

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **19**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Febrero **2005**
January-February

Artículo:

**Incremento en la concentración
plasmática del factor VIII.**




**¿Está relacionado con la enfermedad
vascular cerebral isquémica?**

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Incremento en la concentración plasmática del factor VIII. ¿Está relacionado con la enfermedad vascular cerebral isquémica?

Dr. Isaías González Solís,* Dr. Abraham Majluf Cruz,† Dra. Norma Corona de la Peña,‡
Dr. Bulmaro Borja Terán§

RESUMEN

Introducción: Se ha descrito que en pacientes jóvenes las alteraciones hematológicas están relacionadas con eventos isquémicos cerebrovasculares.

Objetivo: Conocer la incidencia de concentraciones elevadas de factor VIII (FVIII) en pacientes mexicanos jóvenes con enfermedad vascular cerebral isquémica (EVC).

Diseño: Estudio descriptivo.

Lugar: Departamento de Urgencias (DU) de un hospital general de la ciudad de México.

Pacientes: Se incluyeron 102 pacientes –56 mujeres, (mediana de edad 39.5 años y 46 hombres (mediana de edad 32 años)– con antecedentes de EVC.

Métodos: Se obtuvo una muestra de plasma de cada paciente y se procesó para obtener el FVIII de acuerdo a métodos convencionales. Cada paciente se comparó con un control sano. Se utilizó la *t* de Student para comparar los pacientes con los controles.

Resultados: La concentración de FVIII en el grupo control fue 49-102 UI/dL (mediana 77 UI/dL); el valor de FVII en todos los pacientes del grupo problema fue de 53-168 UI/L (mediana 96 UI/dL); $p = 0.045$. Diecisiete pacientes del grupo problema tuvieron un incremento en la concentración de FVIII: 124-168 U/dL (mediana 96 UI/dL). Sólo un control sano tuvo concentración elevada de FVIII. No se encontró relación entre edad, género, zona anatómica de la lesión y nivel de FVIII.

Conclusiones: La concentración elevada de factor VIII puede ser un riesgo para la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes mexicanos jóvenes.

Palabras clave: Factor VIII, enfermedad cerebrovascular isquémica, pacientes jóvenes.

SUMMARY

Introduction: Hematologic disorders and related ischemic stroke in young patients have been described.

Objective: To know the incidence of high levels plasma concentration of factor VIII (FVIII) in Mexican young patients with ischemic cerebrovascular disease (ICD).

Design: Descriptive study.

Setting: Emergency Room Department (ERD) of a general hospital, Mexico City.

Patients: One hundred and two Mexican patients –56 women, (median age 39.5 years and 46 men (median age 32 years)– with history of ICD were enrolled.

Methods: A plasma sample was obtained of each patient and processed to obtain FVIII according conventional methods. Each patient was compared with a healthy control. A Student *t* test analysis was used to comparison of patients and controls.

Results: Plasma concentration level of FVIII in control group was 49-102 UI/dL (median 77 UI/dL); the values of FVII in all the patients of problem group were 53-168 UI/L (median 96 UI/dL); $p = 0.045$. Seventeen patients of the problem group have an increase of concentration level of FVIII: 124-168 U/dL (median 96 UI/dL). Only one healthy control had elevated concentration level of FVIII. A relation between age, gender and anatomic zone of lesion and level of FVIII was not found.

Conclusions: High plasma concentration of factor VIII may be a risk for ischemic cerebrovascular disease in Mexican young patients.

Key words: Factor VIII, ischemic cerebrovascular disease, young patients.

* Departamento de Urgencias.

† Departamento de Hematología.

‡ Unidad de Investigación, Hospital Regional "Gabriel Mancera", del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

§ Médica Móvil, S.A. de C.V., México, D.F.

