) especialmente en trombosis venosas profundas en miembros inferiores esto debido a la alta presión hidrostática y el bajo flujo que afecta las venas de los miembros inferiores, en

particular cuando la elasticidad de la pared vascular disminuye por la edad y las válvulas venosas son insuficientes.

Las complicaciones de la trombosis se originan por los efectos locales de la obstrucción del flujo, por el desprendimiento y embolización del material trombótico, o por el consumo de elementos hemostáticos. La trombosis deriva de la formación de trombos en las arterias en sitios donde ha habido daño endotelial o bien en las venas, como consecuencia de estasis venosa e hipercoagulabilidad. Las manifestaciones pueden llegar a presentarse o ser de manera silente. Existen manifestaciones que pueden ser letales, Embolismos pulmonares.

Antecedentes:

Desde 1856, Virchow (Figura 1) descubrió tres factores de riesgo para presentar trombosis (trombosis venosa y embolismos pulmonares): alteraciones en la pared vascular, alteraciones en el flujo sanguíneo y los componentes de la sangre^(3,7,8). Considerando el conocimiento actual, en donde bajo ciertas circunstancias, algunos factores sistémicos magnifican estados protrombóticos locales, el concepto moderno de esta triada podría incluir: a) disfunción endotelial con trombogenicidad en la superficie vascular, b) alteraciones en el flujo sanguíneo y c) fisiología plaquetaria, concentración y reactividad de proteínas hemostáticas y elementos celulares (indicadores hemorreológicos y de coagulación).^(1,2,82)



Figura 1. Rudolf Virchow.

La trombosis es la obstrucción local del flujo sanguíneo en algún vaso ya sea arterial o venoso, que interfiere con el flujo normal del torrente circulatorio. La masa que impide el paso de la sangre se llama trombo, y está compuesta por una malla de fibrina, plaquetas y otros elementos celulares de la sangre.

Trombosis Venosa: En las venas, los factores más importantes en la aparición de trombosis, van a ser los fenómenos de lentitud o estancamiento del flujo sanguíneo, unido a situaciones de hipercoagulabilidad. Como los trombos venosos se forman en áreas de flujo muy lento, van a estar compuestos principalmente de fibrina y eritrocitos, y relativamente pocas plaquetas, lo que le da el aspecto de "trombo rojo".

La trombosis venosa ocurre preferentemente en las venas de los miembros inferiores, y aunque puede ser asintomática, produce síntomas agudos si causa inflamación de la pared vascular u obstrucción del flujo.

Trombosis Arterial: La trombosis arterial ocurre en arterias, por donde la sangre circula a gran velocidad y a una gran presión, lo que le da un papel protagónico muy importante a los factores hemodinámicos. El trombo arterial está formado principalmente por plaquetas agregadas reforzadas por hilos de fibrina, lo que le da el aspecto típico de "trombo blanco".

Embolismo Pulmonar: es una situación clínico patológica desencadenada por la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado in situ o de otro material procedente del sistema venoso. Más del 70% de los pacientes con TEP presentan trombosis venosa profunda (TVP), aunque los trombos no sean detectables clínicamente. Aproximadamente el 50% de pacientes con TVP desarrollan TEP, con gran frecuencia asintomáticos.

Trombosis Cerebral: es una patología que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro. Se le conoce como ictus, apoplejía, infarto cerebral, ataque cerebral, embolia o trombosis cerebral. Los dos últimos términos, no obstante, se refieren más a bien a distintas causas del ictus. En francés se conoce como Accidente Vascular Cerebral (Stroke). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ECV se define como el desarrollo rápido de signos clínicos de disturbios de la función cerebral o global con síntomas que persisten 24 horas o más, o que llevan a la muerte con ninguna otra causa evidente que el origen vascular.

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la tercera causa de muerte y primera de discapacidad en el mundo, han sido consideradas una epidemia del siglo XXI. Se reportan tasa de incidencia para la primera ECV de 132,4 x 100 000 hab. y para cualquier ECV, de 162,7 por 100 000 habitantes; con tasas de incidencia ajustadas por edades para población mundial de 61,3 y 73,6 x 100 000 habitantes, respectivamente. Continúan siendo enfermedades de una elevada mortalidad, y llega a considerarse un grave problema de salud. La mortalidad global varía entre 6 y 30 % con una media aproximada del 20%.

(21,22,23,24)

Los estados de trombofilia suponen un desequilibrio entre las actividades de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales.

Mecanismos de la Hemostasia.

Fisiología de la Hemostasia.

La hemostasia constituye un sistema biológico de defensa donde intervienen elementos celulares y plasmáticos que interaccionan continuamente entre sí para mantener la sangre fluida dentro de los vasos, pero para llevar a cabo estas funciones deben interaccionar equilibradamente. En este sistema participan: plaquetas, endotelio, leucocitos, eritrocitos, factores plasmáticos (factor de von Willebrand, fibronectina, prostaglandinas, factores de coagulación, cininas, trombomodulina, proteínas C-S, antitrombina, etc).

Las plaquetas, las células endoteliales, los fibroblastos y los monocitos juegan un papel fundamental en la hemostasia: proporcionan de factores esenciales que no se encuentran en el plasma normal. Proveen una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina.

La hemostasia a su vez, se divide en dos sistemas fisiológicos que funcionan en paralelo:

Hemostasia primaria, en donde participan el endotelio y las plaquetas.

Hemostasia secundaria o coagulación, en donde participan los factores de la coagulación que interaccionan sobre una superficie catalítica para formar una red de fibrina e integrar el coágulo sanguíneo.

Hemostasia Primaria.

En los procesos de la hemostasia primaria la interacción entre plaquetas y células endoteliales es fundamental para el adecuado y equilibrado funcionamiento del sistema. En condiciones fisiológicas, la hemostasia primaria funciona en forma equilibrada manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos.

Las células endoteliales llevan a cabo funciones específicas de tromborregulación, por lo que normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas.

Las plaquetas están capacitadas para reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario, mediante los procesos de adhesión y agregación, deteniendo así la hemorragia.

Adhesión: Una vez que el endotelio se ha expuesto se genera una serie de mecanismos que favorecen la unión entre la plaqueta y el colágeno tipo I y III. Las proteínas que intervienen en la adhesión son GpIa, esta sirve de sitio de unión a la colágena al igual que la GpVI, el complejo de GPIb-IX-V que se une al FvW forma un puente de unión entre la GPIb-IX-V y la colágena además que el FvW se une a la GPIIb-IIIa en sitios de alta fricción, participando también la fibronectina, vitronectina, osteonectina, laminina, etc.

Agregación: Estímulos fisiológicos para la activación plaquetaria son el FvW, la trombina, el colágeno, el ADP, la epinefrina, el tromboxano A₂ (TxA₂), etc. En esta fase participan la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) que desempeña un papel fundamental en la agregación plaquetaria primaria al unirse al fibrinógeno y calcio, permitiendo la unión con otras plaquetas, sin embargo, en el interior de las plaquetas se desarrollan complejas reacciones de liberación de los gránulos intraplaquetarios que favorecen la agregación plaquetaria secundaria, además existe la formación de pseudópodos que incrementan la superficie de contacto intraplaquetario y gracias a las proteínas contráctiles las plaquetas se retraen consolidando el coágulo. (1,2,25,26)

Hemostasia Secundaria o Coagulación.

La coagulación representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra el cambio de estado físico de la sangre, de líquido a sólido. Para que se produzca una hemostasia eficaz deben cooperar diferentes tipos celulares.

Las superficies celulares constituyen el ambiente natural donde se desarrollan las reacciones de la coagulación sanguínea. Las plaquetas suministran la superficie más eficaz para la generación de trombina; sin embargo, carecen de FT, y por ello no pueden iniciar la coagulación. Otras células expresan el FT en su superficie y algunas, como los monocitos, son capaces de ensamblar en su superficie al complejo activador del factor X y al complejo

protrombinasa, por lo que para generar trombina de forma eficiente deben participar al menos dos tipos celulares.

El conocimiento sobre el sistema de la coagulación sanguínea ha evolucionado vertiginosamente, desde la primera teoría propuesta por Paul Morawitz en 1905, en la denominada teoría clásica, pasando por la teoría de la cascada de la coagulación propuesta en 1964 por Mc Farlane, Davie y Ratnoff (**Figura 2**) donde se incluyen la mayoría de los factores de la coagulación conocidos, hasta la evolución actual donde se propone la participación de superficies celulares e importantemente del factor tisular como el iniciador de la coagulación en un nuevo modelo de coagulación.

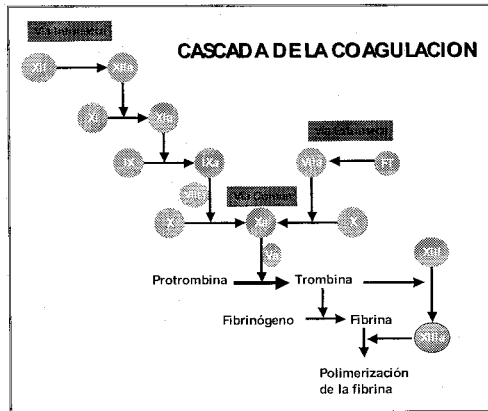


Figura 2. Teoría de la Cascada de la Coagulación.

Nuevo Modelo Celular de la Coagulación.

Actualmente este modelo propuesto por Hoffman, Monroe y Roberts, explica de una manera coherente las fases de la activación de la coagulación hasta la formación de fibrina. El sistema de la coagulación consiste en una serie de mecanismos que se inician cuando se daña el vaso sanguíneo. Primero se expone el factor tisular (FT) como el gran iniciador de la coagulación de fuentes extravasculares, de células inflamatorias o de endotelio. El FT expuesto se une inmediatamente al Factor VII (FVII) en el plasma, y se forma un complejo de activación, el complejo FT/FVIIa. Además el FVII tiene la capacidad de autoactivarse generando más complejos FT/FVIIa, amplificando la respuesta hemostática.

La coagulación consiste en varias fases que explican progresivamente el proceso de generación de trombina y la Fibrinoformación, estas fases se denominan; iniciación, amplificación y propagación.

Iniciación: En la etapa de iniciación, el complejo factor VIIa/FT activa a los factores IX y X. El factor Xa es necesario para la generación de trombina, mientras que el factor IXa se requiere para lograr una producción suficiente de trombina en una fase posterior.

