



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ANGELES INTERLOMAS

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

“Incidencia de trombofilia primaria en pacientes con trombosis atípicas en un período de cuatro años en el hospital Ángeles de las lomas”

PRESENTA:

Dra.Nathyeli Berienice Guerra Uribe

DIRECTOR DE TESIS:

DR. Fernando Pérez Zincer



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS

Asesor de Tesis

Dr. Fernando Pérez Zincer

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna del hospital
Angeles Lomas**

Alejandro Díaz Borjón

Jefe de la división de medicina interna hospital ángeles lomas

Efraín DíazJoanen

Dr. Manuel García Velasco

Jefe de la división de educación Ángeles Lomas

Alumno

Dr. Nathyeli Berenice Guerra Uribe

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, y mi familia a quien debo todo.

Efraín Díaz Jouanen y Alejandro Díaz Borjon, por ser mis tutores, y brindarme su apoyo incondicional, en el terreno profesional y personal, gracias por ser maestros y amigos.

A mi tutor de tesis el Dr. Fernando Pérez Zincer y al grupo de Hematólogos, internistas y neurólogos que me apoyaron compartiendo sus fortalezas y casos clínicos que hicieron posible la realización de este trabajo.

A todos aquellos médicos que guiaron mi formación con pasión e incondicionalmente me enseñaron el camino a la excelencia.

ÍNDICE

Título	Página
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	8
JUSTIFICACION	32
HIPOTESIS	32
OBJETIVOS	32
CRITERIOS OPERACIONALES	34
TIPO DE ESTUDIO	37
UNIVERSO DE TRABAJO	37
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	38
MATERIAL Y METODOS	39
RESULTADOS	41
DISCUSION	50
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	53

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la trombofilia ha tenido un notable incremento como causa de morbimortalidad; esto al adquirir factores de riesgo propios de la vida moderna desarrollando algunas variaciones en función de las características geográficas, raciales y socioculturales, se trata de un problema universal.¹ Se sabe que existen diferencias raciales sustanciales; y 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 1:5000.²

La incidencia real de la trombofilia primaria no se conoce bien, puesto que aún no se establecen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis.

Salwa Khan y colaboradores 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, las alteraciones genéticas dominantes o sus combinaciones de defectos menos graves; estas pueden hacerse notar desde etapas tempranas del desarrollo o bien tener una clara tendencia familiar, sin embargo el estudio del tromboembolismo como un modelo multicausal nos hace pensar que esta entidad se encuentra aun subdiagnosticada y es preciso extender el estudio de las variantes genéticas a fin de limitar las complicaciones clínicas de estos pacientes ya que según los estudios de Pandroni estos pacientes tienen un riesgo acumulado de retrombosis en un 30 % a 8 años.

El riesgo de trombosis es muy bajo antes de los 15 años; a partir de ese momento, se incrementa en 2% a 4% por año. A los 50 años de edad, de 50% a 70% de los enfermos con trombofilia primaria, han desarrollado algún tipo de trombosis.¹

Los pacientes con mayor probabilidad de ser portadores de una trombofilia primaria son aquellos que cuentan con antecedentes familiares de trombosis, o que se presentan con una trombosis venosa a una edad temprana es decir menores de 50 años, así mismo aquellos que presentan trombosis recurrentes o en sitios inusuales como en el seno venoso, venas mesentéricas, venas portales, otras asociaciones son pérdidas fetales recurrentes, preclampsia, HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia), retardo en el crecimiento intrauterino, resistencia al tratamiento con antagonistas de vitamina K y púrpura fulminans³.

Algunos estudios recientes han mostrado asociación entre la aterosclerosis y el tromboembolismo venoso, hacen referencia a que es posible que la presencia de defectos trombofílicos potencien el riesgo de trombosis.⁴

La presencia altamente probable de trombofilia es alta en pacientes sin factores de riesgo secundarios que cumplan con los siguientes criterios

- Edad menor de 50 años
- Eventos trombóticos recurrentes
- Historia familiar de trombosis
- Trombosis cerebral o visceral
- 3 o más abortos espontáneos

Debe tratarse a estos pacientes con anticoagulantes orales por 6 meses

Pacientes de alta e intermedia prioridad para realización de perfil para diagnosticar trombofilias

Presencia probable de trombofilia en pacientes que cumplan con uno de los siguientes criterios :

- Primer evento espontáneo
- Primer evento en puerperio o embarazo
- Uso de anticonceptivos
- Trombosis proximal
- Trombosis pulmonar
- Pacientes mayores de 45 años

Debe tratarse a estos pacientes con anticoagulantes orales por 6 meses

Pacientes con alta prioridad para realizar perfil para diagnosticar trombofilia.

Ilustración 1. características clínicas de pacientes con riesgo de trombofilia

A pesar que el escrutinio de trombofilia no está recomendado en cualquier evento trombóticos en población abierta, si tiene indicación en poblaciones de riesgo como las que se enunciaron en párrafos anteriores.

Este trabajo tiene como objetivo describir los datos epidemiológicos de esta condición a fin de planear estrategias dirigidas a evitar repercusiones negativas para el paciente a largo plazo, por otro lado aunque es un objetivo modesto, este estudio contribuirá a los datos epidemiológicos de nuestro país.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

PATOGENIA DE LA TROMBOSIS

El tromboembolismo venoso incluye a la trombosis venosa profunda y al tromboembolismo pulmonar, este es resultado del desequilibrio entre los factores procoagulantes, anticoagulantes así como los procesos fibrinolíticos. Este desequilibrio refleja una compleja relación entre la carga genética y su interacción con los factores ambientales.⁵ De acuerdo con esto, los estados trombofílicos son un conjunto de situaciones tanto congénitas como adquiridas que se asocian con el desarrollo de episodios Trombofílicos, que podrían ser únicos o múltiples.⁶

La trombosis puede ocurrir cuando existe un fracaso en el balance entre los factores trombogénicos y los mecanismos antitrombóticos protectores. Los factores protrombóticos son :1)alteración de las células endoteliales ,2)pérdida del endotelio y exposición del subendotelio,3)activación de las plaquetas por interacción con agonistas circulantes o con el colágeno subendotelial3) activación de las plaquetas por interacción con agonistas circulantes o con el colágeno subendotelial,4)activación de la coagulación ,5) inhibición de la fibrinólisis,6) estasis.

Los mecanismos antitrombóticos son: 1) las propiedades antitrombóticas del endotelio intacto, 2) la neutralización de los factores activados por componentes unidos al endotelio como heparán sulfato y trombomodulina ,3) la neutralización de los factores de la coagulación por inhibidores naturales 4) la dilución de los factores activados y disrupción de agregados plaquetarios por el flujo sanguíneo,5) el aclaramiento de factores activados por el hígado, 6) la disolución de los trombos de fibrina por el sistema fibrinolítico.⁷

Los trombos pueden formarse en cualquier localización del sistema cardiovascular, estos están formados por fibrina y células sanguíneas. La tromboembolia venosa es una enfermedad frecuente en la sociedad occidental con una incidencia aproximada de un caso por cada 1.000 habitantes al año. Las complicaciones más importantes en este proceso son el síndrome postflebitico y la embolia pulmonar que ocurre en el 20% de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa de las extremidades y que es mortal en el 1 a 2% de los casos.⁸

CLASIFICACIÓN DE LAS TROMBOSIS

Clínicamente se definen como trombosis clásica a un fenómeno tromboembólico que se asocia a factores de riesgo adquiridos conocidos como cirugía, inmovilización, tumores sólidos, antecedente de traumatismo reciente, enfermedades hematológicas malignas, edad mayor de 60 años, obesidad, tabaquismo, puerperio o embarazo.

La trombosis atípica por otro lado que es aquella trombosis venosa a una edad temprana es decir en pacientes menores de 50 años, o que presentan trombosis recurrentes, en sitios inusuales como en el seno venoso, venas mesentéricas, venas portales, retinianas; otras asociaciones son pérdidas fetales recurrentes, preclampsia, HELLP(hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia), retardo en el crecimiento intrauterino, resistencia al tratamiento con antagonistas de vitamina K y purpura fulminans⁹

TROMBOFILIAS Y SU CLASIFICACIÓN

De manera general, puede definirse la trombofilia como la predisposición individual a padecer episodios tromboembólicos y en sentido amplio que afectan al territorio venoso o arterial.¹⁰

Las trombofilias pueden clasificarse de forma didáctica como en causas genéticas o primarias y adquiridas en donde estímulo externo predisponente, existe una nueva visión de esta clasificación en donde incluye el tipo mixto o multifactorial.

Las trombofilias congénitas o primarias, las de mayor interés actual, se definen como una especial tendencia genética a la trombosis. Pueden existir formas hereditarias, adquiridas/heredadas, y potencialmente hereditarias.

Una definición más exacta de trombofilia congénita sería aquella que contempla la mutación específica de genes que codifican diferentes proteínas implicadas en el sistema hemostático.

Las características de las trombofilias congénitas son:

- Trombosis venosa (> 90% de los casos). Es posible la trombosis arterial.
- Frecuente aparición a edades tempranas (< 50 años).
- Episodios de repetición (> 50%).
- Historia familiar de trombosis.
- Localizaciones inusuales de las trombosis
- Intensidad desproporcionada al estímulo.

Otras condiciones asociadas con trombofilias Familiares son:

- Necrosis cutáneas asociadas a anticoagulantes orales.
- Púrpura fulminans (neonatos).
- Pérdidas fetales recurrentes (por trombosis de la placenta)

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Las trombofilias también pueden clasificarse de la siguiente manera:

- a) Genotípicas/fenotípicas: déficit antitrombina III; déficit de proteína C; déficit de proteína S ; resistencia a la proteína C activada (fenotipo); hiperhomocisteinemia (1994); factor V Leiden; factor II 20210 A ; factor V Cambridge; factor V Hong-Kong .
- b) Fenotipo dudoso (alteraciones del): fibrinógeno, plasminógeno, cofactor de la heparina, PAI y tPA, EPI.
- c) Adquirido: síndrome antifosfolípido.¹¹

Las clasificaciones se encuentran en constante evolución debido a que conforme pasan los años se van comprendiendo mejor los mecanismos fisiopatológicos de este conjunto de enfermedades y se dispone de mayor tecnología biogenética que permite identificar nuevas mutaciones o variantes de las mismas, vale la pena recordar que la primera descripción de una mutación genética se hizo en 1965 con la identificación de la antitrombina , la mutación de hong –Kong del factor V fue descrita en 1998 lo cual nos promete un futuro enriquecedor en cuanto a la identificación de nuevas mutaciones puntuales.

RIESGO DE TROMBOFILIA

Se ha determinado que en el 50% de los pacientes que han sido diagnosticados con un primer evento trombo embólico antes de los 50 años, también conocido como trombosis atípica se encuentra una trombofilia como causa subyacente.¹²

Existe un debate intenso en la actualidad sobre los estudios de escrutinio en población general para trombofilia, los expertos no han podido coincidir sobre los criterios para efectuar el análisis de las alteraciones en la cascada de coagulación.