Después de una lesión vascular el coágulo hemostático se forma sin ocluir el vaso ni extenderse a lo largo de su lumen. El coágulo se forma y se mantiene por el tiempo necesario y luego es reemplazado por tejido conectivo. Su inicio, crecimiento y mantenimiento están regulados, temporal y espacialmente. Un trombo es un coágulo formado en el lugar y tiempo equivocados y afecta venas, arterias, capilares o cavidades cardíacas.¹⁻³

El sistema de coagulación se forma por la hemostasia y la fibrinólisis que funcionan armónicamente. El sistema está en reposo y se activa por una agresión vascular. La fase fluida es una serie de reacciones bioquímicas que convierte al fibrinógeno en fibrina. Los factores que limitan la propagación del coágulo son el endotelio y los reguladores del sistema. El más mínimo estímulo hemostático activa la fase fluida generando trombina. Las deficiencias cualitativas o cuantitativas de los mecanismos regulatorios predisponen a una trombosis.¹⁻⁴

Al estado fisiopatológico que predispone a la trombosis se le denomina trombofilia y se clasifica en primaria y secundaria. Trombofilia primaria es el conjunto de alteraciones heredadas o adquiridas del sistema de coagulación que predisponen a la trombosis.¹ La trombofilia primaria se asocia, comúnmente, con trombosis antes de los 45 años.² Ya que los sistemas de control hemostático mantienen la fluidez sanguínea, la trombofilia primaria se debe a defectos de las enzimas reguladoras (deficiencia de las proteínas C (PC) S (PS), o antitrombina III (AT-III)).^{3,4} La trombofilia *per se* es insuficiente para producir trombosis. Son necesarios factores adicionales como embarazo, infección, trauma, etc. Las alteraciones genéticas explican 40-75% de las trombofilias primarias. Otras patologías como la hiperhomocistinemia representan un porcentaje importante de las trombofilias.⁵

La enfermedad vascular cerebral isquémica (EVCI) es una causa de muerte prevenible. Hoy, gran parte de la investigación clínica y diagnóstico-terapéutica se aplica a jóvenes. La EVCI es la tercera causa de muerte en Occidente. Representa 12% de todas las muertes en el Reino Unido y consume 4-5% de los servicios de salud. Conocer su etiología ya que permite seleccionar el tratamiento y prevención más adecuados.⁶

El FVIII es una glucoproteína sintetizada como precursor de una cadena de 2,351 aminoácidos (PM = 265 kDa), con una vida media de 8-12 h. El gen está localizado en el cromosoma X ocupando

0.1% del total del cromosoma.⁷ Se sintetiza en hepatocitos, bazo y nódulos linfáticos fundamentalmente.⁸ Es secretado como una glucoproteína y circula en el plasma a muy baja concentración unido al factor de von Willebrand (FvW), el cual lo transporta y estabiliza.⁹ La concentración plasmática de FvW regula la del FVIII en una relación de 1 molécula de FVIII/50-100 moléculas de FvW.¹⁰ Una de sus funciones es activar al FX (FX), en presencia de FIX activado (FIXa), fosfolípidos y calcio.¹¹ El FVIII tiene algunas semejanzas funcionales y estructurales con el FV:⁹ ambos son cofactores inestables, los activa la trombina y los inactiva la PC activada.⁹ Dadas las semejanzas entre FV y FVIII y basándose en lo que se conoce del primero, puede suponerse que las alteraciones de uno se reproduzcan al menos parcialmente en el otro, predisponiendo a la trombofilia. Es más, recientemente ha surgido una gran cantidad de evidencias que señalan al incremento en la concentración plasmática de FVIII como una nueva forma de trombofilia.⁹⁻¹¹

El objetivo de este trabajo fue conocer la frecuencia con que se encuentra aumento en la concentración del FVIII de la coagulación en pacientes mexicanos jóvenes con EVCI.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, ciego simple en el Hospital Regional "Gabriel Mancera" del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero a septiembre de 2001.

Criterios de inclusión. Se incluyó a pacientes mexicanos jóvenes de ambos sexos, menores de 45 años y mayores de 16 años con EVCI. La EVCI se corroboró en todos los casos de acuerdo a criterios clínicos, electroencefalográficos y/o tomográficos.

