

ARTÍCULO ORIGINAL

Trombofilia primaria en México.

Parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas

Guillermo J. Ruiz-Argüelles,^{a,b,*} Martha L. González-Carrillo,^b Roberto Estrada-Gómez,^b
Patricia Valdés-Tapia,^b Israel Parra-Ortega,^b Angélica Porras-Juárez^b

^aCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México

^bLaboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México

Recibido en su versión modificada: 27 de abril de 2007

Aceptado: 20 de mayo de 2007

RESUMEN

Objetivo: En un periodo de 70 meses estudiamos de manera prospectiva a 100 pacientes mestizos mexicanos con algún marcador clínico de trombofilia: a) Trombosis antes de los 40 años, b) Historia familiar de trombosis, c) Trombosis recurrente sin la presencia de un factor precipitante aparente, d) Trombosis en sitios anatómicos inusuales, o e) Resistencia a la terapia antitrombótica convencional. **Métodos:** En estos pacientes, investigamos el síndrome de las plaquetas pegajosas, la mutación 677 C → T del gen de la 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), el fenotipo de resistencia a la proteína C activada (*RPCa*), la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, las mutaciones Leiden, Cambridge, Liverpool y Hong Kong del gen del factor V, el haplotipo HR2 del mismo gen del factor V, el polimorfismo G20210A de la región 3'-no traducida del gen de la protrombina y las deficiencias de proteínas C y S y de antitrombina III. **Resultados:** En el 94 % de los casos encontramos por lo menos alguna alteración; de estos casos con alteración, la mayoría (81 %) tuvo dos o más condiciones trombofílicas asociadas. El análisis multivariado de todas estas variables sólo mostró asociación estadística entre la mutación tipo Leiden del gen del factor V y el fenotipo de *RPCa* ($r = .495$; $p < 0.001$). **Conclusiones:** Se concluye que, realizando este grupo de estudios, es posible identificar alguna alteración trombofílica en la mayoría de los pacientes mestizos mexicanos con algún marcador clínico de trombofilia y que las alteraciones no se asocian entre sí.

Palabras clave: Trombofilia, hipercoagulabilidad, México, trombosis

Introducción

Existen evidencias clínicas y experimentales de que algunos cambios en la hemostasia pueden conducir a estados hipercoagulables o trombogénicos en la circulación, lo que fomenta la formación de trombos en territorios tanto arteriales como venosos.¹⁻⁶ En los últimos años hemos analizado algunas de las características del sistema hemostático de los mestizos mexicanos con trombofilia y hemos encontrado

SUMMARY

Objective: Over a 70-month period, 100 consecutive Mexican mestizo individuals with a clinical marker associated with a primary hypercoagulable state were studied.

Methods: We prospectively assessed: the sticky platelet syndrome (SPS), the activated protein C resistance (aPCR) phenotype, coagulation protein C activity and antigen, coagulation protein S, antithrombin III, plasminogen, IgG and IgM isotypes of antiphospholipid antibodies, homocysteine levels, the factor V gene Leiden, Cambridge, Hong Kong, and Liverpool mutations, the 677 C → T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolatereductase (*MTHFR*), and the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene.

Results: Of the 100 consecutive patients prospectively accrued in the study, only 29% were males. In only 6 individuals could we not record any abnormality, whereas in most individuals (81%), two to five co-existing abnormalities were identified. In a multivariate analysis of the association of all these assessments, the only significant association was found between the factor V Leiden mutation and the aPCR phenotype ($r = .495$; $p < 0.001$).

Conclusions: These results confirm previous observations on thrombophilia in Mexico underlining that it is a multifactorial disease. They also suggest that the abnormalities detected are not associated to each other.

Key words:

Trombofilia, hypercoagulability, México, thrombosis

do diferentes anomalías en varios de los mecanismos antitrombóticos naturales.¹⁻⁶ En la mayoría de los casos que hemos estudiado en nuestro país, detectamos que se precisa de la asociación sincrónica de varias condiciones trombofílicas para que se presente un episodio vaso-oclusivo.⁶ Estos hallazgos también han sido descubiertos en otros sitios del mundo.⁷⁻¹⁰ Con el objeto de conocer mejor las causas de la trombofilia en México, hemos analizado, de manera prospectiva y a lo largo de 70 meses, los marcadores clínicos

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, 8B Sur 3710, 72530 Puebla, Pue., México. Tel.: + 52 (222) 243-8100 y fax: + 52 (222) 243-8428. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com

trombofílicos en un grupo de 100 pacientes mestizos mexicanos consecutivos y hemos analizado la asociación estadística entre los mismos.