Cuando el complejo FT/FVIIa genera factor X se activa el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) y se genera un complejo de inhibición FXa/IVFT, por lo que la fase de iniciación es insuficiente para sostener la hemostasia. No obstante, esta fase permite generar factor Xa, que a su vez genera pequeñas cantidades de factor Va, formando así el complejo protrombinasa inicial que producirá trombina en microdosis (**Figura 3**)

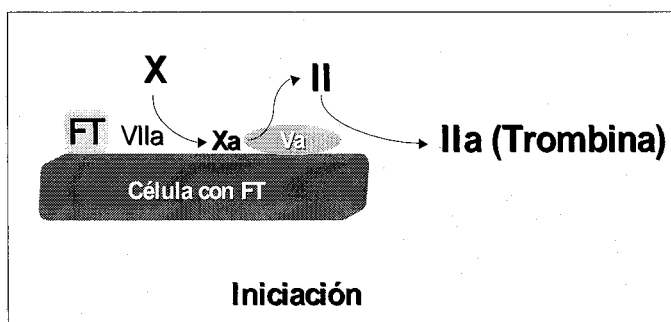


Figura 3. Fase de iniciación del nuevo modelo celular de la coagulación.

Amplificación: Una vez que se genera trombina sobre la superficie celular se activan el factor V, el factor VIII, el factor XI y las plaquetas, lo que permite integrar una fase de amplificación.

El factor IXa viaja a través de la fase fluida y forma complejos en la superficie plaquetaria, debido a que se inhibe más lentamente por la antitrombina y no se neutraliza por el IVFT. Es capaz de mantenerse a la espera por más tiempo que el factor Xa, hasta que las plaquetas se activan y expresan sitios de unión específicos para el factor IXa. Una vez que las plaquetas son activadas, los factores Va y VIIIa se les unen y son los responsables del anclaje y orientación de sus respectivas proteasas, lo que permite la expresión de la actividad coagulante.

Propagación. En esta fase el complejo IXa/VIIIa en la superficie plaquetaria proporciona un suministro continuo de factor Xa asociado a esta superficie, que a su vez posibilita el ensamblaje del complejo protrombinasa, el cual fomenta una generación explosiva de trombina. De esta forma, la única fuente efectiva de factor Xa para el ensamblaje de la protrombinasa plaquetaria la constituye el complejo IXa/VIIIa plaquetario. El factor Xa unido a la plaqueta en presencia de su cofactor el FVa, convierten la protrombina en trombina en cantidades suficientes para generar la formación del coágulo de fibrina (Figura 4).

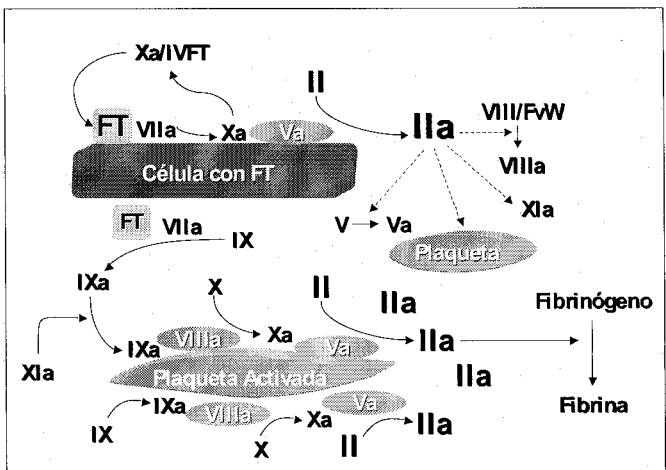


Figura 4. Fase de Amplificación y Propagación. Nuevo Modelo Celular de Coagulación.

La formación del coágulo de fibrina inicia con la conversión de fibrinógeno a fibrina por la acción de la trombina, formándose monómeros de fibrina; el ensamblaje es en un inicio espontáneo, no enzimático, por uniones no covalentes de los monómeros de fibrina y la polimerización de ésta, y finalmente uniones intermoleculares covalentes por la presencia del FXIIIa.

El fibrinógeno, consiste en un dominio E en donde se encuentra la unión por puentes de disulfuro del fibrinopéptido A y B (FPA y FPB) de las cadenas $A\alpha$ y $B\beta$, respectivamente; la acción de la trombina sobre el fibrinógeno es producir proteólisis y liberación del FPA al romper la unión en el dominio central E, y subsecuentemente la liberación del FPB de una manera más lenta, exponiendo sitios de polimerización. Las moléculas de fibrina, una vez formadas, tienen un dominio E central y dos dominios externos D; el ensamblaje entre ellos

es no covalente (1,2,26,27). En presencia del FXIIIa, las uniones entre fibrina se convierten de no covalentes a covalentes por la formación de uniones isopeptídicas entre las cadenas γ - α y γ - γ .

Los coágulos de fibrina con uniones no covalentes, cuando están sujetos a estrés o fuerzas, presentan una deformación viscosa algunas veces irrecuperable; y con la incorporación de uniones covalentes entre las unidades de fibrina cambian radicalmente sus propiedades de viscoelasticidad, siendo más rígidos, con elasticidad perfecta, y gran resistencia a la deformación irrecuperable.

Mecanismos de Regulación Antitrombótica.

El sistema de la hemostasia requiere de una regulación antitrombótica eficaz que permita mantener la sangre fluida dentro de los vasos. Para llevar a cabo estas funciones la hemostasia requiere de varios mecanismos de regulación antitrombótica.

La hemostasia tiene diversos mecanismos antitrombóticos que interaccionan dinámicamente y regulan la formación del coagulo manteniendo un equilibrio. Estos mecanismos reguladores funcionan a través de ciertas proteínas que tienen como papel el de inhibir a los mecanismos procoagulantes, así pues, tenemos a inhibidores de los mecanismos de la hemostasia primaria y de la hemostasia secundaria (Figura 5).

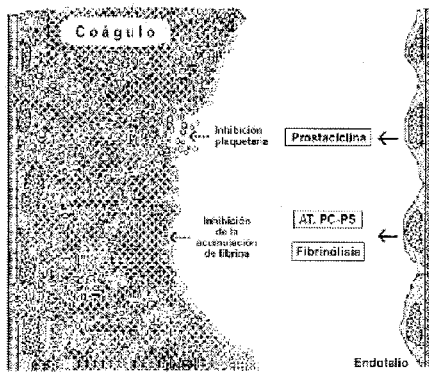


Figura 5. Mecanismo de Regulación antitrombotica

Regulación de la hemostasia primaria:

El endotelio lleva a cabo funciones de tromborregulación al producir:

1. Prostaglandinas. Bloquean la activación plaquetaria.
2. Óxido nítrico. Incrementa los niveles de GMPc e inhibe la adhesión y agregación plaquetaria.
3. Producción de ecto-ADPasa, que se degrada al ADP y por lo tanto es un agente antiagregante (Tabla 1).

Funciones Endoteliales en la Hemostasia
1. Antiagregantes: Síntesis de PGI ₂ . Liberación de óxido nítrico. Producción de ecto ADPasa.
2. Anticoagulantes: Activación de Proteína C. Liberación de heparinoides (sulfato de heparán y dermatán). Producción del Inhibidor de la vía del factor tisular. Producción de proteasa nexina.
3. Profibrinolíticos Liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA).
4. Antifibrinolíticos Liberación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1. (PAI-1).

Tabla 1. Funciones antitrombóticas de la célula endotelial

Regulación de la hemostasia secundaria.

De los diferentes mecanismos de regulación de la hemostasia secundaria, dos tienen particular importancia debido a las funciones que desempeñan: la antitrombina y el sistema de la proteína C y S (Figura 6).

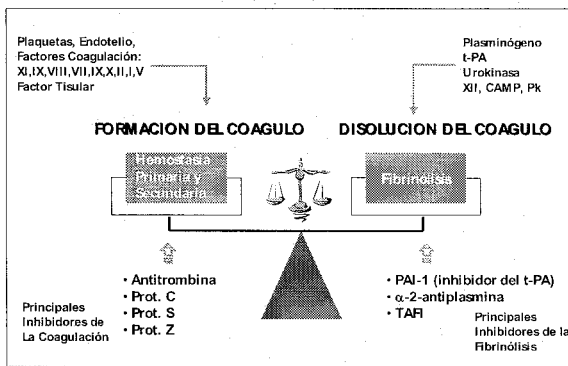


Figura 6. Regulación Antitrombótica de la Coagulación

Antitrombina.

Es una glicoproteína compuesta de una sola cadena polipeptídica que se codifica en el cromosoma 1 y consta de 432 aminoácidos y un PM de 58 kD. Se sintetiza en el hígado y tiene una vida media de tres días.

Esta proteína es un potente inhibidor de la trombina y de otras proteasas de serina como XIIa, XIa, IXa, y Xa, plasmina y calicreína. La heparina se une a la trombina en el aminoácido arginina-47 y potencializa la reacción de la antitrombina III sobre la trombina, incrementado la capacidad inhibitoria mil veces.

Sistema de la Proteína C/Proteína S.

Este sistema inhibe de manera irreversible a los cofactores de la coagulación Va y VIIIa, modulando así, la actividad de los complejos Xasa y protrombinasa. La activación de este sistema se realiza por la trombina al unirse a una proteína endotelial, denominada trombomodulina, lo que permite la activación de la proteína C, a su vez la proteína C activada (PCa) necesita de un cofactor para inhibir a los factores V, VIII; este cofactor de la PCa se denomina proteína S. Las deficiencias de la PC, PS y más recientemente la resistencia a la proteína C activada (RPCa), se asocia con una mayor tendencia a procesos tromboembólicos.

No sólo las variaciones cuantitativas de los inhibidores (antitrombina, proteínas C, S, plasminógeno, etc) pueden producir trombofilia familiar, sino que algunas anomalías moleculares de factores procoagulantes normales, como ocurre con el factor V Leiden, donde una mutación hace al factor V resistente a la acción proteolítica del sistema de las proteínas C y S, y la protrombina 20210A, (donde otra mutación cursa con niveles plasmáticos elevados de protrombina), pueden provocar también tendencia a la trombosis.

Sistema Fibrinolítico

El sistema fibrinolítico es el responsable de regular la cantidad de fibrina que se requiere a un nivel fisiológico, de acuerdo a la magnitud del daño vascular.

La secuencia de eventos enzimáticos que conducen a disolver un coágulo son el resultado de un equilibrio dinámico entre grupos diferentes de proteínas. Algunas actúan como generadores de la plasmina (plasminógeno, activadores, fibrina), otras como inhibidores de la fibrinólisis (α_2 antiplasmina, PAI 1).

a) Inicio de la fibrinólisis

La fibrina es un polímero insoluble que constituye el soporte físico del coágulo y funciona como un cofactor suicida durante el proceso de la fibrinólisis, al formarse un coágulo en el espacio intravascular el plasminógeno y el t-PA se unen a la superficie de la fibrina. El plasminógeno se fija a través de los módulos kringle 1 y 4, y el t PA a través del módulo finger. Los sitios de unión de estas moléculas en la fibrina no están disponibles en el fibrinógeno, el precursor soluble de la fibrina. El fibrinógeno es una molécula compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas ($A\alpha$, $B\beta$ y γ), unidas por puentes disulfuro y organizadas en una estructura trinodular. Las regiones amino-terminales forman el nódulo central E a los extremos del cual, se encuentran las regiones nodulares D (D-E-D). La región E contiene los fibrinopéptidos A (cadena α) y B (cadena β); la trombina los hidroliza, permite la formación del polímero de fibrina y expone los sitios de unión para el t PA y el plasminógeno. El sitio de unión con el t PA se localiza en la región D-dimérica, en una secuencia que interactúa con el módulo finger del t PA. Estos sitios aparecen como resultado de cambios de conformación de la región D-D inducidos por la interacción con la región E. La unión del plasminógeno a la fibrina pone en juego las interacciones entre los LBS de los kringles 1 y 4 y los residuos lisina intracatenarios o expuestos en posición

carboxilo-terminal por la plasmina. Se constituye así un complejo tri-molecular en el seno del cual la actividad catalítica del tPA se estimula óptimamente; de este modo se forma plasmina directamente en la superficie de la fibrina (Figura 7).