Criterios de no inclusión. No se incluyeron a los pacientes con falla renal o hepática, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o dislipidemia. El tratamiento con prednisona, el embarazo y la no aceptación del paciente para ingresar al estudio también fueron motivos de no inclusión.

Criterios de exclusión. Se excluyeron a los pacientes en los que no se podía retirar el anticoagulante oral (si es que lo tomaban).

Los pacientes con EVCI elegibles fueron evaluados con relación a su nivel plasmático de FVIII. De cada paciente se obtuvieron en ayuno, 3 mL de sangre en tubos de vidrio con citrato de sodio. Todas las muestras fueron inmediatamente centrifu-

gadas a 5,000 g por 10 min a 4°C para obtener el plasma pobre en plaquetas y el suero del tubo sin anticoagulante. Las muestras fueron inmediatamente almacenadas a -80°C hasta su procesamiento. Para determinar la concentración plasmática del FVIII, se utilizó una técnica previamente descrita que utiliza un método coagulométrico con plasma deficiente en FVIII (Stago, Francia). Los resultados fueron analizados por un investigador que no tuvo conocimiento de las características de los pacientes. El investigador responsable del procesamiento de las muestras tampoco tuvo conocimiento de las características de los pacientes. Los datos de los controles sanos que sirvieron como control fueron obtenidos de una base de datos previamente realizada con donadores de sangre sanos del mismo hospital. Se consideró como incremento en la concentración plasmática de FVIII todo incremento por arriba de 100 UI/dL.

Análisis estadístico. Para la descripción de las características generales de los grupos de trabajo se utilizaron pruebas de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas y con frecuencias simples en números absolutos y relativos para variables categóricas. Para determinar si los valores plasmáticos de FVIII eran estadísticamente diferentes de los controles se utilizó la prueba de t de Student.

Los pacientes fueron informados acerca de la naturaleza del estudio y debieron firmar una hoja de consentimiento de ingreso al estudio. El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital Regional "Gabriel Mancera".

RESULTADOS

De la cohorte de 176 pacientes con EVCI, sólo 102 fueron elegibles para el estudio. Cada uno se apareó por edad y sexo con un donador de sangre sano. Se trató de 56 mujeres y 46 hombres con una mediana de edad de 38 años. Para el grupo de mujeres, la mediana de edad fue de 39.5 años (rangos 16-45), mientras que para el grupo de hombres fue de 32 años (rangos 16-45). Todos los pacientes tenían demostración clínica y paraclínica de la lesión isquémica. En 12 pacientes había evidencia de más de dos eventos isquémicos cerebrales. Siete pacientes tuvieron además evidencia de trombosis extracerebrales: cuatro trombosis venosas profundas, dos infarto agudo del miocardio y uno una trombosis venosa profunda en el brazo derecho. En el grupo de mujeres, tres tuvieron historia de abortos de repetición.

La concentración plasmática promedio de FVIII en el grupo de pacientes con EVCI fue de 96 UI/dL (rangos: 53-168 UI/dL), mientras que para el grupo control fue de 77 UI/dL (rangos 49-102 UI/dL) ($p = 0.045$). Mientras que sólo un sujeto del grupo control tuvo incremento en la concentración plasmática de FVIII, 17 pacientes del grupo con EVCI tuvieron este incremento ($p = 0.001$). No se encontró relación entre edad, sexo y concentración elevada de FVIII ($p = 0.52$ y $p = 0.6$, respectivamente). Lo mismo ocurrió cuando se analizó la relación entre incremento de FVIII y la región anatómica donde se localizaba el infarto. Sólo dos pacientes con aumento en el FVIII plasmático tuvieron algún otro tipo de trombofilia. Esto es, el aumento en la concentración plasmática de FVIII fue la única trombofilia encontrada en la mayoría de los enfermos (*cuadros I y II*).