HOSPITAL ANGELES LOMAS

El debate parece centrarse en definir que pacientes son los candidatos adecuados, para realizar un estudio extenso, la propuesta hasta el momento es realizarlo si se capta a pacientes con trombosis atípica, pacientes asintomáticos con trombosis, sintomático con antecedentes familiares, o bien mujeres con complicaciones obstétricas que requieran anticoncepción a largo plazo.¹³¹⁴¹⁵

CAUSAS ADQUIRIDAS DE TROMBOSIS

La incidencia de tromboembolia venosa aumenta con la edad : en los niños es de un caso por cada 100.00 personas año y en personas mayores de 75 años es casi del 1% por año .La causa más frecuente de este fenómeno es desconocida y probablemente se deba a una combinación de diferentes factores como la inmovilización , disminución del tono muscular , la frecuencia de enfermedades graves en ancianos etc .

La cirugía especialmente la cirugía ortopédica y la neurocirugía pero también la abdominal, ginecológica y la urológica siguen siendo un importante factor de riesgo para la enfermedad tromboembolica venosa , a pesar de la difusión del uso de la heparina. La inmovilización y el reposo prolongado siguen siendo los factores de riesgo más importantes .El riesgo de tromboembolia es 5 veces más alto en mujeres embarazadas durante el embarazo y el puerperio, que en mujeres no embarazadas de la misma edad¹⁶.

Causas de trombofilia secundaria o Típica**Embarazo o puerperio****Anticonceptivos orales****Terapia estrogénica por infertilidad****Síndrome nefrótico****Neoplasias**

- **Síndromes mieloproliferativos crónicos**
- **Leucemia mieloide crónica**
- **Policitemia vera**

Trombocitemia esencial**Quimioterapia****Hemoglobinuria paroxística nocturna****Enfermedad inflamatoria intestinal****Behcet****Drepanocitosis****Síndromes de hiperviscosidad**

- **Leucemias**
- **Gamopatías monoclonales**

El 10% de los pacientes menores de 60 años con diagnóstico de trombosis venosa sin causa aparente serán diagnosticados con un proceso neoplásico en un plazo de 6 meses.¹⁷

El riesgo de trombosis venosa asociado a anticonceptivos orales ha sido muy estudiado desde que se describió por primera vez su asociación en 1961. La trombosis venosa se ha hecho menos frecuente desde la introducción de los anticonceptivos a dosis bajas de estrógenos pero el riesgo sigue siendo aproximadamente 4 veces superior en comparación con las mujeres de la misma edad que no consumen hormonales.

En años recientes se ha establecido una asociación entre los anticonceptivos de tercera generación que contienen desogestrel o gestoden y la enfermedad tromboembólica. Respecto al componente progestínico se puede decir que estos tienen incluso un riesgo de trombosis superior al que confieren los de segunda generación cuyo prototipo es levonogestrel.^{18,19}

Varios estudios han demostrado que la terapia de sustitución hormonal tiroidea en mujeres postmenopáusicas aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de trombosis²⁰.

El síndrome antifosfolípido SAF se caracteriza por la asociación de trombosis venosa y arteria, abortos de repetición, trombocitopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Puede ser primario o secundario cuando se asocia a otras enfermedades la más frecuente de ellas es lupus eritematoso sistémico²¹

En la mayoría de estos casos el estudio biológico de trombosis resulta completamente normal, por lo que en general no debe realizarse. Como excepción, se recomienda una investigación solamente en las trombosis asociadas al embarazo, puerperio y consumo de anticonceptivos orales o estrógenos para infertilidad. Por definición estas enfermedades afectan a mujeres jóvenes, en edad fértil, en las que no es raro diagnosticar factores de riesgo trombótico hereditarios como las mutaciones del factor V de Leiden y PTG20210A o anticuerpos antifosfolípidos.²²²³

CAUSAS GENÉTICAS DE TROMBOSIS O TROMBOFILIAS PRIMARIAS

DÉFICIT DE PROTEÍNA C

La proteína C(PC) es una glucoproteína dependiente de la vitamina K, se sintetiza en el hígado es precursor de la PC activada; se activa en la superficie de las células endoteliales por el complejo trombina- trombomodulina .La PC activada degrada los factores Va y VIIa con la proteína S(PS) como cofactor esto ocurre en la superficie de las plaquetas y el endotelio , de este modo se detiene la coagulación .Este déficit se hereda de forma autosómica dominante. Los pacientes homocigotos son poco frecuentes pero presentan una clínica grave , habitualmente con purpura fulminans.

La prevalencia del déficit de PC en la población general es 0.2 % al 0.4% y que en pacientes con trombosis venosa no seleccionados es de aproximadamente un 3% el déficit de proteína c se asocia con un elevación del riesgo de trombosis entre 2 a 6 veces .Se pueden distinguir desde el punto de vista fenotípico 2 tipos de deficiencia de PC, el tipo 1 se caracteriza por disminución paralela de la actividad funcional y del nivel antigénico , mientras que el grupo 2 la actividad funcional disminuida contrasta con los niveles antigénicos normales sin expresión de la existencia de una molécula anormal.

La edad promedio de presentación se encuentra entre los 40 y 50 años , esta deficiencia se asocia a trombosis durante el puerperio .Estos individuos muestran mayor riesgo de recidiva al cambiar de heparina a antagonistas de la vitamina K

HOSPITAL ANGELES LOMAS

DÉFICIT DE PROTEÍNA S

La PS se sintetiza fundamentalmente en el hígado, en las células endoteliales, megacariocitos y células de Leydig testiculares, es una glucoproteína K dependiente y es el cofactor de la proteína C activada (PCA) en la degradación de los factores Va y VIIIa. El 40% de la PS circula libre en el plasma, mientras que el resto lo hace ligado a la C4b-BP y no es activa como cofactor de la PCA. Existen pocos estudios de la prevalencia del déficit de PS en la población general, su prevalencia en pacientes con tromboembolia venosa no seleccionados es de 2%. En un importante estudio caso control no se pudo confirmar que fuera un factor de riesgo de trombosis venosa, pero existen estudios familiares que apoyan la tesis de que sea factor de riesgo; en cualquier caso la evidencia es menor que en el caso de la PC y el riesgo no ha podido ser cuantificado. Existen 3 tipos fenotípicos distintos: el tipo I se caracteriza por la disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional. El tipo II tiene niveles normales de PS total y libre y disminución de la actividad funcional.

Por último, el tipo III, caracterizado por una disminución paralela de la proteína S funcional y la proteína S libre antigénica con niveles antigénicos totales normales.

Muchos de los casos de tipo I y III responden a una misma causa genética, por lo que convendría hablar sencillamente de dos tipos de déficits de PS, uno cualitativo (tipo II) con disminución de actividad y niveles normales de antígeno; el tipo I tendría dos subtipos caracterizados por presentar niveles normales o bajos de PS total

Los defectos moleculares responsables del déficit de PS son muy variados. Un hecho sorprendente y para el que no existe una explicación adecuada es que en una proporción importante de pacientes no se puede detectar ningún defecto en el gen de la PS que explique el déficit

DÉFICIT DE ANTITROMBINA

La antitrombina (AT) es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado. Es el principal inhibidor de la trombina y otras enzimas de la coagulación (factores Xa, IXa, XIa) mediante un complejo irreversible, lo que lo convierte en uno de los reguladores fisiológicos más importantes de la formación de fibrina.

La prevalencia del déficit de AT en la población general es de 0,02%-0,3% y en los pacientes no seleccionados con tromboembolia es de alrededor del 1%. Se hereda de forma autosómica dominante y los heterocigotos tienen niveles cercanos a la mitad de lo normal.

El riesgo de trombosis asociado al déficit de AT es 50 veces superior que el riesgo de las personas sin déficit. Existen 2 tipos fenotípicos: el tipo I con disminución de la actividad y de los niveles antigénicos y el tipo II o funcional con 3 subtipos: las alteraciones del sitio reactivo, las alteraciones del sitio de unión a la heparina y los defectos que afectan tanto al sitio reactivo como al de la unión a la heparina. Parece que los defectos funcionales que afectan únicamente al sitio de unión a la heparina confieren menor riesgo de trombosis venosa.

El déficit homocigoto es una situación extremadamente rara y casi exclusiva del tipo II con defecto en el lugar de unión a la heparina; estos pacientes tienen una historia de trombosis venosa y arterial que comienza en etapas tempranas de la vida 25-30 años. Puede haber deficiencias adquiridas por defecto de síntesis (hepatopatías) o por pérdidas excesivas (síndrome nefrótico, enteropatías)

HOSPITAL ANGELES LOMAS

FACTOR V LEIDEN

El factor V es una glucoproteína plasmática de síntesis hepática, se activa por la protrombina y es cofactor del factor Xa en el complejo protrombinasa. Fue descubierto en 1993 cuando Dahlbäck demostró que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tras la adición de PCA se alargaba menos en algunos pacientes con historia personal y familiar de tromboembolia venosa que en los individuos sanos. Poco tiempo más tarde se demostró que la alteración responsable del 80% de los casos de resistencia a la PCA es una sustitución en la molécula del factor V de la arginina 506 por una glutamina (Arg506Gln), mutación que fue denominada factor V Leiden. Esta sustitución es consecuencia de una mutación (G por A) en el nucleótido 1691 del gen del factor V16.

El factor Va se inactiva por la acción proteolítica de la PCA que hidroliza los enlaces en posición Arg506, Arg306 Arg679. La sustitución Arg506Glu en el factor V provoca una resistencia de esta molécula a la degradación por la APC. La prevalencia de la mutación en las poblaciones de origen caucásico es muy alta pero no está presente en la raza negra africana, la población del Extremo Oriente ni en las razas indias americanas.

La presencia de factor V Leiden aumenta el riesgo de padecer tromboembolia venosa de 3 a 7 veces para los heterocigotos, y de 10 veces para los homocigotos. Se asocia a 30 veces más riesgo de trombosis asociada a la toma de anticonceptivos orales. La edad de aparición de la primera trombosis es entre los 35-40 años.

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Mutación G20210A de la protrombina

En 1996 se describió una variante genética de la protrombina asociada con un riesgo 3 veces superior de tromboembolia venosa. La anomalía consiste en una mutación (G por A) en el nucleótido 20210 del gen, esta mutación produce una variante en la zona del promotor del gen de la protrombina, que no ocasiona ninguna alteración estructural. Esta variante se asocia con un aumento de los niveles de protrombina en plasma que pueden ser responsables del aumento del riesgo de trombosis a través de un mecanismo todavía no plenamente conocido. La frecuencia de heterocigotos en la población general oscila entre 0,5% y 4% dependiendo del grupo étnico estudiado. Los homocigotos son relativamente comunes. La edad de presentación es entre los 45-50 años. El riesgo de trombosis es 2-3 veces superior a los no afectados. Como peculiaridad clínica cabe destacar una mayor prevalencia en pacientes con trombosis de los senos venosos.