Material y métodos

a) Pacientes

Durante 70 meses, estudiámos de manera prospectiva a todos los pacientes mestizos mexicanos enviados a nuestra clínica por médicos de diferentes partes del país. Se usó la definición de Pons-Estel y colaboradores¹¹ para escoger a los mestizos mexicanos, quienes, además de haber sufrido un episodio vaso-oclusivo, presentaban por lo menos uno de los siguientes marcadores clínicos asociados con un estado hipercoagulable primario.^{1,10}

- 1) Trombosis antes de los 40 años
- 2) Historia familiar de trombosis
- 3) Trombosis recurrente sin la presencia de un factor precipitante aparente
- 4) Trombosis en sitios anatómicos inusuales
- 5) Resistencia a la terapia antitrombótica convencional

Los individuos con enfermedades malignas, embarazo, puerperio, anticonceptivos orales u otras condiciones asociadas con trombofilia secundaria, fueron excluidos del estudio.

b) Métodos analíticos

- 1) *Evaluación del síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP).* Se usó el método descrito por Mammen;¹² la sangre se obtiene entre las 8:30 y 10:30 de la mañana por venopunción usando una aguja de mariposa del número 19 o del 21; después, al retirar el torniquete, se descartaron los primeros 5 ml, y luego se aspiraron 18 ml de sangre en una jeringa de 20 ml conteniendo 2 ml de solución de citrato de sodio al 3.8 %. La sangre anticoagulada se centrifugó durante 10 min a 100 g a temperatura ambiente para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP). Después se centrifugó el resto de sangre anticoagulada 10 min a 2000 g para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP). Para la agregación, el PRP se ajustó a $200 \times 10^9/L$ plaquetas con PPP. La agregación plaquetaria fue medida en un agregómetro (Chrono Log Corporation, Havertown, PA, U.S.A) empleando la técnica original de Born y Cross.¹³ Los cambios en la densidad óptica se registraron en un Chrono Log (modelo 703). La temperatura debe estar en 37° C con rotación constante del imán a 1000 rpm. La agregación se indujo con tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 uM) y tres concentraciones de epinefrina (11.11, y 0.55 uM) (concentración final en la cubeta con PRP). A la agregación máxima se le asignó un valor de 100 %. Se estudiaron además controles normales para cada caso. Los resultados anormales para la agregación plaquetaria con las tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 uM) se definieron al encontrar las cifras por encima de 55, 36 y 12 % respectivamente, en tanto que para la epinefrina

(11.11 y 0.55 uM) al estar por arriba de 80, 27 y 20 % también respectivamente.^{4,6,12}

- 2) El fenotipo de la resistencia a la proteína C activada, la actividad funcional y el antígeno de las proteínas C y S, la antitrombina III, el plasminógeno, la actividad del activador tisular del plasminógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno, los anticuerpos antifosfolípidos isotipos tanto IgG como IgM se buscaron como descrito previamente.¹⁻⁶
- 3) *Mutaciones del gen del factor V.* Se analizaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en combinación con polimorfismo del tamaño de fragmentos de restricción (RFLP).⁵ Para la detección de la mutación Leiden del factor V (R-506-Q), se utilizaron dos iniciadores del exón 10 del factor V de acuerdo con Zöller y Dahlbäck.^{6,14} El producto de amplificación es sujeto a una digestión con una endonucleasa de restricción con la enzima MnI I. El patrón de restricción producido se analiza por electroforesis en gel de poliacrilamida al 4.5 %. Para la detección del haplotipo HR2 del factor V, se amplificó el exón 13 con un par de iniciadores según Lunghi y colaboradores.¹⁵ Se identifica el haplotipo por la detección del polimorfismo H1299R en el exón 13. La mutación afecta un sitio de restricción de la enzima Rsa I. Por medio de una digestión con esta enzima y mediante un corrimiento electroforético se pueden distinguir los 3 diferentes genotipos R1/R1, el estado heterocigoto R1/R2 y el genotipo R2/R2.⁵ Para la detección de la mutación Cambridge (R306T) del gen del factor V, se amplificó con dos iniciadores el exón 7 del gen del factor V.^{5,16,17} La mutación afecta un sitio de restricción de la enzima BstN I. Por lo tanto, después de la amplificación, la mutación fue identificada por análisis de restricción con la enzima BstN I. Para investigar la mutación Hong Kong del factor V (R306G), se amplificó utilizando también el par de iniciadores del exón 7 del factor V.^{5,17} Despues el producto amplificado se digirió con la enzima de restricción Hpa II de acuerdo con Chan y colaboradores¹⁷ para identificar los distintos genotipos posibles. La detección de la mutación Liverpool del factor V (I359T) se detecta amplificando el exón 8 del gen del factor V según Mumford Chan y colaboradores.^{5,18} El producto de amplificación obtenido fue digerido con la enzima Bsr I. y detectado por corrimiento electroforético.
- 4) La mutación 667 C → T en la 5,10 metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se detectó según Kluijtmans Chan y colaboradores.¹⁹ Para determinar el genotipo, la amplificación se sometió a un análisis de restricción usando la enzima Hlnf I.
- 5) El polimorfismo G20210A se detectó según Poort Chan y colaboradores²⁰ utilizando dos iniciadores, de los cuales uno introduce una segunda mutación que, junto con la mutación 20210G → A, produce un sitio de restricción para Hind III. Por medio de una digestión con esta enzima, se pueden identificar los distintos genotipos mediante un corrimiento electroforético.