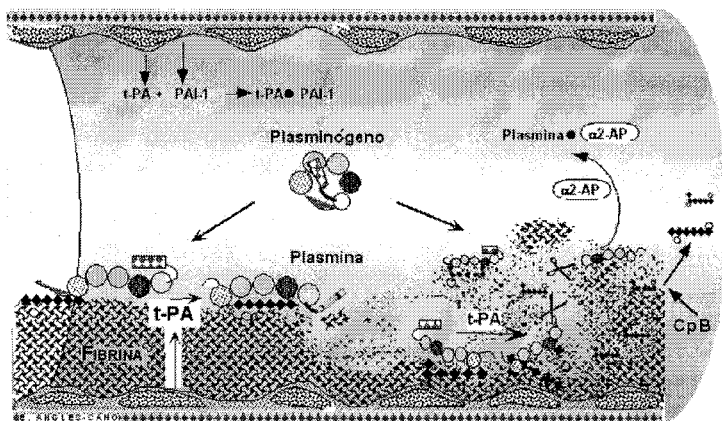


Figura 7. Mecanismo del Sistema fibrinolítico.

Es precisamente esta reacción de superficie que define la eficacia y la especificidad del sistema; por un lado, la actividad del tPA es prácticamente nula en ausencia de fibrina y por otro lado, la plasmina, una serina-proteínasa de amplio espectro, se forma in situ en la superficie de la fibrina, su acción es exclusiva para disolver a la fibrina que forma un coágulo sin producir fibrinogénesis. Este mecanismo también asegura su protección de los inhibidores plasmáticos. Al disolverse el coágulo, la plasmina tiene acceso a la circulación en donde es eficaz y rápidamente inhibida por la α_2 antiplasmina. De esta manera se evita el ataque de la plasmina sobre otras proteínas del plasma, en particular sobre el fibrinógeno, y confiere alta especificidad al proceso fibrinolítico.

b) Estructura de las proteínas de la fibrinólisis

La secuencia de eventos enzimáticos que conducen a disolver un coágulo son el resultado de un equilibrio dinámico entre grupos diferentes de proteínas. Algunas actúan como generadores de la plasmina (plasminógeno, activadores, fibrina), otras como inhibidores de la fibrinólisis (α_2 antiplasmina, PAI-1). La mayor parte de dichas proteínas poseen una estructura en mosaico, resultado de una agrupación de exones seleccionados en el curso de la evolución. Dichos exones contienen un código de estructuras polipeptídicas de 40 a 100

aminoácidos que forman unidades modulares, definiendo la estructura y la función de la proteína.

c) Regulación de la actividad del t-PA

El control de la actividad del t PA es uno de los principales mecanismos de regulación de la fibrinólisis. El t-PA tiene escasa actividad enzimática en ausencia de fibrina, y en la circulación está presente un inhibidor específico, el PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), de origen principalmente endotelial que circula en exceso (0.4 nM) con respecto a la concentración de t-PA (0.07 nM) e impide la existencia de t-PA libre en la circulación (29,30). En efecto, en ausencia de fibrina, el t-PA que libera la célula endotelial forma en algunos segundos con su inhibidor específico un complejo t-PA•PAI-1 aparentemente inactivo, cuya naturaleza y función en la circulación no están aún completamente definidas. Esto implica que al formarse la fibrina en el espacio intravascular, se instala entre la fibrina y el PAI-1 un fenómeno de competencia por la unión del t PA. La formación del complejo inactivo t PA•PAI-1 o del complejo fibrinolítico t PA•fibrina, dependerá de la concentración de PAI-1 en el plasma y de la cantidad de fibrina presente ya que las constantes de afinidad entre estas proteínas son similares (K_i t PA/PAI 1= 1.2 nM; K_d t PA/fibrina = 1.4 nM) (Figura 8).

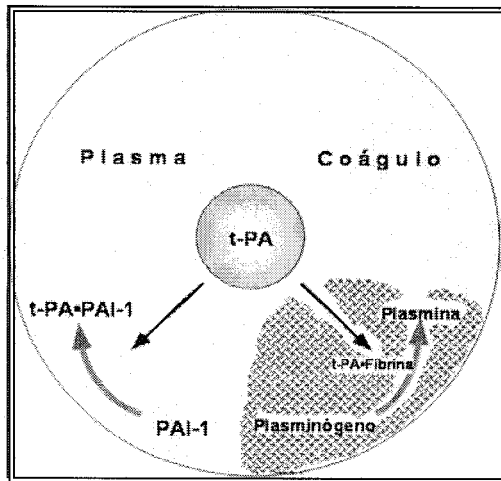


Figura 8. Regulación de la Fibrinólisis.

d) El inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

El PAI-1 es el inhibidor primario del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y del activador tisular del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), y se encarga de regular múltiples procesos como el sistema fibrinolítico y la adhesión celular. El PAI-1 es una glicoproteína de una sola cadena con un peso molecular de 47, 000 dalton's y que contiene 379 aminoácidos, su gen se localiza en el cromosoma 7 (7q21, 3-q22).

El PAI-1 se sintetiza en la célula endotelial y por el músculo liso como una molécula activa, sin embargo, la carencia de residuos de cisteína es probablemente la responsable de la inestabilidad biológica del PAI-1, la cual rápidamente se transforma en una forma inactiva. Aproximadamente el 80% del PAI-1 que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas, se encuentra en forma latente. Al activarse las plaquetas, el PAI-1 se activa y se liberan grandes cantidades de éste al sitio donde se ha generado un trombo rico en plaquetas.

Su actividad plasmática y en la matriz extracelular se estabiliza por la vitronectina lo que permite incrementar la vida media del PAI-1 a más del doble. La concentración normal del antígeno PAI-1 es entre 6 a 80 ng/mL, pero su vida media es de 8 a 10 minutos con una depuración hepática.

e) Regulación del sistema fibrinolítico por PAI-1.

Durante la fibrinólisis intravascular derivada por el efecto del t-PA endotelial sobre el plasminógeno para convertirlo a la forma activa, la plasmina degrada a la fibrina disolviendo el coágulo. El t-PA liberado se neutraliza rápidamente por el PAI-1, el cual se une a su sitio activo y forma un complejo estable (1:1). El PAI-1 juega un papel regulatorio en la fibrinólisis al limitar la producción de plasmina. Un incremento en la generación de plasmina podría degradar al fibrinógeno y a otros factores de la coagulación, ocasionando un estado lítico y un incremento en el riesgo de hemorragias. Por otra parte el incremento en los niveles del PAI-1, neutralizaría al t-PA y en consecuencia se produciría un estado trombofílico (Figura 9).

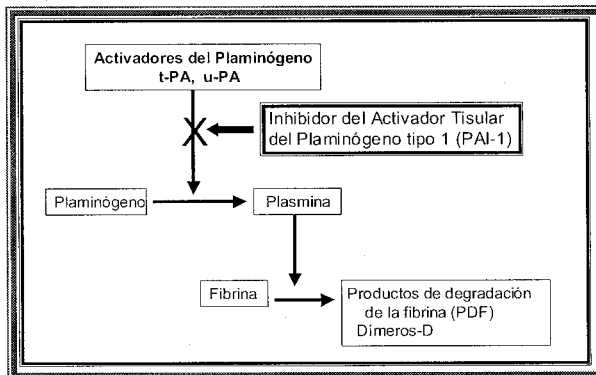


Figura 9. Función del PAI-1 en el sistema fibrinolítico. El PAI-1 neutraliza el efecto del t-PA y evita la generación de plasmina. *t-PA- activador tisular del plasminógeno, u-PA activador tisular del plasminógeno tipo uroquinasas, PAI-1 inhibidor del activador tisular del plasminógeno, PDF- productos de degradación de la fibrina.*

Trombofilia:

Trombofilia es el estado de hipercoagulabilidad o protrombotico, el cual puede ser de tipo primario o secundario, de tipo adquirido o hereditaria, aunque en ocasiones pueden estar implicados ambos.

Es una serie de trastornos en los que los individuos afectados tienen una mayor tendencia para el desarrollo de trombosis.

Se clasifican en Trombofilia Primaria o hereditaria que son trastornos hereditarios o genéticos. La trombofilia secundaria o adquirida corresponde a una serie de trastornos no genéticos (1,2,28,29)Tabla 2.

Trombofilia Primaria	Trombofilia Secundaria
Deficiencia de Antitrombina	Edad mayor de 45 años
Deficiencia de Proteína C	Obesidad
Deficiencia de Proteína S	Síndrome Antifosfolipidos
Deficiencia de Proteína Z	Neoplasias
Deficiencia del Inhibidor del Factor Tisular	Síndromes Mieloproliferativos: Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial,
Deficiencia de Plasminógeno	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
Deficiencia del Cofactor II de la Heparina	Síndrome Nefrótico
Deficiencia del Factor XII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica
Resistencia a la Proteína C activada (Mutación Leiden)	Embarazo (Posparto-Puerperio)
Hiperhomocistinemia (MTHFR).	Terapias relacionadas: Terapia Hormonal de Reemplazo, Anticonceptivos Orales,
Mutación del alelo A 20210 del gen de la protrombina.	Tamoxifeno, Quimioterapia (Talidomida),
Polimorfismos del gen del PAI-1 (4G/5G).	Trombocitopenia inducida por Heparina.
Elevación del factor VIII de la coagulación.	Trauma
Elevación de la Glicoproteína Rica en Histidina (GRH)	Cirugías
	Presencia de Catéter Venosos Centrales
	Inmovilización
	Hiperhomocisteinemia
	Resistencia a la Proteína C activada, no relacionada a mutación Leiden)

Tabla 2. Clasificación de Trombofilia.

Trombofilias Primarias.

La trombofilia primaria es debida a alteraciones hereditarias en los mecanismos anticoagulantes naturales, y se debe sospechar cuando un paciente menor de 45 años presenta trombosis recurrentes, con historia familiar positiva para trombosis arteriales o venosas, y con ausencia aparente de factores de riesgo adquiridos. Estos pacientes habitualmente presentan su primer evento trombótico antes de los 25 años de edad, y las probabilidades de recurrencias se incrementan conforme se incrementa la edad y se suman nuevos factores de riesgo. De hecho, la mayor predisposición trombótica surge con la suma de diversos factores de riesgo.