OTRAS ANOMALIAS PLASMÁTICAS ASOCIADAS CON RIESGO DE TROMBOSIS**Factor VIII**

El nivel elevado de factor VIII coagulante es un factor de riesgo de tromboembolia venosa recientemente identificado. Los niveles elevados están presentes en el 10% de la población general y en el 25% de los pacientes con tromboembolia venosa. Estudios más recientes sugieren que los niveles elevados de factor VIIIc después de padecer un primer episodio de trombosis son un importante factor de riesgo de presentar un segundo episodio. Los niveles de factor VIII están regulados por el grupo sanguíneo (personas con grupo no-0 tienen niveles más elevados) y por el factor von Willebrand que es el transportador del factor VIII, pero deben existir otros factores genéticos importantes en la regulación de los niveles de factor VIII que todavía no han podido ser identificados y que explicarían la propensión familiar a tener niveles elevados de factor VIII. La identificación de estos factores genéticos es una de las áreas de la trombofilia donde más activamente se investiga en la actualidad.

HOSPITAL ANGELES LOMAS

HIPERHOMOCISTEINEMIA

Los niveles moderadamente elevados de homocisteína plasmática aumentan 2 veces el riesgo de trombosis venosa. Los niveles elevados están presentes en el 5% de la población general y en, aproximadamente, el 10% de los pacientes. La hiperhomocisteinemia puede ser el resultado de factores genéticos y situaciones adquiridas. Como factor adquirido destaca el déficit de consumo de determinadas vitaminas (B6, B12 y ácido fólico) y entre los factores genéticos la variante termolábil de la enzima metilen tetrahydro folato reductasa (MTHFR) producida por una mutación puntual. Recientemente la hiperhomocisteinemia moderada se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con trombosis, con frecuencias que oscilan entre el 10-16%. Las alteraciones enzimáticas implicadas en la hiperhomocisteinemia grave son la deficiencia de cistationina-B sintetasa y la deficiencia homocigota de la MTHFR. La mutación C677T, causa una forma termolábil de la metilentetrahydrofolatoreductasa, que es responsable en su forma homocigota en la mayoría de los casos de hiperhomocisteinemia moderada.²⁴

Thrombophilic Defect	Estimated Relative Risk	References
Antithrombin, protein C, or protein S deficiency	2.5	De Stefano V. <i>Thromb Haemost.</i> 1994;72:352-355. Van den Belt AG. <i>Arch Int Med.</i> 1997;157:2227-2232. Margaglione M. <i>Thromb Haemost.</i> 1999;82:1583-1587.
Factor V Leiden mutation	1.4*	Lindmarker P. <i>Thromb Haemost.</i> 1999;81:684-689. Simioni P. <i>N Eng J Med.</i> 1997;336:399-403. Ridker PM. <i>Circulation</i> 1995;92:2800-2802. Eichinger S. <i>Arch Intern Med</i> 2002;162:2357-2360. Rintelen C. <i>Thromb Haemost.</i> 1995;75:229-232. Baglin T. <i>Lancet</i> 2003;362:523-526. Palareti G. <i>Circulation</i> 2003;108:313-318.
Prothrombin 20210A mutation	1.4*	Lindmarker P. <i>Thromb Haemost.</i> 1999;81:684-689. Baglin T. <i>Lancet</i> 2003;362:523-526. Eichinger S. <i>Thromb Haemost.</i> 1999;81:14-17. De Stefano V. <i>Br J Haematol.</i> 2001;113:630-635. Miles JS. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2001;37:215-218.
Elevated levels of factor VIII	5-11	Kraaijenhagen RA. <i>Thromb Haemost.</i> 2000;83:5-9. Kyrle PA. <i>N Eng J Med.</i> 2000;343:457-462. Legnani C. <i>Br J Haematol.</i> 2004;124:504-510.
Mild hyperhomocysteinemia	2.6-3.1	Den Heijer M. <i>Lancet.</i> 1995;345:882-885. Eichinger S. <i>Thromb Haemost.</i> 1995;80:556-559.
Antiphospholipid antibodies	2-9	Frandoni P. <i>Thromb Haemost.</i> 1995;75:859. Rance A. <i>Thromb Haemost.</i> 1997;77:221-222. Schulman S. <i>Am J Med.</i> 1998;104:332-338.

* pooled using the using the Mantel-Haenszel method

Ilustración 2. estudios que muestran el riesgo de recurrencia, relacionando la trombofilia primaria con el primer evento tromboembólico

INTERACCIÓN GEN-GEN Y GEN-AMBIENTE

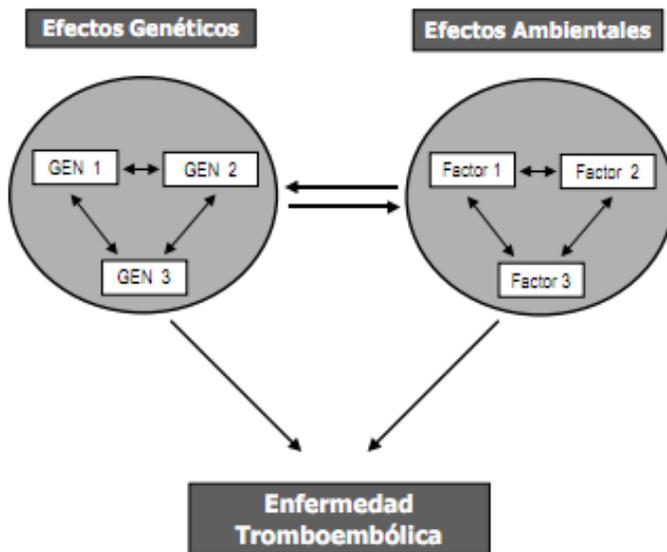


Ilustración 3: Esquema de interacción compleja y multifactorial de la trombofilia¹

Hoy en día se considera necesario para que se produzca un episodio de trombosis la coexistencia de varios factores de riesgo. El primer dato que hizo pensar en esta posibilidad fue la demostración de que las personas con déficit de PC e

historia de trombosis tienen un riesgo de trombosis mucho más

elevado que las personas con déficit de PC, sin ningún caso de trombosis en la familia. Esta discrepancia en la expresión clínica no se puede explicar por diferentes mutaciones en la molécula de PC por lo que se sugirió que debía existir un factor genético adicional en las familias sintomáticas que explicara esta diferencia.

Recientemente se ha demostrado que el factor V Leiden es el factor genético adicional y el 75% de los individuos que heredan ambos factores desarrollan la trombosis.²⁵ Datos similares se han obtenido en familias con déficit de PS y AT, en este último caso la interacción parece particularmente intensa, ya que casi el 100% de los individuos portadores de los 2 defectos padecieron trombosis durante la juventud.

También se ha demostrado muy importante papel en la precipitación de un episodio tromboembólico la interacción de un factor genético y uno adquirido. De este tipo de interacción la mejor caracterizada es la interacción entre anticonceptivos orales y el factor V Leiden y la protrombina 20210A²⁶..

HOSPITAL ANGELES LOMAS

En el caso de trombosis venosa cerebral la combinación de déficit de PC, factor V Leiden o protrombina 20210 A y el uso de anticonceptivos orales lleva a un riesgo entre 30 y 150 veces mayor que las mujeres sin defecto ni consumo de anticonceptivos. Este riesgo combinado es mucho más elevado que el riesgo individual conferido por los anticonceptivos o por el defecto trombofílico. Parece evidente que también existe una interacción entre el embarazo y el puerperio y los defectos trombofílicos genéticos. Aproximadamente el 45% de las mujeres con enfermedad tromboembólica venosa relacionada con el embarazo son portadoras del factor V Leiden y el 17% de la protrombina 20210A.²⁷

EPIDEMIOLOGIA

	Deficiencia de antitrombina	Deficiencia de proteína c	Deficiencia de proteína S	Factor V de Leiden	Mutación de la protrombina 20210 ^a	Anticoagulante lúpico	Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos anti β2 GPI
Prevalencia en	0.02%	0.2%	0.03-	3-7%	0.7-4%	1-8%	5	3.4

HOSPITAL ANGELES LOMAS

población general			0.13%					
Riesgo relativo del primer evento trombótico	5-10	4-6.5	1-10	3-5	2-3	3-10	0.7	2.4
Riesgo relativo trombolia recurrentes	1.9-2.6	1.4-1.8	1.0-1.4	1.4	1.4	2-6	1-6	No hay datos
Riesgo relativo de trombosis arterial	No hay asociación	No asociación consistente	No asociación consistente	1.3	0.9	10	1.5-10	No hay datos
RR.decomplicaciones durante el embarazo	1.3-3.6	1.3-3.6	1.3-3.6	1.0-2.6	0.9-1.3	No hay datos consistentes	No hay datos consistentes	No hay datos

La cifra estimada de trombofilia en la población general varía de 1:2,500 a 1:5000.²⁸ La prevalencia de defectos trombofílicos comunes, tales como el factor V Leiden y la mutación protrombina G20210A, varía según la etnia. Así, estas mutaciones se encuentran en el 2%-7% de los caucásicos y 1%-3% de la población general²⁹

Tabla 1. Prevalencia de trombofilia y riesgo relativo estimado para distintas manifestaciones clínicas.³⁰

Cuatro estudios evaluaron el riesgo de TVP en heterocigotos para la mutación del gen de la protrombina G20210A, cuando los resultados fueron evaluados no se encontró una razón de momios estadísticamente significativa, en contraste los pacientes con niveles elevados de factor V tienen de 6-11 veces más riesgo de trombosis recurrente, y el riesgo para hiperhomocisteinemia es tres veces superior.

Tabla 2. Prevalencia de marcadores biológicos y su riesgo relativo en casos y controles.³¹