Resultados

Para el estudio, se seleccionaron 100 pacientes consecutivos, 29 hombres y 71 mujeres. La mediana de edad fue de 37 años (intervalo 10 a 66). El cuadro I muestra datos de estos pacientes. Seis individuos solamente no mostraron ninguna anormalidad. De los 94 pacientes restantes que presentaron resultados anormales, se encontró una sola anormalidad en 18 (19 %), en tanto que en los otros 76 (81 %) se detectaron entre 2 y 5 anormalidades. Identificamos en 67 pacientes la mutación del gen MTHFR, en 57 pacientes el SPP, en 20 el fenotipo de la RPCa, en 13 la mutación Leiden del gen del factor V, en 11 la mutación del gen de la protrombina, en 7 deficiencia de PC, en 6 deficiencia de PS y en un paciente deficiencia de ATIII. El haplotipo HR2 se encontró en 21 individuos y sólo un paciente tuvo la mutación Hong Kong del gen del factor V. En relación con las condiciones trombofílicas adquiridas, se identificaron anticuerpos antifosfolípidos en 15 sujetos.

De los 67 individuos con la mutación C677T del gen de la MTHFR, 18 fueron homocigotos (TT) y 49 heterocigotos (CT); de ellos, 20 fueron hombres (cuadro II).

En orden decreciente de frecuencia, se encontró el SPP en 57 sujetos, identificándose 36 casos (63%) del tipo I, 7 (12%) del tipo II y 14 (25%) del tipo III.

De los 20 pacientes con fenotipo de la RPCa, 12 mostraron la mutación tipo Leiden del gen del factor V y, de los demás, 4 mostraron el haplotipo HR2 del mismo gen y 3 tuvieron anticuerpos antifosfolípido. El paciente con la mutación Hong Kong del gen del factor V no presentó el fenotipo de la RPCa. Dentro del grupo de los 21 individuos quienes tuvieron el haplotipo HR2 del factor V, solamente 4 mostraron el fenotipo de la RPCa.

Al hacer un análisis multivariado²¹ para analizar la interacción entre todas estas condiciones trombofílicas y, como era de esperarse, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de la mutación tipo Leiden del gen del factor V y el fenotipo de la resistencia a la proteína C activada ($r = 0.495$; $p < 0.0001$); se encontró también una asociación marginal no significativa entre la ocurrencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación C677T del gen de la MTHFR ($r = 0.234$; $p = 0.019$). Las demás variables analizadas no mostraron asociación significativa.

Discusión

Con este estudio prospectivo, hemos avanzado en la compresión de los mecanismos de la trombofilia de los mestizos mexicanos. Es interesante señalar que sólo el 6 % de los pacientes con algún marcador de trombofilia no mostraron ninguna anormalidad en los estudios realizados. Hemos sido capaces de identificar en el 94 % de los mestizos mexicanos que tienen algún marcador clínico de trombofilia alguna alteración asociada con trombofilia. Adicionalmente, hemos encontrado que el 81 % de los casos de este último grupo presentó alguna anormalidad, con dos o más condiciones trombofílicas coexistentes. Estos datos confirman las obser-

Cuadro I. Hallazgos en el grupo de 100 mestizos mexicanos con trombosis y un marcador clínico de trombofilia primaria. Las cifras encontradas en 6 mestizos mexicanos normales se incluyen para propósitos de comparación.