Tipos de Trombofilia Primaria.

Esta tendencia determinada genéticamente para el desarrollo de trombosis corresponde a deficiencias hereditarias en los inhibidores naturales, la AT, PC, PS, Plasminógeno (PIG), disfibrinogenemias, etc. que constituyen defectos relativamente poco comunes y el defecto hereditario más frecuente, la resistencia a la proteína C activada (RPCa). **Tabla 3.**

TROMBOFILIA HEREDITARIA
<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia de Antitrombina• Deficiencia de Proteína C• Deficiencia de Proteína S• Deficiencia de Proteína Z• Deficiencia del Inhibidor del Factor Tisular• Deficiencia de Plasminógeno• Deficiencia del Cofactor II de la Heparina• Deficiencia del Factor XII• Resistencia a la Proteína C activada (Mutación Leiden)• Hiperhomocistinemia (Mutación de la metil tetrahidrofolato reductasa).• Mutación del alelo A 20210 del gen de la protrombina.• Polimorfismos del gen del PAI-1 (4G/5G).• Elevación del factor VIII de la coagulación.• Elevación de la Glicoproteína Rica en Histidina (GRH)

Tabla 3. Causas probables de Trombofilia Primaria

Las deficiencias de las proteínas C, S, AT y la RPCa son padecimientos que se heredan de manera autosómica dominante y el riesgo de desarrollar trombosis entre los enfermos se incrementa con la edad. (30,31,32)

La incidencia real de la trombofilia primaria todavía no se conoce bien, puesto que no se conocen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis, a que existen diferencias raciales sustanciales; y a que aun en un mismo país existen resultados diferentes, sin embargo, se ha estimado una incidencia aproximada en la población general de 1:2,500 a 1:5000, esto publicado en la Gaceta medica en el 2003. Ejemplo, la prevalencia mas alta del Factor V de Leiden se encuentra en Suecia en un 15%, mientras que en Alemania 10%, Holanda, Reino Unido y USA 3-5%. España e Italia 2%, Venezuela 1.6%, Argentina 5.1%, Costa Rica 2%, Brasil 2% y Chile 3.8%. (34,35,36)

Un estudio realizado en el 2007 por el Dr. Saskia Middeldorp y colaboradores, reportaron que En la población general, donadores de sangre, documentaron que la prevalencia de Deficiencia de Antitrombina es de 1:300 y de la deficiencia de proteína C entre 1:200 y 1:500. La Mutación del Factor V de Leiden y la Mutación del Gen de la Protrombina 20210 varían en Europa entre 2 -7% y 1-3% respectivamente. (37,38,39)

El riesgo de Trombosis es muy bajo antes de los 15 años y a partir de ese momento se incrementa de 2 a 4% por año. A los 50 años de edad, del 50 al 70% de los enfermos con Trombofilia Primaria han desarrollado algún tipo de trombosis (29,30). Aproximadamente la mitad de ellos tiene trombosis espontánea, sin relación con otro factor de riesgo. El resto de los enfermos presentan algún evento trombótico asociado a cirugía, traumatismos, embarazo, inmovilización o ingesta de anticonceptivos orales.(15,20)

De las trombofilias primarias las deficiencias de AT, PC y PS se estima en menos del 15%, de estas deficiencias es más frecuente la deficiencia de PC con una estimación de 1:500 en comparación a la deficiencia de AT de 1:5000. Por otra parte la causa más frecuente de trombofilia primaria, la RPCa se estima en una incidencia de 3 al 7% en población caucásica y se presenta en aproximadamente en el 50% de los casos de trombosis (**Tabla 4**)

Resistencia a la Proteína C Activada (RPCa) y Mutación del FV de Leiden.

La RPCa constituye un defecto autosómico dominante, debido a una mutación en el gen que codifica para el FV. Desde su descripción en 1993 (28,39), se han publicado infinidad de artículos sobre el tema, esto debido a que constituye el defecto hereditario más

frecuentemente informado con aproximadamente 40 al 50% de los casos de trombosis y en población caucásica del 7% .

Factor de Riesgo	Frecuencia en Población General %	Frecuencia en Pacientes con Trombosis	Riesgo Relativo 1er evento trombótico %	Riesgo Relativo trombosis venosa recurrente	Riesgo Relativo para trombosis Arterial
Deficiencia de Proteína C	0.2	3.7	4-6.5	1.4-1.8%	No asociado
Deficiencia de Proteína S	0.03-0.13	2.3	1-10	1.0-1.4%	No asociado
Deficiencia de Antitrombina	0.02	1.9	5-10	1.9-2.6%	No asociado
Factor V Leiden	3-7	18.8	3-5	1.4%	1.3%
Mutación de la Protrombina (20210A)	0.7-4	7.1	3-2	1.4	0.9
Incremento del Factor VIII(>150 IU/dL)	11	25	5	1.3-6.7	3.1

Tabla 4. Incidencia de defectos más frecuentes que ocasionan trombosis en pacientes con trombosis y en población en general y el riesgo relativo de presentar nuevos eventos trombóticos arteriales o venosos.

El descubrimiento por Dahlbäck de esta nueva alteración molecular, se hizo al estar realizando ensayos con PC activada (PCa), en plasmas de pacientes con trombofilia no explicada. Dahlbäck se percató que la PCa era incapaz de prolongar *in vitro* el valor del tiempo de la tromboplastina parcial activada (TTPa) como habría de esperarse; es decir, su plasma era "resistente" a la acción de la PCa. Se introdujo entonces el concepto de resistencia a la proteína C activada (RPCa). Este defecto se encontró en varios miembros de una familia con historia de trombofilia (6,7,17). Posteriormente, Griffin y cols., encontraron que el 50% de los pacientes trombofílicos presentaban la RPCa (17,18)

En 1994 Bertina y cols en Leiden, Holanda, demostraron que el fenotipo de la RPCa esta asociado a la homocigocidad o heterocigocidad de la mutación en el punto del exón 10 del gen del factor V, en el que la sustitución de un nucleótido G por A en la posición 1691 produce la síntesis de una molécula anómala del factor V (figura 10). Esta mutación, llamada mutación Leiden del FV (R-506-Q), causa un Factor V con actividad procoagulante normal pero resistente a la acción de la PCA.

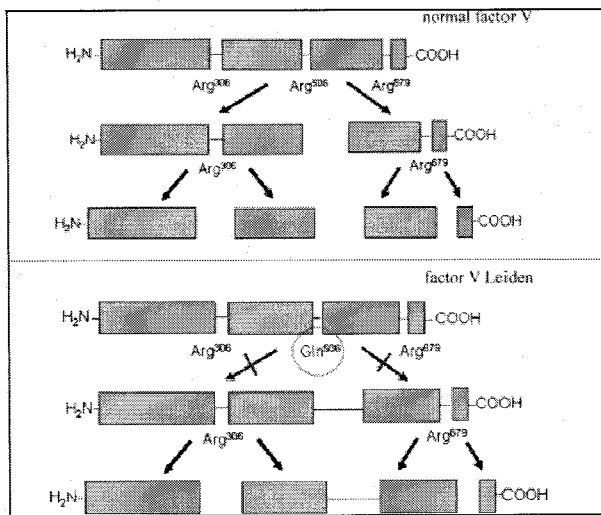


Figura 10. Mutación del Factor V Leiden.

En población caucásica la mutación Leiden es mucho más común que cualquier otra causa de trombofilia hereditaria, con una prevalencia de entre 2 y 15%, y es mucho más prevalente en población del norte de Europa en comparación con la población del sur. Dependiendo de la selección de los pacientes, la mutación Leiden se encuentra en 20 – 50% aquellos que presentan el primer evento de tromboembolismo venoso. Los heterocigotos para esta mutación tienen entre 3 y 8 veces más riesgo de trombosis venosa, mientras que en heterocigotos hasta 80 veces más (39,40).

Mutación 20210 del Alelo del Gen de la Protrombina.-

Este defecto recientemente descrito se asocia con un incremento en los niveles plasmáticos de la protrombina que se traduce en una hiperactividad de la vía común de la coagulación, resultando en la formación de grandes cantidades de trombina. Esta mutación del gen de la protrombina fué informado por Poort en 1996 (2,38,39), donde describe la tendencia trombótica

de algunos pacientes con niveles plasmáticos altos de la protrombina, esto debido a una mutación específica en el alelo A de la protrombina. La prevalencia del defecto es de 7.1% en los pacientes con trombosis y 0.06- 2.7% en la población en general. Este defecto tiene un factor de riesgo importante para las trombosis venosas (42) y trombosis arteria, con riesgo relativo de 1.4 y 0.9% respectivamente.

Una mutación puntual en el gen del Factor II (región no codificante) en la posición 20210 del nucleótido. La mutación se encuentra en la región 3' no traducida (UT, untranslated) del gen de la protrombina (Figura 11)(1,2,6,7). Es la segunda causa más común de trombofilia Primaria. La prevalencia de este desorden es alta en individuos caucásicos o con descendencia Europea (2-3%) y es menos común en África y Asia (0.3%). Existe una asociación entre el polimorfismo del gen de la protrombina (G20210) y niveles elevados de protrombina. Los niveles elevados de protrombina promueven la formación de la trombina y resulta en una forma adquirida la resistencia a la PCa.

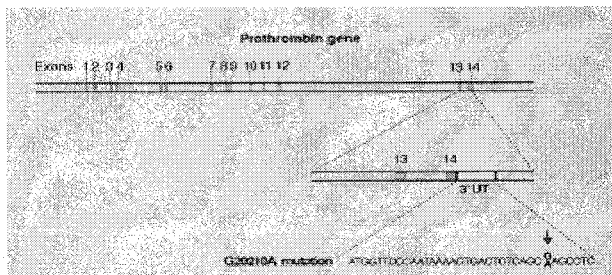


Figura 11. Mutación del gen de la protrombina (G20210)

Esta bien establecido, que los pacientes heterocigotos para FV Leiden y mutación del gen de la Protrombina (G20210) tienen el riesgo de presentar TVP recurrente. El riesgo relativo de recurrencia en paciente que tienen ambas mutaciones comparado con aquellos que solo tienen FV Leiden es de 3.7 y 2.6 respectivamente. La prevalencia de FV Leiden heterocigoto y la mutación de la protrombina (G20210) es de 1:1000. (6,7,16)

Deficiencia de Proteína C

La proteína C es una glucoporteiina vitamina K dependiente que se sintetiza en el hígado y es un importante anticoagulante fisiológico y regular de la actividad de la trombina en la superficie endotelial, su peso molecular es de 62,000D, circula en forma zimógeno y su concentración en plasma es de 3-5µg/ml. La actividad de la proteína C se lleva a cabo por la unión de la trombosmodulina con la trombina en la presencia de proteína S, fosfolípidos y calcio, limitando así la mayor actividad de los factores X y II.