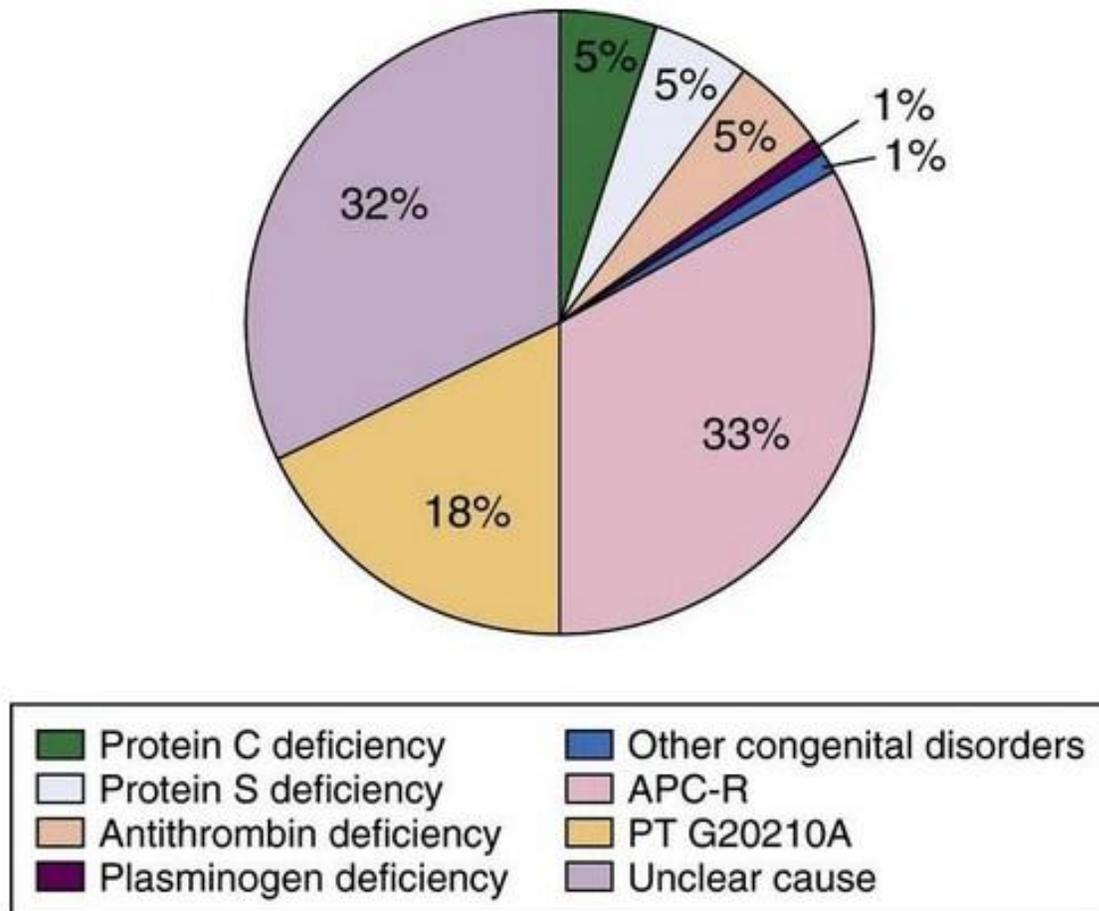
Trombofilia	Población general Caucásica (% portadores)	Pacientes con TVE (%)	Riesgo Relativo de TEV (casos y controles)	Incidencia anual de TEV (%)
Deficiencia AT	0.02-0.16	4.3	5	1-2
Deficiencia PC	0.2-0.4	4.8	6.5	1-2
Deficiencia PS	-	4.3	1.7	1-2
Factor V Leiden	4.8	18.1	7 (heterocigotos) 40-80 (homocigotos)	0.19-0.67
PT G20210A	2.0	7.3	2-3	0.13
FVL+G20210A	0.01	2.2	20	0.57
Hiperhomocistinemia	5	10-25	2.5	-
MTHFR 677 TT	13.7	13.9	1	-

Los pacientes que son homocigotos para el factor V de Leiden, para la para la mutación de la protrombina G20210A o que tienen defectos trombofílicos mixtos el riesgo es mucho mayor. Por otro lado el riesgo encontrado para los pacientes con antifosfolípidos positivos o anticoagulante lúpico es de 2 a 9 veces mayor.¹

Un estudio realizado en 2007 por Middeldorp y colaboradores, informaron que en población general que donó sangre, la prevalencia de deficiencia de antitrombina es de 1:300 y la deficiencia de proteína C entre 1:200 y 1:500. La mutación del Factor V de

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Leiden y la mutación del gen de la Protrombina 20210 varían en Europa entre 2% a 7% y 1% a 3%, respectivamente. Sin embargo debido a la variabilidad de estas mutaciones según la etnia no hay datos homogéneos sobre su prevalencia, en la tabla numero 3 se muestra la prevalencia según estudios norteamericanos .



Results of testing for congenital hypercoagulable states projected for patients with idiopathic deep venous thrombosis in 2003. APC-R, activated protein C resistance; PT G20210A, prothrombin G20210A mutation.

Tabla 3. Prevalencia de estados hipercoagulables en diferentes poblaciones ³²

HOSPITAL ANGELES LOMAS

ESTADO HIPERCOAGULABLE	POBLACIÓN GENERAL (%)	PACIENTES CON UN EVENTO TVP	FAMILIAS CON TROMBOFILIA (%)
FACTOR V	3-7	20	50
Deficiencia de antitrombina	1-3	6	18
G20210A	0.02	1	4-8
Deficiencia de proteína C	0.2-3	3	6-8
Deficiencia de proteína S	NA	1-2	3-13
Hiperhomocisteinemia	5-10	10-25	ND
Anticuerpos anti-fosfolipidos	0-7	5-15	ND

ESTUDIOS EN MÉXICO

Existen pocos trabajos estadísticos sobre prevalencia de trombofilias en mestizos mexicanos. En la ciudad de Puebla, Ruiz Arguelles en su primer trabajo sobre este rubro 1999 encontró que de una población de 102 pacientes con trombosis atípica la mutación más frecuente encontrada fue la resistencia a la proteína C activada en 39.2% de los casos.

De forma interesante concluyo que en estos pacientes la mutación asociada del factor V de Leiden fue de solo el 10% en contraste con el 20% de asociación en población

HOSPITAL ANGELES LOMAS

caucásica³³, estos datos los confirmo en una nueva serie de 100 pacientes en un periodo de 70 meses en el 2007. De forma adicional demostró que 94% de los pacientes mexicanos que presentaron algún marcador clínico de trombofilia, 81% se presenta con dos o más anormalidades trombofilicas coexistentes 67% mutación del gen C677T de metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y 57% síndrome de plaquetas pegajosas(SPP).^{34,35}.

La frecuencia con la que aparece la mutación del gen de MTHFR en especial las dos variantes más frecuentes, termolábiles, la C677T y la A1298C, podría explicarse haciendo referencia a algunos estudios epidemiológicos que han demostrado que la frecuencia de esta mutación es mayor en poblaciones mediterráneas, hispanas, europeas y norteamericanas.³⁶

El mestizaje de México es predominantemente de indígenas con españoles, sin embargo no hay estudios globales hasta donde sabemos sobre la prevalencia de trombofilia en indígenas y mestizos mexicanos. Por otro lado llama la atención que los estudios realizados por los españoles encontraron que esta mutación estaba asociada en un 23% a hiperhomocisteinemia moderada en los pacientes que se presentaban con un evento tromboembólico venoso³⁷. Asociación que no se reporta en los estudios hasta ahora realizados en mexicanos.

La prevalencia de SPP no se conoce al detalle pero hay informes que sugieren que es frecuente. Algunos autores señalan que el SPP es responsable en un 50% de los

HOSPITAL ANGELES LOMAS

pacientes con trombosis de vasos retinianos, 30% de los pacientes con isquemia cerebral transitoria(TIA),20 %con infartos al miocardio y 15% en pacientes con pérdidas fetales recurrentes³⁸³⁹ Schafer en el 2003 sugiere que probablemente todos los eventos trombóticos tengan una predisposición heredada⁴⁰ y dependiendo del número de mutaciones o el polimorfismo en los genes, un evento trombogénico puede ocasionar trombosis leve o grave⁴¹. De acuerdo con esto, los estados trombofilicos son un conjunto de situaciones tanto congénitas como adquiridas que se asocian con el desarrollo de episodios Trombofilicos, que podrían ser únicos o múltiples.⁴²

En el 2010 martinez-murillo y cols, publico su serie multicentrica (instituto nacional de neurologia,, hospital siglo XXI, hospital general y Gabriel mancera) con 200 casos de los cuales se estudiaron a 72 pacientes para trombofilias en donde encontraron que el 40.2% de su población tenía un defecto primario trombofilico, en el 60% no se identifico la causa primaria , la alteración más frecuente fue resistencia a proteína C, con una baja asociación a factor V de Leiden menor 4% ,y el 7% de su población era homocigota para una mutación de MTHFR. ⁴³

Por último Rojas y colaboradores analizaron retrospectivamente 15 años de pacientes hospitalizados en una institución privada del Distrito Federal, incluyeron a 275 pacientes con diagnostico de trombosis venosa abordando a 170 pacientes para trombofilia, ellos encontraron que la trombofilia primaria más frecuente (n:41 pacientes positivos) fue la deficiencia de proteína S en 32.8% de los pacientes y la deficiencia de proteína C 25.7% seguida por hiperhomosisteinemia 8%, factor V de Leiden 8.57%,^{20210A} 8.5,deficiencia de antitrombina 7.4%.

El estudio tiene la fortaleza de estudiar un extenso numero de trombofilias primarias , sin embargo cabe destacar que el autor no especifica el momento de la toma de muestra de los factores funcionales , por lo que podrían estar alterados debido al evento agudo

HOSPITAL ANGELES LOMAS

trombótico o por el tratamiento con anticoagulación, por otro lado no se dividen las poblaciones, ni se mencionan otras comorbilidades en este estudio se encuentran mezclados factores de riesgo clásicos, con trombofilias primarias, lo que hace difícil de distinguir cual fue el desencadenante trombótico⁴⁴.

AREAS DE INCERTIDUMBRE EN EL ABORDAJE Y TRATAMIENTO MEDICO

A pesar de que en los últimos años se han realizado numerosos estudios clínicos de investigación sobre los efectos del tratamiento durante diferentes periodos en sujetos con tromboembolismo venoso idiopático el tiempo óptimo de tratamiento con anti coagulación oral permanece incierto. Autores europeos recomiendan el tratamiento con anti coagulación oral desde el primer evento trombo embólico; mientras sus detractores como la doctora Middelrop lo considera subóptimo debido a las complicaciones asociadas al tratamiento.

Por otro lado algunos estudios hacen referencia a que no debe perderse de vista que un porcentaje cercano al 30% de los pacientes con trombofilia quedan sin diagnóstico y recomiendan la continuación de anti coagulación oral en los pacientes con tromboembolismo venoso que se asocia a valores altos de dímero D o a la falta de normalización de este reactante posterior a un mes del evento centinela ya que se asocian con un mayor riesgo de trombosis recurrente 10.2% en pacientes con trombofilia contra un 5.7% en pacientes sin trombofilia, comparado contra placebo 2%⁴⁵

HOSPITAL ANGELES LOMAS

ABORDAJE DIAGNOSTICO

De forma ideal los estudios deben realizarse de 4 a 6 semanas del evento tromboembólico, esto es debido a que los periodos de enfermedad aguda incluyendo el tromboembolismo venoso, pueden dar lugar a la elevación de reactantes de fase aguda incluyendo al factor VIII, anticardiolipinas, las pruebas funcionales de trombina y otros factores K dependientes pueden resultar falsamente positivos. Las mutaciones puntuales sobre el factor V de Leiden, MTHFR, y antitrombina III realizadas por PRC se pueden solicitar.

CUADRO ADAPTADO DEL LIBRO EDUCACIONAL DE HEMATOLOGIA, Y ESTADOS HIPERCOAGULABLES DE LA CLEVELAND CLINIC. ESTUDIOS PROPUESTOS POR FASES DE ESTUDIO.⁴⁶

Primera fase	Segunda fase	Tercera fase
BH y FSP	PC, PS y AT	QS, PFH, EGO, etc
TP, TTP, TT, Tiempo de reptilasa	Pruebas HPN	Electroforesis de proteínas
Dímero D	Mutación Jak-2	Marcadores tumorales
Fibrinógeno	Factores de coagulación	Marcadores de inflamación y autoinmunidad
ACL, aCL, Anti β 2G1	Plasminógeno	Imagenología
RPCA y/o FVL	Pruebas para TIH	Endoscopia y colonoscopia
G20210A	Agregación plaquetaria	Otros
Homocisteína		

TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS AGUDOS

En pacientes con trombofilia conocida o no, que se presenten con una tromboembolismo debe tratarse con un régimen estándar de heparina y anti coagulación oral con warfarin hasta alcanzar un INR de 2.0 a 3.0, El tratamiento con warfarina reduce el riesgo de recurrencia en un 90 a un 95 por ciento, pero el riesgo anual de hemorragia fatal es de 0,25%, la duración del tratamiento , dependerá del diagnostico.