DISCUSIÓN

Los fenómenos trombóticos tienen una incidencia anual de 1/1,000 casos en los países desarrollados y son un problema de salud causante de incapacidad física, morbilidad y mortalidad altas. Una de las manifestaciones de la trombofilia primaria es la EVCI, variante devastadora por su repercusión. En México, las trombosis son tan frecuentes y devastadoras como en todo el mundo: son un problema de salud importante.¹²

En el pasado, la EVCI se consideró rara entre jóvenes. La incidencia de EVCI en jóvenes varía según el diseño del estudio y el tipo de población. La incidencia anual en el Reino Unido se estima en 10/100,000 habitantes con una relación mujer-hombre de 1.6:1,^{13,14} en nuestro estudio esta relación es de .22:1. En Dinamarca la incidencia anual de EVCI entre los 15 y los 44 años es 14.4 y 15.5 casos/100,000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.¹⁵ Otros estudios describen una incidencia 3 veces mayor.^{16,17} La mortalidad inicial de la EVCI en jóvenes es 2-7%,¹⁸ predominantemente en aquellos con enfermedad de grandes vasos. En jóvenes, el riesgo de recurrencia es de 1-3/año.¹⁹ El porcentaje de pacientes con una primera EVCI antes de los 45 años asciende al 20%, de los cuales aproximadamente 50% son isquémicos.²⁰

Existen diferencias étnicas importantes en la incidencia y resultado final de la EVCI. Por ejemplo, existe un incremento en la mortalidad por EVCI en negros americanos menores de 60 años.^{21,22} En Latinoamérica la mortalidad es más alta en jóvenes

Cuadro I. Variables trombofilicas y concentración plasmática de FVIII.

n	PC % (70-120)	PS % (75-120)	ATIII % (70-125)	Fg mg/dL (150-450)	RPCA (neg)	FVIII UI/dL (50-100)
1	79	80	102	328	-	98
2	117	127	118	416	-	94
3	120	86	90	745	+	77
4	120	79	94	345	-	78
5	47	99	120	363	-	85
6	98	104	98	125	-	95
7	109	140	103	245	+	78
8	117	154	79	255	-	92
9	120	134	86	267	+	79
10	38	89	126	345	-	85
11	95	107	95	249	+	96
12	96	82	84	397	-	71
13	101	92	102	305	-	74
14	104	83	129	433	-	143
15	97	97	145	345	-	85
16	85	116	90	323	+	96
17	77	109	89	245	-	89
18	55	90	95	434	-	99
19	105	75	102	292	-	71
20	88	89	110	303	-	64
21	48	94	89	382	-	78
22	138	89	79	132	-	92
23	110	104	140	340	-	137
24	89	79	100	445	+	78
25	150	91	107	363	-	94
26	117	97	90	432	-	81
27	106	85	83	290	-	95
28	93	99	108	276	-	168
29	170	77	111	283	-	80
30	143	93	146	232	+	97
31	119	83	110	409	+	76
32	116	99	118	190	+	85
33	22	38	93	256	-	93
34	83	75	79	328	-	80
35	103	82	106	233	-	145
36	147	102	105	299	-	92
37	94	85	88	394	-	144
38	92	86	95	309	-	90
39	129	96	136	304	-	96
40	100	86	89	503	+	100
41	91	81	89	429	-	89
42	56	68	104	349	-	75
43	96	84	104	378	-	82
44	51	83	100	239	+	148
45	139	103	93	436	-	132
46	102	116	90	402	-	87
47	90	90	76	324	-	88
48	85	129	98	310	-	99
49	78	109	89	290	+	83
50	50	106	112	435	-	75
51	49	97	114	356	-	76
52	136	86	97	402	-	98
53	156	80	121	178	+	158