El gen se encuentra en el cromosoma 2 en la posición 2q13-q21, comprende 9 exones con 11 kilobases de ADN genómico. Fenotípicamente se ha identificado dos tipos de defectos de PC, **Tipo I** donde existe una reducción concordante en la PC antigénica y funcional, ocurre en un 85% de los casos (6,7,41) y el **Tipo II**, en donde existe evidencia de una molécula anormal de la PC, deficiencia cualitativa, (PC funcional disminuida y PC antigénica normal).

Desde el punto de vista clínico, se presenta algún evento trombocito en 75% de los individuos con deficiencia de PC. La mayoría de los eventos trombóticos ocurren en la juventud y hasta los 50 años de edad y se presentan como TVP, TEP, Trombosis mesentérica, Trombosis de venas humeral y axilar o en sistema nervioso Central. Si se presenta al nacimiento se conoce como Purpura Fulminante y corresponde a formas homocigotas o doble heterocigotas.

Deficiencia de Proteína S

La proteína S funciona como co-factor de la Proteína C activada para la degradación del FVa y el FVIIIa. Para que la actividad anticoagulante de la PCa sea completa, requiere de la proteína S, la actividad sinérgica con el Factor V. La proteína S es una proteína vitamina K dependiente de una sola cadena polipeptídica que se sintetiza en el hígado, su peso molecular es de 70,000D, esta compuesta por un dominio Gla (ácido glutámico gamma carboxílico), este dominio contiene los sitios de unión para unirse a los fosfolípidos de membrana. Normalmente el 60-70% de las moléculas de proteína S están unidas a la proteína C4b del complemento, solamente la forma libre de la proteína S determina la concentración de la misma y por lo tanto su actividad, su concentración plasmática es de 20 a 25µg/ml.

Existen 2 genes para la proteína S localizados en el cromosoma 3. Se han detectado más de 125 mutaciones y polimorfismo del gen de la proteína S. Se han descrito 3 tipos de

deficiencia, tomando en cuenta los niveles totales, proteína S libre y la actividad anticoagulante. Tipo I se caracteriza por niveles bajos de proteína S total y libre (deficiencia cuantitativa) y la deficiencia tipo II caracterizada por niveles normales de proteína S total y libre, pero su actividad como cofactor de la PCa esta disminuida (defecto cualitativo), la Tipo III presenta niveles antigénicos de proteína S total normales, pero niveles bajos de proteína S libre.

Desde le punto de vista clinico, se manifiesta como trombosis que se presenta en jóvenes, edad media 28 años, primer episodio trombotico se ha presentado entre los 15 y 68 años de edad. Sitios mas frecuentes TVP y TEP.

Deficiencia de Plasminógeno:

El plasminógeno es una glicoproteína de 92,000D de peso molecular, contiene 790 residuos de aminoácidos. Circula en el plasma como zimógeno que se convierte a su forma activa, plasmina, mediante una escisión de la unión de Arg-560-Val que le produce una serie de activadores derivados del endotelio, los tejidos, la orina y el plasma.

En 1978, Aoki y cols identificaron el primer caso de plasminógeno anormal. En un estudio multicéntrico en 1997, Mateo y cols, observaron niveles de plasminógeno elevado en 2000 españoles que presentaban trombosis venosa. Este estudio sugirió que la deficiencia de plasminógeno ocurre en un 0.5 a 2.0% de los pacientes con historia de trombosis (6,7,41). En algunas familias se ha encontrado un patrón de transmisión autosómica dominante, con eventos recurrentes en trombosis entre los miembros afectados.

Se han reportado casos de trombosis en personas con hipoplasminogenemia o con alteraciones estructurales en la molécula de plasminógeno. La deficiencia se clasifica en dos tipos: **Tipo I**, se caracteriza por insuficiencia en la síntesis y se manifiesta por una reducción en la forma antigénica y funcional. **Tipo II**, llamada displasminogenemia, corresponde a alteraciones funcionales por modificaciones en la estructura molecular y se manifiesta por una disminución en la actividad funcional con valores normales en la forma antigénica.

Deficiencia de Antitrombina. (AT III)

La antitrombina es uno de los anticoagulantes naturales que ayuda a mantener el balance normal hemostático; la AT III es una glicoproteína de una sola cadena con un peso

molecular de 58,000D y con concentración en plasma de 125 µg/ml, es el inhibidor fisiológico más potente de la trombina y otras proteasas de serina en el sistema de la coagulación, se sintetiza en el hígado y no requiere de vitamina K para su síntesis. La formación del complejo trombina-antitrombina, se puede acelerar hasta 2000 veces más en la presencia de heparina. El gen de la AT se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 1 en la posición 1q23 a 25 y contiene 7 exones.

Los pacientes que presentan deficiencia de AT son generalmente heterocigotos con niveles entre 40 y 70%. Se han descrito tres tipos: **Tipo I** que corresponde a disminución en la síntesis de la molécula llevando así a una disminución en su función; **tipo II** se encuentra disminuido los niveles de funcionalidad de la AT III pero la concentración antigénica normal. Tipo III se considera por función y nivel antigénica normales pero afecta la interacción entre AT y heparina (6) Se considera una enfermedad autosómica dominante.

En 1994, Tait y cols, estudiaron a 9,669 donadores de Escocia, tomaron muestra de sangre y lo vigilaron al donador por 2 años. De ese estudio encontraron solo 107 pacientes con niveles de AT bajos, estos fueron reanalizados y encontraron que 16 tenían deficiencia de AT (1/600 o 1.65/1000). La prevalencia de Deficiencia de AT es de aproximadamente 0.5 a 1%. (17,41)

Hiperhomocistinemia.

La homocisteína, es formada mediante el metabolismo de la metionina a través de reacciones de transmetilación. Dentro de las enzimas claves en el sistema metabólico de la homocisteína, se encuentra la cistationina b sintasa (C²S), la metionina sintasa (MS) y la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la vitamina B₆ y B₁₂, son utilizadas como coenzimas y el ácido fólico como sustrato. Se ha descrito varias mutaciones que afectan a dichas enzimas, ya sea en la funcionalidad o cantidad, llevando a la hiperhomocitinemia. Una de las mutaciones más frecuentes es la variante C677T del gen de la MTHFR, que resulta en una disminución en la actividad enzimática. En la población caucásica, aproximadamente 40%, son heterocigotos para esta variante y cerca de 10% homocigotos, los pacientes homocigotos, frecuentemente presentan niveles elevados de plasma de homocisteína. Sin embargo, existen diferencias étnicas, en afroamericanos, la

frecuencia de heterocigotos es 20%(40,41). Una dieta carente de vitamina B₆,B₁₂ o ácido fólico, va a incrementar la tendencia a presentar niveles elevados de homocistina en pacientes que son homocigotos para la variante C677T.

Trombofilias Secundarias.

La mayoría de los casos de enfermedad tromboembólica que ocurren en enfermos mayores de 50 años de edad se encuentran asociados a factores de riesgo como cáncer, obesidad, insuficiencia cardíaca, traumatismos en las extremidades inferiores, inmovilizaciones prolongadas, tratamientos de sustitución hormonal y cirugías. Sin excluir la edad, el sobrepeso, los antecedentes de trombosis y tipos de tumores. Todas estas situaciones ocasionan cambios en la hemostasia y en los mecanismos de la regulación antitrombótica que rompen el equilibrio y producen trombofilia.

En la trombofilia secundaria, se encuentran involucrados otros mecanismos fisiopatológicos según la causa desencadenante. Existen diferentes patologías que causan hipercoagulabilidad en diferentes grupos étnicos, por lo tanto la incidencia es diferente. En términos generales existen diferentes causas de trombosis: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (28%)(41,43,44), Resistencia a la proteína C activada (25%), Niveles elevados de FVIII (25%) Neoplasias (15%) y síndrome de plaquetas pegajosas (14%).

Pruebas de Laboratorio:

El diagnóstico biológico de las trombofilias recae en las pruebas de hemostasia, siguiendo una evaluación juiciosa del enfermo y del perfil de pruebas a solicitar. Las pruebas de hemostasia y trombosis debe incluir 1.-) Pruebas de Escrutinio, 2.-) Pruebas que determinan el estado hipercoagulable, 3.-) Pruebas específicas para determinar el diagnóstico de la alteración y 4.-) Pruebas para evaluar el efecto antitrombótico del tratamiento. (41,42,43)

Para realizar estudios de trombofilia deben considerarse los siguientes factores que pueden interferir en la interpretación de las pruebas de laboratorio, por ejemplo el estudio de antitrombina, proteína C y proteína S son afectados por el estado posttrombótico y el empleo

de anticoagulantes. Habitualmente es necesario esperar > 2 meses para completar el estudio de trombofilia hereditaria.

Las pruebas que determinan el estado hipercoagulable: en este rubro se deben incluir algunas pruebas que resultan útiles en el diagnóstico de un estado con tendencia trombótica y entre las pruebas que pueden incluirse y de mayor valor son: los dímeros-D y el fragmento 1 + 2 de la protrombina, además del complejo TAT, la elevación de estos marcadores constituyen una evidencia objetiva de la tendencia protrombótica. Incluso los dímeros-D se han constituido una de las pruebas básicas en pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar.

-Dímeros-D. Posterior a la formación del polímero de fibrina, el factor XIII lo estabiliza, después la lisis del coágulo de fibrina es debido al efecto de la plasmina que degrada el coágulo liberando fragmentos de diferentes tamaños (fragmentos X, Y, E, D y dímeros D)⁽⁴³⁾. Algunos de estos productos de degradación son comunes entre el fibrinógeno y la fibrina; y otros son específicos de la fibrina como los dímeros-D; éstos no son detectables hasta después de la formación, estabilización y lisis de la fibrina. Este epitope puede ser reconocido en el plasma por anticuerpos monoclonales que no tienen reactividad cruzada con el fibrinógeno. La prueba de ELISA y la prueba rápida de látex han sido desarrolladas y progresivamente han reemplazado las técnicas de detección de los productos de degradación de la fibrina o del fibrinógeno (PDF). Los dímeros-D son útiles para el diagnóstico de los pacientes con coagulación intravascular diseminada o en pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedad tromboembólica venosa o de embolia pulmonar. Valores menores de 500 ug/ mL permiten excluir el diagnóstico de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar. La determinación de dímeros-D por la técnica de látex tiene un 20 de falsas negativas. Aunque una tasa elevada de Dímero D no sea totalmente específica de una trombosis, diversos estudios realizados han mostrado que una prueba de D-D negativa no elimina con certeza el diagnóstico de trombosis. Las tasas de D-D aumentan en los diferentes estados de activación de la coagulación tales como: Trombosis venosas profundas, embolias pulmonares, CID, hemorragias exteriorizadas o no, cirugías, neoplasias cirrosis. La presencia de tasas elevadas de factor reumatoide (FR) puede provocar aglutinación.