CUADRO QUE CORELACIONA LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON EL DIAGNOSTICO COMO FACTOR DE RIESGO

Factores de riesgo	Duración de la anticoagulación
Factor de riesgo reversible	3 meses
TEV idiopático	Al menos 3 meses, valorar indefinida
Paciente con cáncer activo TEV recurrente	Indefinida
Trombofilia, trombosis que puso en peligro la vida, dímero D persistentemente elevado y/o trombosis residual	Indefinida (No universalmente aceptado)

HOSPITAL ANGELES LOMAS

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la trombosis ha tenido un notable incremento como causa de morbimortalidad hospitalaria, es necesario determinar cuál es la incidencia de trombosis secundaria a trombofilia, así como describir cuál es la alteración más frecuente en nuestro universo; esto dará lugar a la búsqueda de la tasa de retrombosis según los factores de riesgo asociados a la población mexicana, para generar estrategias de prevención y conductas de tratamiento.

HIPÓTESIS

Se Obtendrán datos epidemiológicos y de incidencia en nuestra institución diferentes a los reportados en la literatura mundial.

Alternativa

Se observará una mayor prevalencia de síndrome de plaquetas pegajosas en asociación a mutación del gen MTHFR y resistencia a la proteína C no asociada a mutaciones habituales del factor V de Leiden, en comparación a la reportada en la literatura mundial.

NULA

Obtendremos datos epidemiológicos y de incidencia en nuestra institución similares a los reportados en la literatura mundial

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la prevalencia de trombofilias en nuestro hospital.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las prevalencias en nuestra población con diagnóstico de tromboembolismo las siguientes alteraciones implicadas en trombofilia

1. Deficiencia de antitrombina
2. Deficiencia de proteína c
3. Deficiencia de proteína s
4. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico
5. Resistencia a la proteína C activada y mutación del factor V de Leiden
6. Mutación G20210A de gen de la protrombina
7. Mutación del gen de MTHFR
8. Síndrome de plaquetas pegadas.

Conocer las características clínicas más relevantes en los pacientes con alteraciones trombofílicas y establecer su papel en la identificación de los individuos con trombofilia

1. Origen étnico.
2. Edad de la primera trombosis
3. Tasa de recurrencias
4. Presencia de historia trombotica familiar
5. Tasa de trombosis idiopáticas
6. Localización de las trombosis

CRITERIOS OPERACIONALES

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso en el expediente.

Expresado en años

Sexo: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Expresado en masculino o femenino.

Origen étnico:. Conjunto de personas que comparten rasgos culturales, lengua, religión, Expresado como judío, árabe, egipcio, etc.

Nacionalidad: Se refiere a pertenencia a un grupo social de fuerte personalidad identitaria (el carácter nacional de un pueblo), se expresa como mexicano, canadiense , argentino , etc

Lugar de residencia: estado o municipio en el que radica el paciente.

Trombofilia: se define como la tendencia acusada al tromboembolismo , ens especial de tipo venoso, en muchos casos secundario a factores hereditarios.

Tromboembolismo : situación clínico- patológica desencadenada por la obstrucción de un vaso arterial o venoso por un trombo

Edad de la primera trombosis: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la aparición del primer evento tromboembolico.

Presencia de historia trombotica familiar : se define como antecedente familiar de tromboembolismo venoso no provocados por factores de riesgo adquiridos, que afectan a varios miembros familiares , debido a la asociación autosomica dominante habitualmente son dos hombres o dos mujeres., expresado como positivo o negativo.

Localización de las trombosis: descripción de la localización anatómica del tromboembolismo, identificada mediante clínica y apoyo de exámenes de gabinete como ultrasonido doppler, pletismografía , resonancia magnetica o angiotomografía.

Evento vascular previo: se define como el antecedente de un evento tromboembolico previo expresado en números enteros.

Trombosis atípica: Es un evento tromboembólico que ocurre en pacientes jóvenes, menores de 50 años, en sitios inusuales como los senos cerebrales, venas mesentéricas, sistema portal, mujeres con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes, con antecedente de preclamsia, HELLP, retardo uterino, o trombosis recurrente.

La positividad de los siguientes parámetros se efectuó mediante la captura de los resultados realizados en un laboratorio que colabora con el hospital llamado QUEST diagnostics y cuenta con métodos estandarizados y aprobados para su realización.

Mutación de MTHFR: Mutación 677C-T en el gen de la 5,10-Metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) está presente a alta frecuencia en las poblaciones europeas esta mutación se asocia con riesgo de hiperhomocisteinemia y padecimientos vasculares

Valor : nombra el tipo de mutación las más frecuentes C677T, A1298C positivo/Negativo Homocigoto o heterocigoto

Deficiencia de antitrombina: deficiencia cuantitativa de este importante anticoagulante natural que inhibe la coagulación de los factores IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa, secundaria a la formación de complejos covalentes en caso de ser positiva :Ayuda a la detección de estados hipercoagulables asociados con episodios de trombosis venosa. Puede ser útil en pacientes que aparentan tener una baja respuesta a la heparina.

Incluye: Si la actividad de la antitrombina III es baja o anormal, se realiza el antígeno de antitrombina III con un cargo adicional: (CPT: 85301)

Determinación: positivo o negativo

Deficiencia de proteína C: Deficiencia de una proteína sintetizada en el hígado que al ser activada degrada los factores Va y VIIa con la proteína S como cofactor y detiene la cascada de coagulación

Rango de referencia normal 70-180%

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Deficiencia de proteína S: Deficiencia del co factor de la proteína C que inactiva los factores Va y VII. Los niveles disminuidos de proteína S se pueden encontrar en pacientes con deficiencia hereditaria, debe descartarse uso de warfarina y deficiencia de vitamina K rango de referencia normal : 70-150%

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico : se trata de padecimientos autoinmunitarios que se caracterizan por anticuerpos antifosfolípidos o anti coagulante lúpico positivos .

Perfil de antifosfolípidos : La prueba incluye anticuerpos antifosfolípidos positivos para IgA > 20 negativo 20-30 positivo , IgG <10 negativo, >30 positivo, IgG <10 negativo >20 positivo

Resistencia a la proteína C activada trastorno autosómico dominante o adquirido en donde existe un trastorno hemostático caracterizado por una respuesta anticoagulante pobre a la proteína C activada

Normal:>2.2, límite 1.6-2.1, anormal <1.6

Mutación del factor V de Leiden mutación derivada de un cambio en la molécula del factor V de la arginina 506 por una glutamina (Arg506Gln)

Mutación G20210A de gen de la protrombina mutación en el gen de la protrombina que se asocia a niveles elevados de protrombina en la circulación .

Incluye Análisis de mutación del factor V (Leiden), análisis de mutación de la protrombina (factor II) 20210G→

Resultado : positivo/ negativo

Síndrome de plaquetas pegajosas trastorno plaquetario autosómico dominante cuyo defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y está caracterizado por un incremento anormal de la agregación de las plaquetas con difosfato de adenosina (ADP), epinefrina o ambas.

Homocisteína: Es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, este ha sido considerado factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares. Se realiza por inmuno ensayo de polarización fluorescente para la detección cuantitativa del aminoácido homocisteína

Valor de referencia (4.4-12.4 micromoles /L

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, retrospectivo en términos de frecuencias y porcentajes para las variables nominales, y en términos de media y desviación estándar para las variables numéricas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Tratándose de un estudio descriptivo no tiene repercusiones negativas para la salud de los enfermos, no obstante se cuidara la confidencialidad de los casos y se respetarán los lineamientos de la Declaración de Helsinki en su versión de Seúl 2008

UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los expedientes clínicos del archivo médico, base de datos del grupo de neurología, hematólogos y reumatólogos certificados en nuestro hospital de pacientes con diagnóstico de ingreso o egreso de episodio veno oclusivo, que incluye los diagnósticos de trombosis venosa profunda, evento vascular cerebral, tromboembolia pulmonar, trombosis recurrente, resistencia a la terapia antitrombótica tradicional, hospitalizados en el hospital Angeles Lomas en el periodo comprendido del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2012, de forma cruzada se obtendrán los resultados de laboratorio que confirmen o descarten diagnóstico de trombofilia con la finalidad de conocer la prevalencia y características demográficas de los pacientes diagnosticados con esta patología en nuestra población.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión:

Haber sido atendido en el Hospital Ángeles Lomas

Primer evento trombosis en menores de 50 años

Historia familiar de trombosis

Trombosis recurrente sin la presencia de factor precipitante aparente, en caso de ser mayores de 50 años, solo se incluyeron a aquellos cuyo primer evento trombótico ocurrió antes de los 50 años.

Trombosis en sitios anatómicos inusuales

Primer evento trombótico en mujeres con terapia de remplazo hormonal iniciada en un periodo menor a 6 meses.

Embarazada con trombosis, antecedentes tromboembólicos o abortos recurrentes

Exclusión:

Pacientes mayores de 60 años

Antecedente de traumatismo previo

Antecedente de neoplasia conocida

Antecedente de inmovilización prolongada

Neoplasias mieloproliferativas

Neoplasia sólida conocida o detectada dentro de los primeros 2 meses del evento tromboembólico

Obesidad

MATERIAL Y MÉTODOS

Por medio de la base de datos del archivo del hospital Ángeles lomas, y de la base de datos de la consulta externa de neurólogos, hematólogos y reumatólogos certificados del hospital, se hizo una búsqueda de los expedientes con diagnóstico de ingreso o egreso de episodio veno oclusivo, que incluye los diagnósticos de trombosis venosa profunda, evento vascular cerebral trombótico, tromboembolia pulmonar, trombosis recurrente.

Mediante los códigos CIE 10 126.163,174 encontrando 240 expedientes entre el 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2012. Se realizó el muestreo con un universo de 7144 pacientes, con un intervalo de confianza del 97.5% y un error del 0.5 % obteniendo un total de 94 pacientes encontrando se seleccionaron 240 expedientes entre el 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2012.

Al realizar revisión se excluyeron los expedientes de pacientes mayores de 60 años con primer evento trombótico asociado a causas de trombofilia con factores de riesgo clásicos, pacientes mayores de 60 con trombosis recurrente cuyo primer evento trombótico no ocurriera antes de los 50 años, así mismo a menores de 50 años con antecedentes de traumatismo previo, obesidad inmovilización prolongada, pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida o hematológica conocida o detectada dentro de los primeros 2 meses posterior al evento tromboembólico.

Los pacientes incluidos en el grupo de trombosis atípica se subdividieron en dos grupos, pacientes sin abordaje para trombofilia y pacientes que fueron abordados para el estudio de trombofilias primarias, que a su vez se subdividió en tres grupos, aquellos con estudios para trombofilia primaria positiva, aquellos con diagnóstico de trombofilia adquirida y pacientes con trombofilia idiopática, es decir un perfil para trombofilias negativo.