54	112	78	117	235	-	96
55	87	110	86	279	-	92
56	79	101	79	345	-	140
57	116	98	84	436	-	83
58	98	83	89	390	-	97
59	54	117	99	238	-	87
60	134	126	101	298	-	76
61	91	81	42	429	-	74
62	64	68	104	349	-	97
63	96	84	104	378	-	80
64	89	83	100	239	-	95
65	109	103	93	456	-	168
66	100	116	90	402	-	96
67	90	90	76	324	-	79
68	75	129	98	310	-	85
69	78	109	89	290	-	96
70	50	106	112	435	-	65
71	97	97	145	345	-	79
72	85	116	90	323	-	143
73	77	109	89	245	-	97
74	55	90	95	434	-	51
75	105	75	102	292	-	99
76	88	89	110	303	-	96
77	48	94	89	382	-	141
78	138	89	79	132	-	94
79	110	104	140	340	-	74
80	89	79	100	445	-	92
81	91	93	89	429	-	98
82	51	68	123	349	-	150
83	96	84	109	391	-	97
84	51	83	87	239	+	96
85	139	125	93	436	-	124
86	102	106	90	402	-	85
87	90	101	76	324	-	87
88	85	129	98	310	-	138
89	78	109	89	290	+	78
90	50	106	82	365	-	82
91	99	80	104	328	-	82
92	127	127	112	416	+	90
93	112	86	90	744	+	80
94	92	79	84	365	-	98
95	39	99	120	238	-	129
96	129	104	98	245	-	136
97	109	140	103	262	+	99
98	117	134	89	425	-	78
99	120	156	86	278	+	100
100	38	98	102	445	-	95
101	95	107	95	397	-	90
102	96	82	84	431	-	84

Abreviaturas: PC = proteína C, PS = proteína S, ATIII = antitrombina III, fg = fibrinógeno, FVIII = factor VIII.

que en ancianos.²³ La mayoría de los estudios sugieren que el riesgo de EVCI difiere entre negros y blancos.

En casi 1% de los pacientes con EVCI y hasta 4% de los jóvenes con esta patología, el factor pre-

Cuadro II. Características demográficas.

No. de pacientes, 102
Mujeres, 56 (54.9%)
Hombres, 46 (45%)
Edad en años de toda la población, mediana 38
Mujeres, mediana 39.5 (rango 16-45)
Hombres, mediana 32 (rango 16-45)
FVIII, UI/dL
Grupo control, mediana 77 (rango 49-102)
Pacientes con EVCI, mediana 96 (rango 53-168)
p = 0.045
FVIII elevado, UI/dL
Pacientes con EVCI, 17; 143.7 ± 11.7
Grupo control, 1

cipitante es una trombofilia primaria,²⁴⁻²⁷ aunque se desconoce la frecuencia con que se asocian.²⁸ Aunque se menciona que los eventos venosos son más frecuentes,²⁹ las oclusiones arteriales cada vez se identifican más. Algunos estudios han analizado la relación entre EVCI arterial y trombofilia primaria, encontrando que en menores de 45 años la frecuencia de trombofilia primaria va de 6 a 44%.³⁰ Datos a favor del papel causal de la trombofilia son la persistencia de ésta en los meses siguientes y la identificación familiar de la anormalidad.³¹

En relación a la asociación entre FVIII y trombosis, la evidencia señala hacia un problema de mayor síntesis o expresión de FVIII. Los estudios de Stormorken y Erikseen,³² y del grupo Park Northwick,³³ sugirieron que el incremento de FVIII pudiera relacionarse con enfermedad vascular. En otro estudio de 119 pacientes menores de 55 años con EVCI se encontraron concentraciones altas de FVIII y FvW.³² Se publicó que se les hizo seguimiento a 272 pacientes con infarto agudo del miocardio, observándose que murieron 68 pacientes al primer año de seguimiento y todos tenían aumento de FVIII, FvW y fibrinógeno. En otro estudio, en 51 pacientes con EVCI se encontró un aumento de 149% ± 47% de FVIII.³²

En 1991, se encontró un aumento de FVIII y FvW en pacientes con enfermedad vascular comparados con controles.³² En una revisión de FVIII asociado a trombosis se concluyó que en tanto se determina la importancia del FVIII como causa de trombosis, se realice su cuantificación en los pacientes en riesgo.³² Koster y cols. revisaron 301 pacientes menores de 70 años con un episodio de trombosis venosa profunda (TVP), y se observó un mayor riesgo de trombosis con concentraciones al-