Pruebas específicas de Trombofilia:

El perfil de pruebas que incluye esta fase se ha incrementado notoriamente conforme aumentan las posibilidades de determinar el diagnóstico biológico de los pacientes en aproximadamente 80%. La evaluación clínica cuidadosa del paciente nos permitirá realizar un perfil de pruebas que nos confirme el diagnóstico.⁽⁴²⁾ El estudio de estos pacientes debe seguir una estrategia que permite explorar la integridad y funcionalidad de los mecanismos de regulación antitrombótica. Esto se logra a través de la determinación de la concentración plasmática y de la actividad de proteínas que antagonizan la iniciación, propagación y amplificación de diferentes puntos de la coagulación y del sistema fibrinolítico.

El perfil tiene que comenzar con la determinación de la RPCa seguido de las pruebas para a.lúpico, seguido de la determinación funcional de PC, PS libre, AT y plasminógeno.

Marcadores de Hipercoagulabilidad	Pruebas Especificas de Trombofilia
<p>Fragmento 1+ 2 de la protrombina</p> <p>Complejo TAT (trombina-antitrombina)</p> <p>Fibrinopéptido A del fibrinógeno</p> <p>Dímeros-D</p> <p>Complejo PAP (plasmina-antiplasmina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A.Lúpico: TTPa y TP diluido, Tiempo de veneno de Russell y Prueba de neutralización con fosfolípidos específicos. Anticuerpos anticardiolipina. • Resistencia a la Proteína C activada: fenotipo • Proteína C: antigénica y funcional. • Proteína S: antigénica y funcional • Antitrombina: antigénica y funcional • Plasminógeno: antigénica y funcional • Disfibrinogenemias • Hiperhomocistinemia • Factor XII • Factor VIII • Factor VII • Fibrinógeno • Fibrinólisis: t-PA y PAI-1 • Otras Pruebas: cofactor II heparina, Beta₂ Glucoproteína I, inhibidor del factor tisular • Actividad Plaquetaria: hiperagregabilidad plaquetaria, beta tromboglobulina, Factor 4 plaquetario, TXA₂ • Riesgo arterial: Lp(a), FvW, F.VII, F.VIII, fibrinógeno. • Biología Molecular: mutación Leiden, mutación 20210 del Alelo del Gen de la Protrombina, nuevas mutaciones.

Justificación

La trombofilia primaria es una enfermedad que poco se conoce y que su diagnóstico puede ser subestimado. Actualmente la Trombosis se considera dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial, por lo que debemos de recordar que no solo se trata de Trombosis de origen secundario, si no que existen causas de origen primario, hereditario causante de trombosis, principalmente en personas entre los 15 y 45 años de edad, sin factores de riesgo que desencadenen la enfermedad.

En México no contamos con estudios precisos que nos permitan evaluar la magnitud del problema, sin embargo, se considera que las cifras que se presentan en otras sociedades pueden ser representativas de este grave problema mundial.

Es indudable que México comparte con otros países una problemática similar, sin embargo, cuenta con diferencias importantes que limitan la incorporación de programas de seguimiento de trombosis que han sido efectivos en otras regiones del mundo. Dada esta situación nacional, es indispensable la realización de proyectos en el ámbito del problema trombotico, para ello, es necesario la aplicación de pruebas especiales de hemostasia y métodos de biología molecular, para realizar estudios en pacientes con trombofilia primaria y conocer la incidencia de las mutaciones y deficiencias existentes en algunas de las proteínas antitrombóticas.

Planteamiento del Problema.

Trombofilia es una patología que incluye varias entidades, en donde actualmente se considera como un estado de hipercoagulabilidad o protrombótico. El origen de este estado alterado, no es un solo origen, más bien son de origen multigénico, es decir, donde confluyen diversos factores hereditarios y adquiridos.

En realidad las trombofilias son defectos complejos donde se ven involucrados múltiples mecanismos que fisiológicamente interactúan para mantener la sangre fluida dentro de los vasos, pero que en estados donde confluyen diversas condiciones o factores, se alteran y provocan trombosis.

La trombofilia primaria en México es menor a lo informado en otros países del mundo, esto debido a diferencias raciales?

Hipótesis.

Los problemas hereditarios de la hemostasia que provocan trombosis son poco conocidos en México y por tal motivo poco estudiadas en los pacientes que presentan trombosis.

Por lo anterior en este estudio se pretende establecer la siguiente hipótesis:

La frecuencia de defectos que provocan trombofilia primaria en México es menor a lo informado en otros países del mundo, esto debido a diferencias raciales?

Objetivo.

General:

- Determinar la Prevalencia de trombofilia Primaria en la Ciudad de México.
- Determinar la Primera Causa de Trombofilia Primaria en la población de la ciudad de México.

Específicos:

1. Conocer la prevalencia del trombofilia Primaria en los pacientes del Hospital General.
2. Determinar la prevalencia de la Resistencia a la Proteína C activada (RPCa), Factor V Leiden (FVR506Q), de la protrombina 20210 A, Defectos de Proteína C, S, MTHFR y Plasminógeno en los pacientes del hospital General de México.

Material y Métodos.

Diseño del Estudio.

Estudio Transversal analítico en una cohorte de pacientes con trombosis.

Universo de Trabajo.

Pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de trombosis arterial o venosa en el Hospital General de México, estudiados o tratados desde Enero del 2004 hasta Enero del 2009.

Criterios de Selección.

a.) De inclusión:

Mayores de 16 años.

Menores de 45 años.

Ambos sexos.

Diagnóstico de trombofilia: con uno o más de un evento trombótico

Arterial o venoso.

Haber presentando primer evento trombótico antes de los 45 años.

b.) De exclusión:

Mayores de 45 años.

Embarazo.

Diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Con diagnóstico de Neoplasia solida o hematológica.

Descripción General del Estudio.

De una cohorte de 72 pacientes con trombosis arterial y venosa seguida en los servicios de Hematología del Hospital General de México se seleccionaron a pacientes con diagnóstico de trombosis para determinar los siguientes estudios: Leiden (FV R506Q), protrombina 20210A y metil- tetrahidrofolato reductasa al igual que la cuantificación de la Proteína C, Proteína S, Antitrombina III, Plasminogeno, Resistencia a la Proteína C activada, con la finalidad de determinar la prevalencia en la Ciudad de México.

Análisis Estadístico.

Se reportaron los estudios en porcentajes y Prevalencia.

Se utilizó el programa SPSS. 17.0

Variables Dependientes	Variables Independientes
Evento Trombótico mayores de 16 ^a .	Genero
Evento trombótico primario antes de los 45 ^a .	Edad
Evento trombótico Recurrente.	Origen
Ausencia de Enfermedad Crónica Degenerativa (HAS, DM, LES, AR, etc).	Tratamiento previo y actual.
	Tabaquismo
	Alcoholismo
	Obesidad.

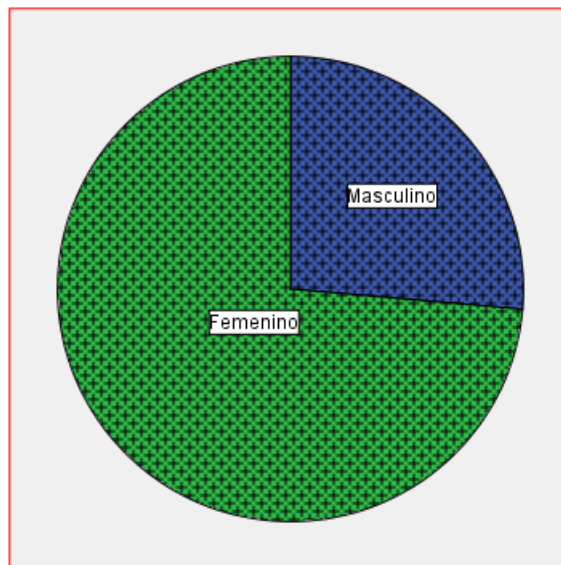
RESULTADOS.

Características Generales.

De una cohorte de 72 pacientes con el diagnóstico de trombofilia primaria, de acuerdo a los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) se seleccionó la población que cumpliera con los criterios para este estudio.

Las características de los pacientes de esta cohorte fueron: 53 mujeres (73.6%) y 19 hombres (26.4%) con un rango de edad de 16 a 45 años y un promedio de 34.8 años. Todos los pacientes tenían al menos 1 evento trombótico antes de los 45 años, los resultados se resumen en la Grafica 1.

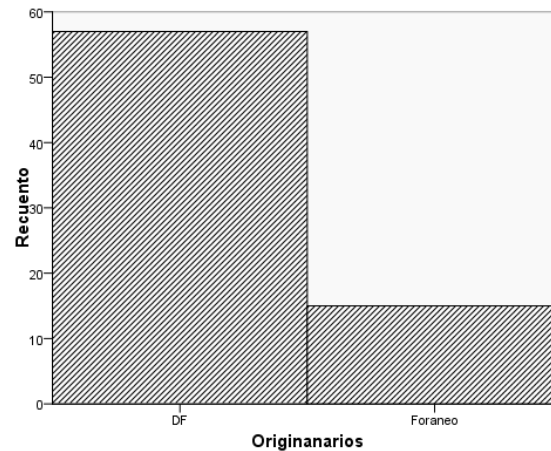
Grafica 1. Genero de los Pacientes.



De los 72 paciente estudiados en el Hospital General de México, con el diagnóstico de trombosis venosa profunda, TEP, Trombosis Cerebral, Trombosis Venosas en Miembros Pélvicos, se recopiló la información del Expediente Clínico y se tomó en cuenta desde el genero, edad, origen, primer evento trombótico, recurrencias y tratamiento actual.

Agrupe a los paciente por su origen en Foráneos, 15 paciente (20.8%) (Michoacán, Guanajuato, Guerrero y Tlaxcala, Edo. México), y del Distrito Federal 57 (79.2%) . Grafico 2.

Grafico 2. Origen de la Poblacion.



Resultados de las Pruebas de Hemostasia.

Pruebas Básicas. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les efectuaron las pruebas de valoración en hemostasia, con objeto de determinar variaciones que pudieran modificar las concentraciones de las pruebas para determinar un estado de trombofilia. Los resultados (**Tabla 5**) muestran los valores de la mediana y percentiles de las pruebas de hemostasia que incluyeron: cuenta de plaquetas, tiempos de coagulación, cuantificación de factores de la coagulación y dímeros-D. Estos valores no mostraron variaciones clínicamente significativas con respecto a los valores normales de referencia.

Tabla 5. Resultados de las pruebas de hemostasia realizados a pacientes con trombosis.

	Mediana	Percentiles (25 – 75)	Valores Normales
Cuenta plaquetas	243	163 - 300	150 – 450 x 10 ⁹ /L
Tiempo protrombina (TP)	13.3	12.6 - 15	12.1-14.6 segs,
T. Tromboplastina parcial activada. (TTPa)	32	29 - 37	25 -35 segs
Tiempo de trombina (TT)	18	17 – 19.5	18 – 20 segs.
Fibrinógeno	307	239 - 447	200 – 400 mg/dL
Tiempo de reptilasa	19.4	16.7 - 22	< 21 segs.
Factor X (F.X:C)	125	100 159	50 – 150 UI/dL
Factor II (F.II:C)	100	86 - 150	50 – 150 UI/dL
Dímeros-D	500	500 - 1000	< 500 ng/mL

Valoración de Hipercoagulabilidad.