Se ingresaron las variables seleccionadas, en cuanto a características demográficas (edad, sexo, nacionalidad, etnia), factores de riesgo (uso de anticonceptivos orales con fecha de inicio menor a 6 meses, tabaquismo, antecedentes familiares de trombosis, antecedentes personales de trombosis previa), historia de tromboembolismo (edad de la primera trombosis, número de trombosis previas) sitio anatómico de el evento tromboembólico (determinado por estudios de gabinete, dividido en Trombosis venosa de miembros pélvicos, trombosis pulmonar (masiva, bilateral, múltiple, aguda o crónica, infarto pulmonar,) Evento vascular cerebral tromboembólico (territorio vascular afectado, arteria cerebral media, senos sagitales, cortical, múltiple) y otros. Perfil de trombofilia (deficiencia de antitrombina III (DATIII), Deficiencia de proteína S (DPS) Resistencia a proteína C (RPC) Deficiencia a proteína S (DPS), síndrome antifosfolípido (SAP) anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos antinucleares (ANA/ANCA), beta 2 glicoproteína B2 glicoproteína, mutación del factor V de Leiden (MFVL), Mutación de metileno tetra hidrofolato reductasa (MTHFR), mutación en el gen de la protrombina G20210A y otros (mutación del activador del plasminógeno (MPAI), síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), hiperhomocisteinemia.

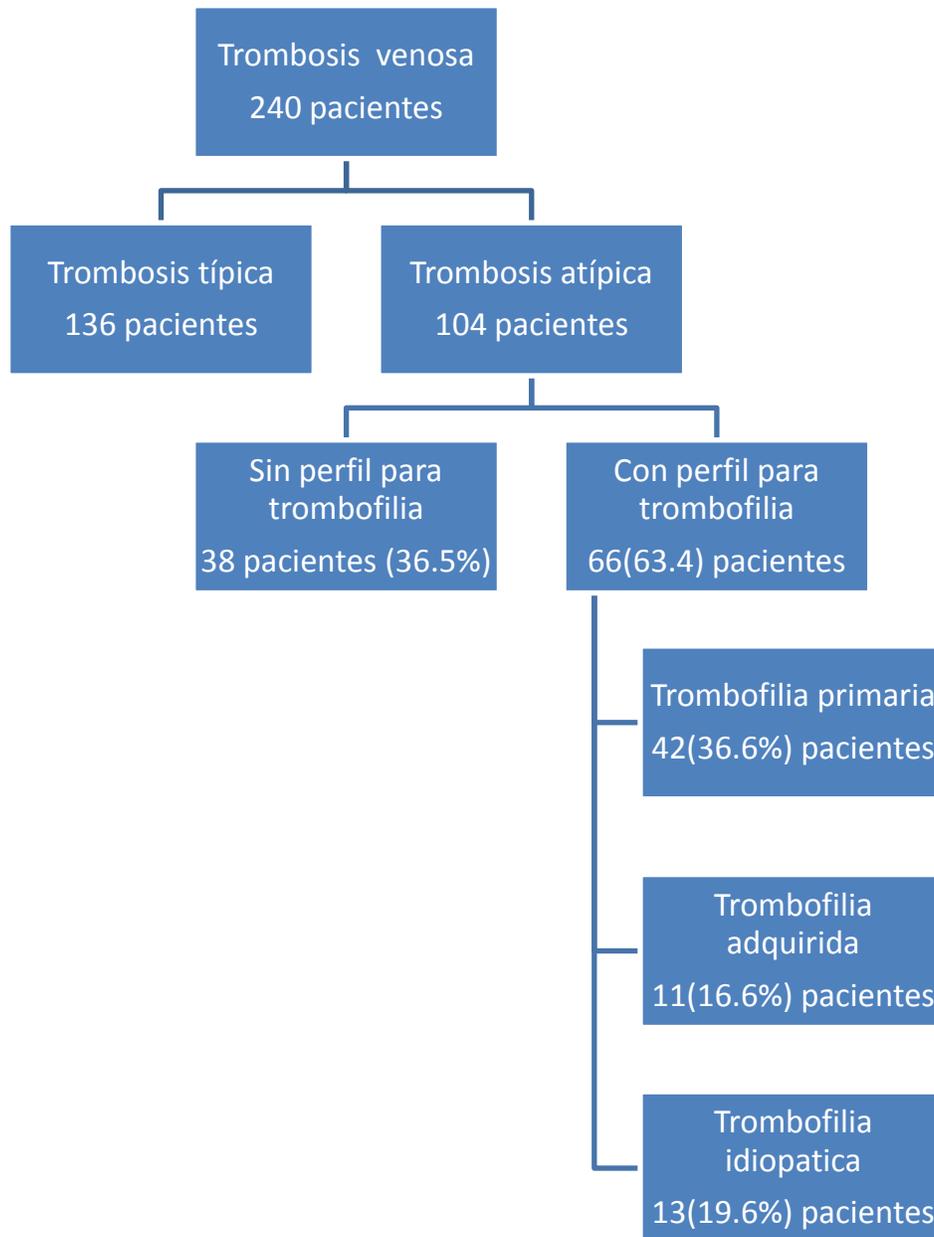
A partir de esta se exportaron los casos con sus diferentes variables a base de Excel 2007. Para el análisis estadístico se utilizó Excel 2007, Se realizó estadística descriptiva, con las variables correspondientes a medias de tendencia central y de dispersión: media, desviación estándar, mediana, percentiles.

RESULTADOS

Por medio de la base de datos del archivo médico del hospital, se revisaron todos los expedientes del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2011, Mediante los códigos CIE 10 126.163,174 encontrando 240 expedientes entre el 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2012.

Al realizar revisión se excluyeron los expedientes de pacientes mayores de 60 años con primer evento trombótico asociado a causas de trombofilia con factores de riesgo clásicos, pacientes mayores de 60 con trombosis recurrente cuyo primer evento trombótico no ocurriera antes de los 50 años, así mismo a menores de 50 años con antecedentes de traumatismo previo, obesidad inmovilización prolongada, pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida o hematológica conocida o detectada dentro de los primeros 2 meses posterior al evento tromboembólico, quedando una muestra de 104 expedientes con criterios de trombosis atípica. Quedando una muestra de 104 (43.3%) expedientes con criterios de trombosis atípica.

Las características de los pacientes estudiados fueron: pacientes femeninos n=43 (41.3%), masculinos n=61 (58.6%). Con un rango de edad entre 5 y 65 años, y una media de edad de 35 años, el promedio de edad al presentar el primer evento trombótico fue de 36.9 años. La trombosis más frecuente en esta población fue la trombosis venosa profunda con n = 57(54%), seguida de la tromboembolia pulmonar n=37 (35%), evento vascular cerebral n=24(23%).



Los pacientes incluidos en el grupo de trombosis atípica se subdividieron en dos grupos, pacientes sin abordaje para trombofilia n=38 (36.5%) y pacientes que fueron abordados para el estudio de trombofilias primarias n=66 (63.4%), que a su vez se subdividió en tres grupos, aquellos con estudios para trombofilia primaria positiva n=42 (63.6%), aquellos con diagnóstico de trombofilia adquirida n=11 (16.6%) y pacientes con trombofilia idiopática, es decir un perfil para trombofilias negativo. n=13 (19.6%).

Características de los pacientes abordados para trombofilia

La prevalencia puntual de trombosis venosa fue de 3% en nuestro hospital en un periodo de cuatro años, de esta población la prevalencia puntual de trombosis atípica fue de 47 %, la prevalencia de trombofilia primaria es de 17% .Calculando la prevalencia puntual de pacientes abordados para trombofilia con un evento trombótico presente se obtiene un resultado de 67%.

Divididos de acuerdo a la etnia; 44 pacientes equivalente al (66.6%) de la población estudiada fueron mestizos de los cuales 29 (65.9%) mujeres y 15(34%) hombres .Judíos 19 (28.7%), la distribución por sexo fue 13 (68%) y 6 (31.5%) hombres. Blancos 3 (4.5%) 1 mujer (33%)y 2 hombres (66%) .

Los pacientes mestizos constituyeron el grupo más numeroso de pacientes 22 de ellos (50%) de esta población tuvieron como diagnostico una trombofilia primaria, 10 (22.7%) se les diagnostico como trombofilia adquirida siendo el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos el más frecuente, y 12 (27%) se clasificaron como trombofilia idiopática.

MUJERES MUTACIONES DETECTADAS	mestizas	Judías	
DPS+MTHFR	1	V	1
MTHFR+MPAI	2	MTHFR	1
MTHFR+V	1	MTHFR+V	5
MTHFR	1	MTHFR+MPAI	1
MRHFR+ HIPERHOSISTEINEMIA	1	MTHFR+V+MPAI	1
MPAI	1	MTHFR+DPS	2
mutaciones detectadas en hombres	Mestizos	Judíos	
MTHFR+V	2	MTHFR	2
MTHFR+V+ ANA	1	V	2
MTHFR	3	SPP	1
DPS	2		
V	1		
B2 GLICOPROTEINA	1		
MPAI	1		
MAPI+ HIPERHOMOSISTEINEMIA	1		

Es evidente que las poblaciones no se pueden comparar entre sí, debido a la disparidad de las poblaciones; sin embargo se puede observar que la mutación más frecuente en mujeres judías es la asociación entre MTHFR y factor V de Leiden mientras que en las mujeres mestizas es la MTHFR con otras mutaciones. En los hombres mestizos es más frecuente la mutación MTHFR que en los pacientes Judíos.