tas de FVIII y FvW y en pacientes con grupo sanguíneo distinto del O.³⁴

Se ha recomendado la cuantificación del FVIII de rutina en pacientes en quienes se investiga trombofilia.³⁴ En una revisión de 260 pacientes con trombosis, 25% tuvieron una actividad de FVIII mayor de 150%. Si se eliminan otros factores de riesgo trombogénico, 17% de los pacientes tienen aumento del FVIII como único factor de riesgo. Esta cifra es similar a la encontrada en el presente estudio 16.6%. Se ha informado que la concentración alta de FVIII y fibrinógeno en pacientes con trombosis venosa no es causada por una reacción de fase aguda y que niveles iguales o mayores a 150 IU/dL están asociados con un incremento de 5 a 6 veces mayor riesgo de trombosis, comparados con niveles menores de 100 IU/dL.³⁵ En una revisión sobre TVP se afirma que el diagnóstico sólo se confirma en 30% de los pacientes con síntomas.³⁶ El incremento de FVIII se asocia con mayor riesgo de trombosis con una prevalencia de 11% de niveles elevados de FVIII en población general y de 16% en pacientes con riesgo para trombosis.³⁷ La concentración de FVIII entre 100-150 IU/dL incrementa 3 veces la posibilidad de trombosis y si >150 IU/dL, hasta 6 veces.

Kraaijenhagen y cols., estudiaron el FVIII elevado en 3 grupos de pacientes: con trombosis única, con trombosis recurrente y en un grupo control con sospecha de trombosis no confirmada. La prevalencia de FVIII >175 IU/dL fue 19, 33 y 10%, respectivamente. Se concluyó que por cada 10 IU/dL de incremento en el FVIII, el riesgo de trombosis venosa en el total de pacientes era 17%. Por lo tanto, el aumento del FVIII es un factor de riesgo prevalente e independiente para trombosis venosa descartándose que este incremento se deba a una reacción de fase aguda ya que fue meses después de la trombosis cuando el fibrinógeno y PC eran normales.^{38,39}

Existen varios estudios que apoyan la posibilidad de que el FVIII actúe como un factor de riesgo independiente para trombosis y se señala que valores por arriba de 150 IU/dL incrementan hasta cinco veces la posibilidad de trombosis con relación a los valores inferiores a 100 IU/dL, aún no es muy claro el mecanismo por el cual los niveles elevados de FVIII llevan a trombosis y podría considerarse una predisposición genética.

La EVCI es una de las causas más importantes de morbimortalidad en la mayor parte del mundo. En 1990, casi 12 millones de defunciones en el

mundo se debieron a la enfermedad cardiovascular (total anual 50 millones). En los países desarrollados, de 10.9 millones de defunciones, 5.3 millones se debieron a estas enfermedades. En Canadá y Estados Unidos de Norteamérica, la proporción se acercó al 50% del total de las muertes y en América Latina se estimó que, en ese mismo año, hubo 800,000 defunciones por esta causa (25% del total de muertes).⁴⁰ La EVCI es una causa importante de morbimortalidad pero también de discapacidad, baja productividad y deterioro de la calidad de vida. Su atención requiere una gran cantidad de servicios asistenciales y la administración de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

La proporción de muertes por EVCI ha disminuido discretamente por las medidas de prevención. Sin embargo, es importante definir todos los factores que predisponen a esta entidad. Esto hacía necesario determinar la frecuencia de la relación EVCI y concentración alta de FVIII en México para determinar si debe buscarse intencionadamente como parte del diagnóstico de estos pacientes. Los resultados de esta investigación muestran que 16.6% de los pacientes con EVCI tiene incremento en el FVIII plasmático. Sin embargo, más importante parece el hecho de que en sólo 2 de 17 pacientes, algún otro tipo de trombofilia primaria (deficiencia de PC y RPCA) estuviera presente. Esto es, aparentemente, el aumento en la concentración plasmática de FVIII es el único estado trombofílico reconocido en estos enfermos, lo cual da más valor a la observación de este trabajo y a la probable asociación directa entre la EVCI y el FVIII elevado.