Se realizaron pruebas hemostáticas más específicas para la valoración en estudio, a través de la determinación de marcadores de hipercoagulabilidad como la proteína C, proteína S, antitrombina, plasminógeno y RPCa obteniendo los resultados dentro de los valores normales, aunque algunos pacientes presentaron valores bajos o altos. (**Tabla 6**).

Tabla 6. *Determinación de Marcadores de Hipercoagulabilidad en pacientes con Trombosis.*

	Mediana	Percentiles (25 – 75)	Valores Normales
Proteína C	90	75 – 110	70 – 130 %
Proteína S	90	75 – 110	65 –140 %
Antitrombina	90	78 – 100	80 – 120 %
Plasminogeno	90	80 – 100	80 –120 %
Resistencia a la Proteina C (RPCa)	227	200 – 250	> 120 segs.

Frecuencia de Trombofilias Primarias.

En el análisis global de las pruebas de trombofilia se encontraron los resultados que se muestran en la **tabla 7** para los pacientes con trombosis; deficiencia de proteína C en 5 casos, deficiencia de proteína S, 2 casos, deficiencia de antitrombina 2 caso, deficiencia de plasminógeno un caso y RPCa en 9 casos. En cuanto a la MTHFR, encontramos 43 alteraciones heterocigotas y 5 homocigotas, recordando que la que existe riesgo de trombosis es la alteración homocigota.

Tabla 7. Frecuencia de los diferentes defectos biológicos encontrados en los pacientes con trombosis

Defecto	Frecuencia
Mutación V Leiden	0
Mutación 20210 de la Protrombina	2
Resistencia a la PCa	9

Deficiencia de Proteína C	5
Deficiencia de Proteína S	2
Deficiencia de Antitrombina	2
Deficiencia de Plasminógeno	1
TOTAL	21

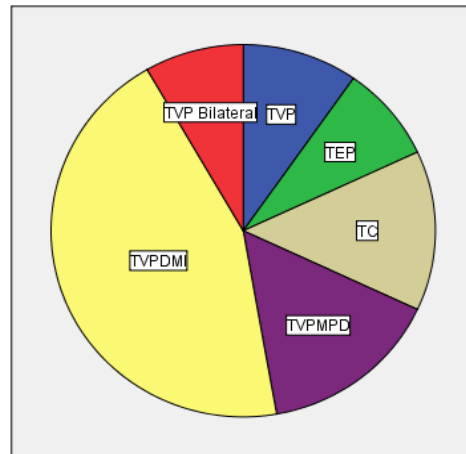
Mutación Tetrahydro Folato Reductasa

MTHFR	
Heterocigota	43
Homocigota	5
TOTAL	48

Trombosis y Localización.

Como se observa en la **Grafico 3**, el mayor número de eventos trombóticos fueron a nivel Trombosis Venosa profunda de Miembro Pelvico Izquierdo 44.4%, seguido de la trombosis venosa profunda de Miembro Pélvico Derecho con el 15.3%, Trombosis Cerebral 13.9% y tan solo un 8.3% tuvieron el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. En cuanto a la Trombosis Bilaterales, que algunas de ellas eran recurrentes solo se presento en 6 casos (8.3%), En cuanto a la Trombosis Venosa Profunda (localizaciones variables, subclavia, axilar) se presentó en 9.7%.

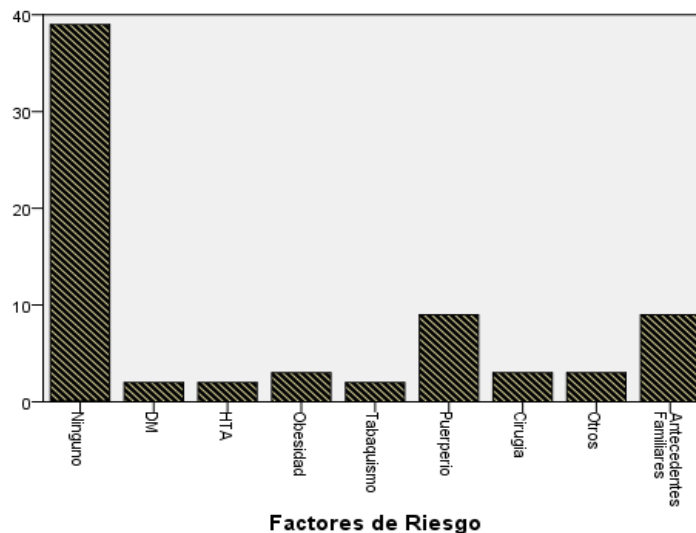
Grafico 3. Localización de los eventos trombóticos en la población estudiada.



Factores de Riesgo para desarrollar Trombosis:

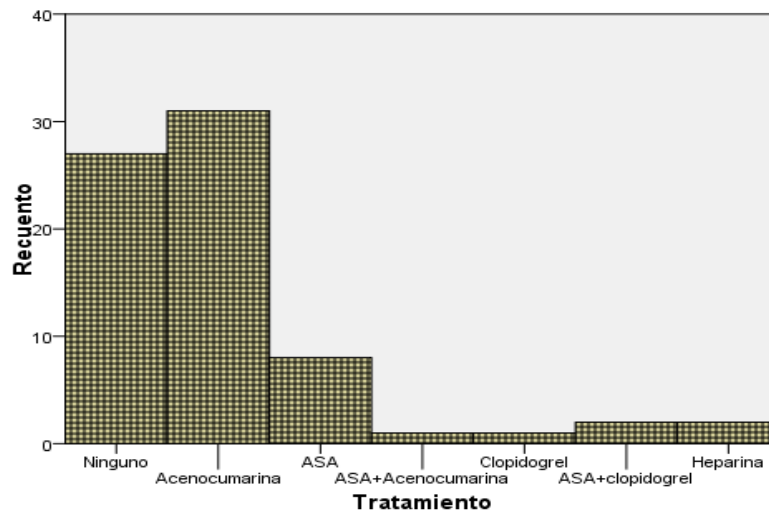
Dentro de los factores de riesgo para desarrollar trombosis, en nuestro cohorte de estudio el 54.2% no presentaban ningún factor de riesgo, mientras que en un 12.5% cursaron con antecedentes familiares y algunas mujeres cursaban con puerperio fisiológico, solo un 4.2% cursaron previamente con algún procedimiento quirúrgico, cursaban con obesidad y algunos con enfermedades inmunológicas como LES o AR, y las enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica en un 2.8%.

Grafico 4. Factores de Riesgo.



Algunos de los pacientes estudiados en esta cohorte, eran paciente ya protocolizados en diferentes servicios (Neurología, Angiología y Neumología), y acudían al servicio de hematología ya con tratamiento establecido, lo que nosotros realizábamos era el control y vigilancia de la anticoagulación. De los 72 pacientes, 27 paciente (37.5%) no presentaban ningún tratamiento, 31 pacientes (43.1%) tomaban Acenocumarina, 8 (11.1%) Acido Acetil Salicilico, 1 (1.4%) Clopidogrel, Heparina de bajo peso molecular 2 paciente (2.8%) y tan solo 3 de los paciente se encontraban con terapia combinada, 2 pacientes 2.8%) Clopidogrel+ASA y 1 (1.4%) Acenocumarina+ASA. Grafico 5.

Grafico 5. Tratamiento.



Discusión.

La trombosis se define como un estado clínico alterado, en donde existe una predisposición a la formación de un trombo, el cual puede presentarse tanto en territorio venoso como arterial y éste puede ser localizado o embolizar. La trombosis usualmente se presenta en venas profundas de miembros inferiores, aunque también puede presentarse en el cerebro, en la retina o en el mesenterio. Algunos individuos experimentan solamente un episodio trombótico único, y otros pueden presentar múltiples eventos, los cuales se deben a diferentes factores que pueden ser adquiridos dando lugar a la trombofilia secundaria ocasionada por factores conocidos que generalmente son de corta duración como por ejemplo el embarazo, infecciones, obesidad, inmovilización y la ingesta de anticonceptivos orales, o también se debe a factores hereditarios que dan lugar a la trombofilia primaria. Los factores hereditarios, incrementan la tendencia.

En este estudio de identificación de las causas biológicas primarias de Trombofilia se llevo a cabo en El Hospital General de Mexico con el propósito de estudiar población heterogénea y representativa de la población mestiza mexicana. De una cohorte de 72 pacientes con trombosis, en donde su primer evento trombótico lo presentaron a la edad menor de 45 años, se registraron en total 53 mujeres (73.6%) y 19 hombres (26.4%) con edad promedio de 34 años.

En este estudio se analizaron las pruebas de hemostasia iniciales, las cuales incluían pruebas de coagulación (TP, TTPa, TT, T. reptilasa), determinación de fibrinógeno, dímeros-D y dosificación de factor X y II donde todos se encontraban en rangos normales. Se revisaron las pruebas de hipercoagulabilidad como; proteína C, Proteína S, antitrombina, plasminógeno y de la RPCa, mostrando ligera variabilidad en cuanto a los rangos normales, reportándose tan solo 21 casos con alteraciones en las pruebas. De esos 21 pacientes, 2 presentaron deficiencia de antitrombina (2.7%), Deficiencia de proteína S 2 casos (2.7%), antitrombina 2 (2.7%), plasminógeno 1(1.3%), deficiencia de proteína C 5 casos (6.9%), mutacion del gen de la protrombina 2 (2.7%) y RPCa 9 casos (12.5%). En donde nos da una prevalencia de 14.2%

Esta bien determinado que estas deficiencias son responsables de trombosis en edad temprana, de hecho la prevalencia más frecuentemente informada es la RPCa que constituye la expresión fenotípica de un defecto molecular localizado en el factor V de la coagulación como originalmente lo describió Dahlback y a la cual se le atribuye la

principal causa de trombosis venosas, sin embargo, en este estudio demostró una baja prevalencia y no tiene relación alguna con la mutación del factor V de Leiden. En donde podemos suponer que esta alteración sea atribuida a algún otro defecto.

En nuestro estudio de población mexicana se encontró la mutación 20210 del gen de la protrombina en 2 pacientes con una prevalencia del 1.7%, lo que también implica una baja penetrancia de este defecto en este estudio y probablemente en general en la población mexicana.

El hecho que no se encontraron mutaciones atribuibles al Factor V Leiden, y tan solo los 2 caso de mutación 20210 de la protrombina (prevalencia muy baja), las cuales son cifras muy similares publicadas en América latina (Brasil), hace pensar que estos dos defectos son importados de la población Europea y que si juega un papel muy importante las diferencias raciales.