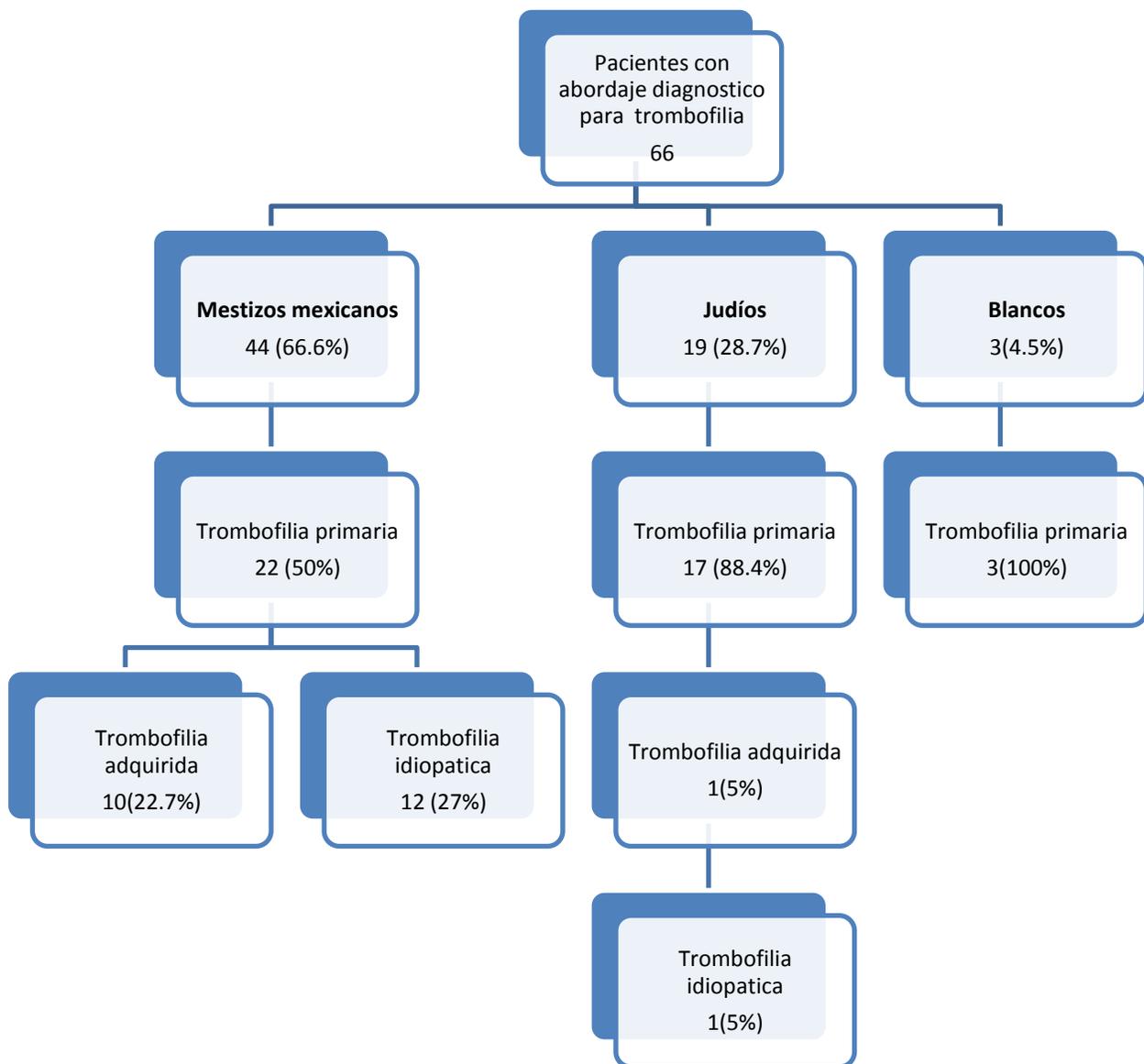
De los pacientes de etnia judía, no fue posible recabar el dato a que subgrupo pertenecían (ashkenazim, sefaradim, mizrajim) ya que este dato no viene confiscado en el expediente clínico. En cuanto a los resultados 17 pacientes (89.4%) tuvieron trombofilia primaria, y solo 1 (5%) adquirida (síndrome antifosfolípidos) y 1 (5%) con trombofilia idiopática.

El grupo más pequeños fue el de los pacientes blancos solo con una muestra de 3 pacientes, sin embargo el 100% de ellos presento trombofilia primaria.

El promedio de edad para el primer evento trombótico 39 años. Por población 33.3 años para los pacientes judíos, 40.5 años en mestizos mexicanos y 46.6 años en blancos.

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Siete pacientes tenían (10.6%) antecedente de trombosis familiar , 23 pacientes (34.8%) habían presentado por lo menos una trombosis previa antes del abordaje diagnóstico para trombofilia, 11 (25%) pacientes con una trombosis, 9 (13%) pacientes con 2 eventos, 2(3%) pacientes con tres , y solo un paciente (1.5%) con 4 recurrencias . 1 paciente falleció por el evento trombotico cerebral.



HOSPITAL ANGELES LOMAS

Referente al sitio anatómico de trombosis aguda de los pacientes abordados con perfil de trombofilia la trombosis venosa profunda fue la más frecuente con 34 pacientes (51%), Tromboembolia pulmonar n=23 (34%), evento vascular cerebral trombótico n=18(27%), trombosis mesentérica n=3(4.5%),portal n=1(1.5%), renal n=1 (1.5%), esplénica n=1 (1.5%).

Se registraron 13 pacientes (19.6%) con más de un evento trombótico agudo concomitante.

PERFIL de trombofilia DE PACIENTES CON > DE 1 TROMBOSIS		
ANA+MTHFR+V de Leiden	1	Ocho pacientes fueron
MTHFR+V de Leiden	2	incluidas en el perfil de
V de Leiden	2	trombofilia por abortos
MTHFR+ ANA	1	recurrentes de las cuales
V+MPAI	1	5 presentaron trombosis
MPAI + HIPERHOMOCISTEINEMIA	1	aguda y 3 no presentaron
SAP+AL+ANA+B2GP	1	trombosis. 2 embarazadas
IDIOPATICA	3	fueron incluidas por
SAP	1	presentar trombosis atípica

1 fue diagnosticada con deficiencia de proteína S y la otra fue diagnosticada con trombosis idiopática.

Las frecuencias de las mutaciones estudiadas en los 66 pacientes abordados fueron las siguientes : MTHFR n=25 (37.8%), R506Q n=14 (21.2%),DPS n=12(18.1%),SAP n=10 (15.1%),ANA/ANCA n=10 (15.1%), MPAI n=8 (12.1%)AL n=5(7.5%), RPC n=4 (6%),DPC n=2 (3%),β2GP n=3 (4.5%) Hiperhomocisteinemia n=2 (3%), DATIII n=1 (1.5%), SPP n=1(1.5%).

MTHFR	25	La MTHFR fue la mutación más frecuente de estas 18 (72%)
C677T	18	pacientes fueron heterocigotos para C677T , Heterocigotos para
A1298C	2	A1298C n=2 (8%), Heterocigotos para A1298C+C677T n=3 (12%) y
AI298C+C677T	3	Homocigotos para C677T n=2 (8%)
C677T H	2	

HOSPITAL ANGELES LOMAS

En los pacientes judíos la mutación más frecuente también fue la MTHFR (63.1%) y la combinación más frecuente fue MTHFR+ factor V de Leiden (26.3%), factor V de Leiden

(15.7%), en el 10.5% se encontró mutación del PAI. Solo un paciente resulto positivo para deficiencia de factores funcionales (5.2%) y uno para síndrome de plaquetas pegajosas (5.2%).

Mutaciones detectadas pacientes judíos	
PACIENTES MUJERES	12
V de Leiden	1
MTHFR	1
MTHFR+V de Leiden	5
MTHFR+MPAI	1
MTHFR+V de Leiden +MPAI	1
MTHFR+DPS	2
DPS	1
MUTACIONES DETECTADAS EN HOMBRES JUDIOS	
PACIENTES HOMBRES	5
MTHFR	2
V de Leiden	2
SPP	1

Mujeres judías con hormonales y trombosis		
trombosis	pacientes	Mutación
EVC	1	DPS
TEP	1	R506Q+C677T
TVP	1	idiopática
total de pacientes	3	

En la población femenina estudiada para trombofilia (N=43)15 pacientes tenían antecedente de haber iniciado de hormonales 6 meses previos al evento trombótico(34.8%) de las cuales 3 judías y 7 mestizas presentaron trombosis(prevalencia puntual 66%) de estas solo 3 pacientes fueron

detectadas con mutaciones puntuales. No fue registrado el tipo de Anticonceptivo que estaba recibiendo la paciente.

HOSPITAL ANGELES LOMAS

Mujeres mestizas con hormonales y trombosis			
trombosis	pacientes	Mutación /Localización	Diagnostico
TVP	2	MTHFR+DPS	
		ADQUIRIDA	SAF
TEP	2	MASIVA	Idiopática
EVC	3	SENO SAGITAL	Idiopática
		CORTICAL	Idiopática
total de pacientes	7		

De las 7 mujeres mestizas con uso de hormonales y trombosis solo dos obtuvieron un diagnostico una, presento trombofilia primaria y la otra

adquirida (SAF). El resto fueron catalogadas como idiopáticas.

En las siguientes tablas se muestran las mutaciones relacionadas a trombofilias primarias y eventos tromboticos, la mutación más frecuentemente encontrada fue la MTHFR en especial la C677T y sus combinaciones con factor V de Leiden y mutación del PAI asociadas a TVP y TEP

Tabla que correlaciona mutación y manifestación clínica en número de eventos.					
Mutación	EVC	TVP	TEP	Mesentérica	Aborto
V de Leiden	1	7	7	1	
V+MTHFR	1	4	3		
V+PAI					1
C677T+V+PAI					1
C677T	3	11	5		
C677T+A12998C+PAI	1				
C677T+A12998C+HIPERHOMOCISTEINEMIA	1				
C677T+PAI		4			
C677T+A12998C			1		
A12998C	1	1	1		
MPAI		1			