BIBLIOGRAFÍA

- British Society for Haematology Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 1990;43:703-710.
- Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening tests for thrombophilic patients: Which tests, for which patient, by whom, when, and why? *Semin Thromb Hemost* 1998;24:321-327.
- Majluf-Cruz A, Hurtado-Monroy R, Sansores-García L, Labardini-Méndez J. The incidence of protein C deficiency in thrombosis-related portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1996;91:976-980.
- Ruiz-Argüelles G. Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clin* 1996;48: 223-229.
- Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein as a pathogenic factor for venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607.
- Grotta J. Cerebrovascular disease in young patients. *Thromb Haemost* 1997;78:13-23.
- Gitschier J, Wood WI, Goralka TM et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312:326.
- Shafer A. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
- Angle E. Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Physc Lipids* 1994;67/68:353-62.
- Majluf CA. Mecanismos hemostáticos. En: *Fundamentos de Hematología*. GJ Ruiz Argüelles Ed. Med. Panamericana 1998: 264-288.
- Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia. En: *Fundamentos de hematología*. GJ Ruiz Argüelles Ed. Med. Panamericana 1998:332-342.
- Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social: *Reporte Anual de morbimortalidad* 1994.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community. *Stroke Project*; 1981-1986.
- Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Miranda L, Cantú-Brito C. Cerebral infarction in young women: Analysis of 130 cases. *Eur Neurol* 1998;40:228-233.
- Lidegard G, Sol M, Anderson MVN. Cerebral thromboembolism among young women and men in Denmark from 1977 to 1982. *Stroke* 1986;17:670-675.
- Leno C, Berciano J, Cambarros O. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria Spain. *Stroke* 1993;24:792-795.
- Patti F, Failla G, Reggio A, Salemi G, Morgante L, Grigoletto F, Savettieri G, Di Peri R. Stroke in the young in Sicily: prevalence and clinical features. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1998;7:196-199.
- Bogousslauskys J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol* 1987;44:479-482.
- Lanzino G, Andreoli LG, Di Pasquale G. Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischaemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurol Scand* 1991;84:321-325.
- Shriver ME, Prockop LD. The economic approach to the stroke work-up. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:74-77.
- Morgenstern LB, Spears WD, Goff DC et al. African Americans and women have the highest stroke mortality in Texas. *Stroke* 1997;45:657-660.
- Quereshi IA, Safdar K, Patel M, Janssen SR, Frankel RM. Stroke in young black patients. *Stroke* 1995;26:1995-1998.
- Howard G, Anderson R, Serlie P et al. Ethnic differences in stroke mortality between non-hispanic whites, hispanic whites and blacks. *Stroke* 1994;25:2120-2125.
- Bogousslavsky J, van Mulle G, Regli F. The Lausanne stroke registry. Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
- Martin JP, Enevoldson PT, Humphrey DRP. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J* 1997;73:8-16.
- Weksler BB. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Curr Op Neurol* 1995;8:38-44.
- Hart GR, Kanzter CM. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1111-1121.
- Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados protrombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol* 1998;26:85-91.
- Cross D, Comp PC, Beltrán G, Gum G. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with protein S deficiency. *Stroke* 1990;21:633-636.
- Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, De La Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke* 1994;25:287-290.

31. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E, Candelice L, Mannucci PM, Nobile M et al. Hypercoagulability in acute stroke. *Neurology* 1987;37:1667-1671.
32. Stormorken H, Erikssen J. Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings, angina and blood groups in middleaged men. *Thromb Haemost* 1977;38:874-880.
33. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, Noth WRS et al. Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054.
34. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
35. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* 1999;81:680-683.
36. Lensing AWA, Prandoni Paolo, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-485.
37. Rosendaal FR. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:1-2.
38. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MMW et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
39. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII:c in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000;83:10-13.
40. Las condiciones de la salud en las Américas. *Enfermedades y daños a la salud*. 1994; Vol. 1.

Correspondencia:
Dr. Isaías González Solís
Porfirio Díaz No. 66,
Col. Nochebuena,
C.P. 03720, México, D.F.
Tel. 55 98 62 22
Correo electrónico:
dr_isaias_gonzalez@yahoo.com