En este estudio de 72 pacientes estudiados, 21 pacientes (29.1%) presentaron algún defecto primaria para trombofilia, El 70.9% no presentaron ninguna causa de Trombofilia Primari y no existía alguna factor de riesgo que desencadenara la patología ya que el 54.2%, tan solo el 2.8% presentaron alguna enfermedad inmunológica o enfermedad crónica degenerativa como Dm e HAS. En cuanto a los hábitos personales solo el 4.2% presentaban obesidad, sedentarismo y tabaquismo.

La trombosis constituye un problema de salud pública mundial y en México, los casos de trombosis coronarias constituyen la segunda causa de muerte con 58,188 defunciones al año, lo que representa el 10.8%, sin embargo, si sumamos el número de defunciones ocasionadas por problemas cerebrovasculares que son 27,370 defunciones/año, tenemos un total de 84,558 muertes/año, lo que constituye la primera causa de muerte en México, superando el número de muertes (67,090) por Diabetes Mellitus.

El conocimiento de los factores de riesgo primarios que influyen en la elevada frecuencia de muertes por trombosis en México, permitirá establecer medidas preventivas con el objeto de disminuir esta frecuencia.

CONCLUSIONES

1. El conocimiento de la prevalencia de defectos primarios en pacientes trombóticos en el Hospital General de México demuestra la diferencia racial que existe en comparación con otras regiones del mundo.
2. Las mutaciones del Factor V de Leiden y Protrombina 20210 tienen una prevalencia baja en la población mexicana estudiada.
3. La prevalencia de la Resistencia a la Proteína C activada (RPCa) sin que tenga relación con la mutación del FV Leiden y/o mutación del G20210, nos hace sospechar que esta sea atribuida a otras causas que hasta el momento no se han descubierto, y esto nos abre una gran puerta a la investigación de nuevos factores que desencadenen Trombosis.
4. En cuanto a la presencia de Trombofilia Primaria no debemos de subestimar este diagnóstico y se debe de sospechar e estudiar a profundidad, a todos aquellos pacientes que desencadenan un cuadro de trombosis ya sea venoso o arterial, en edades tempranas y sin algún factor de riesgo (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, anticonceptivos orales), o causas secundarias (neoplásicas, enfermedades inmunológicas o crónicas) con la finalidad de prevenir eventos trombóticos recurrentes.

REFERENCIAS

- 1.- **Ernest Beutler, Marshall A Lichtman y cols.** Williams, Hematología, 6ta edición. Pags 1639-1656.
2. **Dr. Martienz Murillo, Dra. Quintana Gonzales.** Hemostasia y trombosis, Segunda Edición. Pags 307-335.
- 3.- **Daniela Turchetti y Giovanni Romeo.** Problems related to counseling in genetic thrombophilia. Pathophysiol Haemost Thromb, Volumen 32, 2002. Pgs. 254-257
- 4.- **Björn Dahlbäck.** Advance in understanding pathogenic mechanisms of trombophilic disorders. Blood, 1 July 2008. Vol 122, Number 1. Pags 19-25.
- 5.- **Salwa Khan y Joseph D Dickerman.** Hereditary Trombophilia. Thrombosis Jorunal 2006, Vol 4, Number 15. Pags 1-17.
- 6.- **Saskia Middeldorp y Marcel Levi.** Thrombophilia: An Update. Seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 23, Numero 6. 2007. Pags 563-569.
- 7.- **Paolo Simioni, Daniela Tormene y cols.** Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism. Seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 32, Numero 7. 2006. Pags 700-706.
- 8.- **Boulton F.** A hundred years of cascading – started by Paul Morawitz (1879–1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion. Transfusion Medicine 2006;16: 1–10
- 9.- **Valerio de Estefano, Guido Finazzi y cols.** Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical syndromes and Management. Blood, Vol 87, Numero 9. May 1, 1996. Pags. 3531-3544.
- 10.- **Abraham Majluf-Cruz y Francisco Espinosa-Iarrañaga.** Fisiopatología de la Trombosis. Gac Med Mex Vol 143, Supl 1, 2007. Pags 11-14.
- 11.- **Tte Corb S.S.N. M.C. Adriana Maruja Huerta, Mayor M.C. Aldo Decuir Diaz.** Prevalencia de Trombosis Venosa Profunda. Rev Sanid Milit Mex 2006. Vol 60 Numero 6, Pags. 383-389.
- 12.- **Bruce Furie y Barbara C. Furie.** Mechanisms of Thrombous formation. The New England Journal of Medicine. Vol 359 Numero 9. August 28, 2008. Pags 938-948.

- 13.- **Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA.** Current Concepts of Hemostasia. *Anesthesiology* 2004; 100:722–30.
- 14.- **Pablo Garcia de Frutos.** Mechanims of thrombophilia. *Thromb Haemost* 2007, Vol 98. Pags 485-487.
- 15.- **Paul A. Kyrle, Erich Minar y cols.** The risk of recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *The New England Journal of Medicine.* Vol 350 Numero 25. June 17, 2004. Pags 2558-2563.
- 16.- **Birgit Linnemann, Florian Meister y cols.** Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* Vol 100. 2008. Pags 440-446.
- 17.- **Pieter W. Kamphuisen, Jeroen C J y cols.** Eleved Factor VIII Level and Risk of Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Volumen 21, 2001. Pags. 731-738.. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Vol 31, Numero 1. 2005. Pags 5-10.
- 18.- **Saskia Middeldorp y Astrid van Hykkama.** Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British Jorunal of haematology.* Vol 143. 2008. Pags 321-335.
- 19.- **Prandoni P.** Links between arterial and venous disease. *Journal of Internal Medicine* 2007;1-10
- 20.- **Francesco Dentali, Mark Crowther y Walter Ageno.** Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* Volumen 107. Numero 7. Abril 2006. Pags 2766-2776.
- 21.- **Jastrzebska M, Goracy I, Naruszewicz.** Relationships between fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphism in current smikers with essential hypertension. *Thromb Res* 2003; 110: 339-344.
- 22.- **Ida Martinelli, Tullia Battaglioli y cols.** Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Bllod,* Vol 102, Numero 4, August 2003. Pags 1363-1366.
- 23.- **Clive Kearon, Jim A Julian y cols.** Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarina:results from a randomized trial. *Blood,* Vol 112, Numero 12, 1 December 2008. Pags. 4432-4436.

- 24.- **Matthijs Boekholdt SM, Kramer MH.** Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:588–596.
- 25.- **Stephan Moll.** A Clinical Perspective of Venous Thromboembolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Volumen 28, 2008; Pags. 373-379
- 26.- **Emmanuel J. Favaloro.** Diagnostic Issue in Thrombophilia: A laboratory Scientist's View. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Vol 31, Numero 1. 2005. Pags 11-17.
- 27.- **Nicole L. Whitlatch y Thomas Ortel.** Thrombophilia:When Should We Test and How Does It Help?. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* Volumen 25, Numero 1. 2008. Pags 25-37.
- 28.- **Elizabeth A Varga, Bryce a Kerlin y cols.** Social and Ethical Controversies in thrombophilia testind and Update on genetic Risk Factor for venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Vol 34, Numero 6. 2008. Pags 549-560.
- 29.- **Ivan Bank, Lindwine W y cols.** Acquire and Inherited thrombophilic Factor and the risk for residual venous thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb,* volumen 33, numero 4. 2003. Pags. 192–196
- 30.- **Bill Giannakopoulos, Freda Passam y cols.** Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood,* Volumen 108, numero 2, January 2007. Pags 422-430.
- 31.- **H. Jakubowski.** The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *Journal of physiology andpharmacology.* Volumen 59, Suppl 9, 2008. Pags. 155-167.
- 32.- **Benjamin Rubio Jurado, Mario Salazar Paramo y cols.** Trombofilia, Autoinmunidad y Tromboprofilaxis. *Cir Ciruj ,* volumen 74, numero 4. Julio-Agosto 2007. Pags. 313-321
- 33.- Estadísticas de mortalidad nacional 2005. **INEGI.**
- 34.- **Jeffrey I. weitz, Jack Hirst and Meyer M. Samama.** New Antitrombotic Drugs: *Emericann College of Chest Physicians Evidencia-Based Clinical Practice Guidelines.* (8th Edition). *Chest* Vol 133, 2008. Pags 234-256.

- 35.- **Ruíz-Arguelles**. Primary thrombophilia in Mexico. II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol*. 2001;66(1):28-31.
- 36.- **Ruíz-Arguellez**. Primary thrombophilia in Mexico IV: frequency of the Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizo patients. *Rev Invest Clin*. 2004;56(5):600-4.
- 37.- **Pier Mannucci**. Laboratory Detection of Inherited Thrombophilia: a Historical Respective. Seminar in thrombosis and hemostasis. Volumen 31, numero1. 2005. Pags.5-10.
- 38.- **Pilar Medina, Silvia Navarro y cols**. Polymorphisms in the endotelial protein C receptor gene and thrombophilia. *Thromb Haemost*, volume 98, 2007. Pags 564-569.
- 39.- **Pablo Garcia de Frutos**. Genetic variants in the endothelial protein C repector gene: Reaching significance. *Thromb Haemost*, volume 94, 2005. Pags 233-240.
- 40.- **H. Cardona, W. Cardona Maya y cols**. Relacion entre los polimorfismo de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa y los niveles de homocisteína en mujeres con peridida gestacional recurrente: perpectiva desde la nutrigenética. *Nutr Hosp*, volumen 23, numero 3, 2008. Pags 277-282.
- 41.- **Bill Giannakopoulos, Freda passam y cols**. How We diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*, volume 113, 2009. Pags 985-994.
- 42.- **Clive Tovey y Suzane Wyatt**. Diagnosis, investigation and management of deep vein thrombosis. *British Medical Journal*. Volumen 326. 2003. Pags 1180-1184.
- 43.- **MM Samama, MH Horellou**. D Dimer levels,contitutional thrombophilia and Venous Thrombosis prediction: Clinical Aaspects and Implications. Seminar in Vascular Medicine, Volumen 5, numero 4. 2005. Pags.371-374.
- 44.- **Olivia Wu, Lindsay Robertson y cols**. Oral contraceptives, hormonal replacent therapy, thrombophilibia and risk of venous thromboebolism: a systematic review. (studio TREATS). *Thromb Haemost*, volume 94, 2005. Pags 17-25.
- 45.- **William H. Geerts, Graham F Pineo y cols**. Prevention of Venous Thromboembolism: The seventh ACCP conference on antitrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, volume 126. 2004. Pags 338-400.

46.- **Valerio De Stefano, Elena Rossi y cols.** Propylaxis and treatment of Venous Thromboembolism in Individuals with Inherited Thrombophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 32, Numero 8. 2006. Pags 767-778.

47.- **Alexander S. Gallus.** Management Options for thrombophilias. Seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 31, Numero 1. 2005. Pags 118-126.

48.- **Ida Martinelli, Massimo Franchini y cols.** How I Treat rare venous thromboses. Blood, Volumen 112. 2008. Pags. 4818-1823.