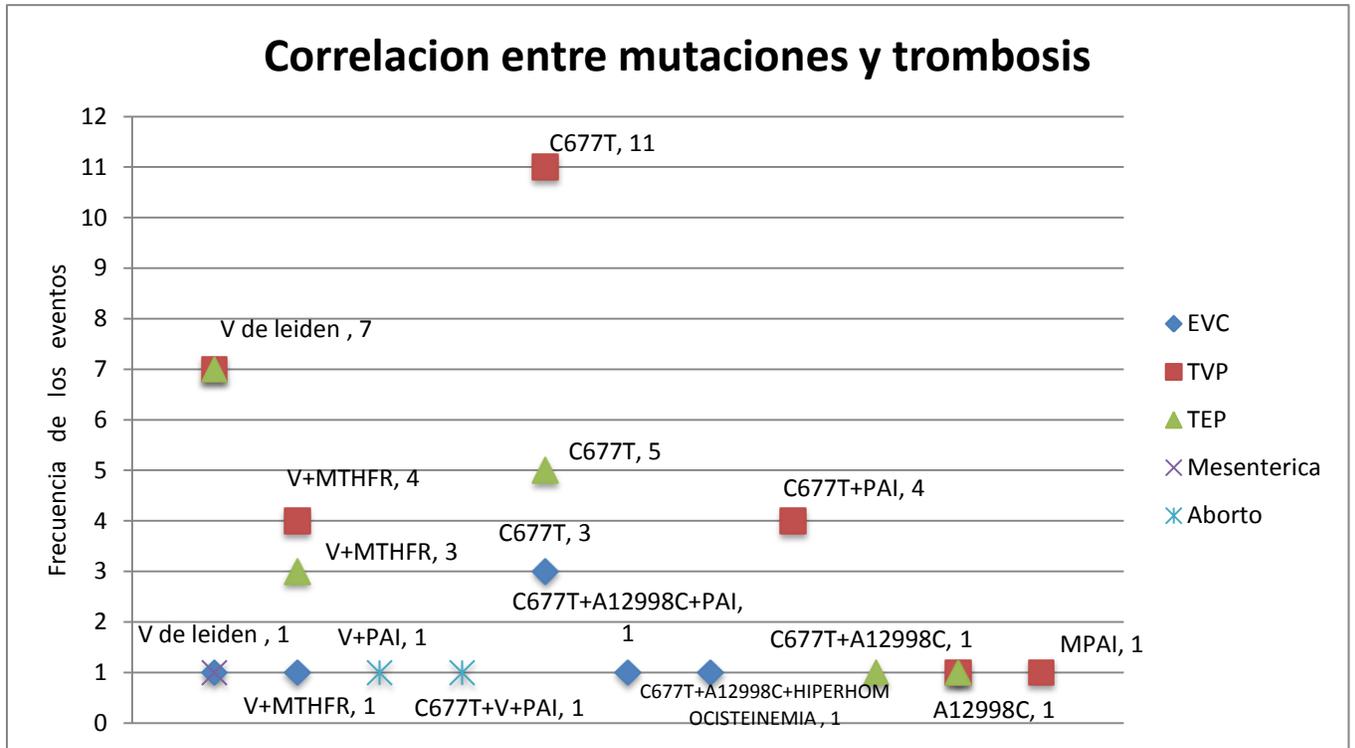


Ilustración 4 correlación entre Mutaciones y Trombosis

Al realizar el análisis estadístico de la frecuencia de las trombofilias se encontró una media de 6.4 con una desviación estándar de 7.10 una varianza de 50.5 obteniendo una $P = 0.022$ y de esta forma se comprueba la hipótesis de trabajo.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se analizaron 104 pacientes con un evento clínico compatible con trombosis atípica. Se realizaron estudios de trombofilia a 66 pacientes equivalente a un 63.4% quedando sin abordaje diagnóstico 38 pacientes es decir 36.5%. El 19.6% (13 pacientes) fueron diagnosticados como trombofilia idiopática, un porcentaje mayor al reportado por Ruiz Arguelles (6%) y menor que el reportado en el multicéntrico de Martínez-Murillo (60%). La incidencia mundial de trombofilias en pacientes con un tromboembolismo venoso es del 24 al 37% en nuestra población obtuvimos una prevalencia del 17% calculado sobre población general; es decir pacientes con eventos trombóticos con y sin abordaje diagnóstico de trombofilia que aumenta hasta el 63% en población con trombosis atípica abordada para trombofilia. El estudio estadístico demuestra una mayor incidencia de trombofilias en nuestra población en relación a la población general con una $P=0.022$.

De forma interesante la mutación más frecuentemente encontrada en los sujetos con un evento trombótico fue la MTHFR (37.8%) resultado que ciertamente es menor al encontrado en la población mestiza de Ruiz Arguelles (67%) pero mayor a la reportada a nivel mundial (13.7-13.9%), sin embargo esta mutación se encontró asociada la mayoría de veces a otras mutaciones, por lo que es posible que sea la suma de otras mutaciones sea la que confiera el mayor riesgo trombótico.

Las poblaciones de acuerdo al grupo étnico no se pueden comparar entre sí debido a la diferencia tan importante en el tamaño de muestra en cada grupo, lo mismo pasa con otras variables como el sexo y edad. El análisis descriptivo mostró que La MTHFR se presenta en un 76.9% de las mujeres judías, y en un 60% de las mujeres mestizas, los hombres judíos fueron positivos en un 40% y los mestizos en un 46%. Los blancos fueron positivos en un 33%.

La segunda mutación más frecuente fue la del factor V de Leiden (R506Q) con el 21.2% valor similar al reportado en la literatura mundial, sin embargo solo en el 28.5% de los casos se asocio a resistencia de proteína C.

Encontramos Mutación del activador de plasminogeno en 12.1% de los casos. Solo un paciente fue diagnosticado con síndrome de plaquetas pegajosas y ninguno con mutación en el gen de la protrombina. De los casos de trombofilias adquiridas el síndrome de antifosfolipidos fue el más frecuente en el 15.1% de los casos.

Respecto a las alteraciones funcionales del perfil trombofilico se encontró Deficiencia de antitrombina III en el 1.5%,Deficiencia de proteína C 3%,Resistenciaa de proteína C 6%,deficiencia de proteína S 18.1% sin embargo estos estudios fueron solicitados durante diferentes periodos de la hospitalización del paciente, es decir en el evento agudo , por lo que su interpretación no es fidedigna debido a las alteraciones durante este periodo que ya discutimos con anterioridad, debido a las características de este estudio no fue posible el seguimiento de estas pruebas a las 4 y 6 semanas del evento trombótico.

CONCLUSIONES

En nuestra población existe una mayor incidencia de trombofilia primaria en pacientes con trombosis atípica respecto a la población general. La MTHFR fue la mutación mas frecuente en mujeres de nuestra población. La prevalencia es mayor de esta mutación en mexicanos respecto a la prevalencia mundial.

La MTHFR no forma parte del escrutinio primario en las guías, tomando en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio y a los resultados de otros autores mexicanos podríamos juzgar apropiado solicitar este estudio de manera inicial en los pacientes con criterios de trombosis atípica. Debido al tamaño de la muestra no es posible determinar la importancia de la asociación entre MTHFR el uso de estrógenos y el riesgo de trombosis. En nuestra muestra este evento corresponde al 20% de la población femenina mestiza, sin embargo sería interesante realizar estudios posteriores en este rubro, a fin de determinar si es conveniente realizar el escrutinio de esta mutación previo al inicio fármacos hormonales.

...

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Middeldorp S, Levi M thrombophilia :an up date .sem thromb Hemost 2007;23:563-569
- 22 Horowitz N Brenner B. Thrombophilia and cancer .Pathophysiol Haemo throm 2008;36:131-136
- 3 paolo S, who should be tested for thrombophilia? Curr Opin Hematol 13:337-343 2006
- 4 Prandoni P, Bilora F. An association between atherosclerosis and venous thrombosis N Engl J Med 2003;348:1435-1441.
- 5 Jeffrey I. Weitz, Saskia Middeldorp, Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012, ASH Education Book January 1, 2004 vol. 2004 no. 1 424-438
- 6 Rossendaal F venous thrombosis a multicausal disease. Lancet 1999;353(9159):1167-1173.
- 7 Dahlbäck B Advance in understanding pathogenic mechanism of thrombophilic disorders ,Blood 2008;122:19-25
- 8 Nordstorm M, Lindblad B, Bergqvist D, A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med 1992;232:155-160.
- 9 paolo S, who should be tested for thrombophilia? Curr Opin Hematol 13:337-343 2006
- ¹⁰ Sans J-Sabrafen, Besses C., Vives J, hematología clínica , quinta edición 2005, elsevier Esp
- 11 Gómez S, Iozano-Alberca S, trombofilias y trombosis venos profundas, MAPFRE MEDICINA, 2002; vol. 13, n.º 1
- 12 Middeldorp S, Van Hylckama A, Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br Haematol. 2008;143(3):321-335.
- 13 Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. Curr Opin Hematol 2004;11:192-197
- 14 De Stefano V, Rossi E, Leone G. Inherited thrombophilia, pregnancy, and oral contraceptive use :clinical implications. Semin Vasc Med 2003;3:47-60
- 15 De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications .Hematologica 2002;87:1095-1108.
- 16 Carter C. The pathophysiology of venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1994;36(6):439-446
- 17 Sorensen H, Mellekjer L. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism N Engl J Med 1998;338(17):169-173.
- 18 Grady D, Wenger NK. Postmenopausal Hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease .The heart and estrogen/progestin replacement study .Ann Intern Med 2000;132(9):689-696.
- ¹⁹ Sans J-Sabrafen, Besses C., Vives J, hematología clínica , quinta edición 2005, elsevier Esp
- 20 Grady D, Wenger NK. Postmenopausal Hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease .The heart and estrogen/progestin replacement study .Ann Intern Med 2000;132(9):689-696.
- 21 Mateo J, Oliver A. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of Spanish multicentric study on thrombophilia .
- ²² Sans J-Sabrafen, Besses C., Vives J, hematología clínica , quinta edición 2005, elsevier Esp
- ²³ Santamaria A, Mateo J, Oliver A, risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women of 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of prothrombin gene. Hematologica 2001;86:965-921.
- ²⁴ Gonzalez Y, Souto J, Mateo J, moderate hyperhomocysteinemia is highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease, haematologica 1998;83:1126-1127.
- 25 Van Boven H, Reitsma P, Factor V Leiden in families with inherited antithrombin deficiency thromb Hemost 1997;75:417-421.
- 26 Bloemenkamp K, Rossendaal F, Venous thrombosis with use of current low dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias Arch Intern Med 1999;159:65-70
- 27 Santos J, Montes R, La trombofilia venosa una enfermedad de etiología multifactorial, medicina 1001,8(53):2817-2822.
- 2828 Horowitz N Brenner B. Thrombophilia and cancer .Pathophysiol Haemo throm 2008;36:131-136

HOSPITAL ANGELES LOMAS

-
- 29 Jeffrey I. Weitz, Saskia Middeldorp, Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012, ASH Education Book January 1, 2004 vol. 2004 no. 1 424-438
- 30 Saskia Middeldorp. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011:150-5. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/150.long>
- ³¹ De stefano V, Finazzi G, Mannucci P. Inherited thrombophilia: patogénesis, clinical síndromes, and management. Blood 1996;87:3531-44.
- ³² Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. Semin Hematol. 1997, 34: 171-187.
- 33 Ruiz A, Gonzalez E. Primary thrombophilia in México: A prospective study. Am J Hematol 1999;60:1-5
- 34 Ruiz A, Ruiz D, el síndrome de plaquetas pegajosas una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. Rev Invest clin 2002;54:394-96.
- 35 Ruiz A, Gonzalez E, trombofilia primaria en México parte VI: falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. Gac Med Méx 2007;143:4:317-322
- ³⁶ Kluijtmans L, Van den Heuvel L, Boeres G. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet. 1996 Jan;58(1):35-41.
- ³⁷ Gonzales Y, Souto J, Mateo J, moderate hyperhomocysteinemia is highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. Haematologica, Volume: 82, Issue: 2, Pages: 211-219 1998.
- 38 Bick R. Sticky platelet syndrome: a cause of unexplained venous and arterial thrombosis-Results of prevalence and treatment outcome. Clin Appl Thromb Hemost 1998;4:77-81
- 39 Chittoot S, Elsehety A, Roberts G, sticky platelet syndrome: a case report and review of literature. Clin Appl Thromb Hemost 1998;4:280-4
- 40 Schafer A, Levine M, thrombotic disorders: diagnosis and treatment. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2003:520-39.
- 41 Parra I, Estrada R, síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos, Medicina Universitaria. 2006 Jul;8(32):143-7
- 42 Rosendaal F venous thrombosis a multicausal disease. Lancet 1999. 353(9159):1167-1173.
- 43 Martinez C, Romo A, trombofilia primaria en México: experiencia de una institución, Rev Med Hosp Gen Mex 2011;73(4):225-230
- ⁴⁴ Rojas G, Cicero A, Valdés J, trombosis venosa profunda. Quince años de experiencia: factores de riesgo, trombofílicos y marcadores tumorales, Rev Mex Angiol 2004;32(4):108-118.
- 45 Gualtieri P, Cristina L, Value of D-Dimer Test for Recurrent Venous Thromboembolism After Evaluation Withdrawal in Subjects With a Previous Idiopathic Event and in Carriers of Congenital Thrombophilia, Circulation 2003, 108:313-318:
- 46 Van Cott M, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. Hematol Oncol Clin North Am. 1998, 12: 1141-1166