Condición	%	% en sanos
Mutación C677T del gen MTHFR	67	78
Síndrome de plaquetas pegajosas	57	0
Haplótipo HR2 del gen FV	21	8
Fenotipo RPCa	20	2
Anti-fosfolípidos	15	3
Mutación Leiden del gen FV	13	0.7
Mutación G20210A del gen protrombina	11	0
Deficiencia de proteína C	7	
Deficiencia de proteína S	6	0
Deficiencia de AT-III	1	0
Mutación Hong Kong del gen FV	1	0

vaciones hechas con anterioridad en un grupo más reducido de 6 pacientes que sugieren que la mayoría de los casos de trombofilia en México son multifactoriales.

La hetero u homocigosidad para la mutación C677T del gen de la MTHFR puede estar o no asociada o no a trombofilia^{1-4,22} y parece cada vez más claro que esta mutación *per se* es insuficiente para explicar la trombofilia, a menos que se asocie con otras condiciones trombofílicas.^{1-4,22} En este estudio hemos confirmado que las mutaciones de ese gen son muy frecuentes en mestizos mexicanos, por lo que no se asocian estadísticamente con trombofilia.¹⁻⁶ En estudios previos también hemos encontrado que el SPP es un hallazgo frecuente en mexicanos; en el presente estudio lo detectamos en el 57 % de los pacientes, cifra similar a las encontradas previamente.^{4,20,22} El fenotipo de RPCa se ha encontrado hasta en el 20 % de los mestizos mexicanos trombofílicos;¹⁻³ sin embargo, la mayoría de los casos de fenotipo de RPCa en México no están asociados a la mutación tipo Leiden del gen del factor V.¹⁻³ En un trabajo previo, se ha señalado que se deberían buscar, además de la mutación tipo Leiden, otras mutaciones del gen del factor V en los mestizos mexicanos trombofílicos. En un estudio anterior, además de las mutaciones Leiden, Cambridge, Hong Kong y Liverpool del gen del factor V, investigamos el haplotipo HR2 del mismo gen, encontrando que ninguna de estas mutaciones genéticas estuvo asociada al fenotipo de RPCa en mestizos mexicanos trombofílicos.²⁵ Los hallazgos en este nuevo estudio confirman observaciones previas como son la prevalencia baja de la mutación tipo Leiden del gen del factor V, la prevalencia alta de la mutación 20210 del gen de la protrombina y las prevalencias bajas de las deficiencias de las proteínas C y S y de la antitrombina III, distribuciones diferentes de las descritas en sujetos caucásicos.^{2-3,6}

En relación con las interacciones entre las determinantes genéticas y adquiridas de la tromboembolia venosa (TEV), parece que nuestros hallazgos apoyan el modelo propuesto por Schafer.²³ Es posible que todos los pacientes con TEV tengan una predisposición genética con una o más condicio-

Cuadro II. Datos principales de los 100 pacientes mestizos mexicanos trombofílicos estudiados

N	Sexo	Edad	SPP	RPCA	FV 1691	P 20210	MTHFR	AAP	Otros	CCIR	B2GP
1	F	24	TIPO II	N	GG	GG	CC	+	-	-	-
2	F	49	TIPO III	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
3	F	10	NO	N	GG	GG	CC	-	PS HR2	-	-
4	F	63	TIPO III	N	GG	GG	CT	-	PC HR2	-	-
5	F	37	NO	N	GG	GA	TT	-	-	-	-
6	F	25	NO	N	GG	GG	CT	+	-	-	-
7	F	27	TIPO II	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
8	F	45	TIPO III	N	GG	GG	TT	-	-	-	-
9	F	29	NO	A	GG	GA	TT	-	-	-	-
10	M	44	NO	A	GA	GG	TT	-	HR2	-	-
11	F	53	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
12	F	18	NO	A	GA	GG	CC	-	-	-	-
13	M	38	NO	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
14	F	34	TIPO I	A	GG	AA	TT	-	-	-	-
15	F	29	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
16	M	31	NO	N	GG	GG	CC	-	HR2	-	-
17	M	48	NO	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
18	F	39	TIPO I	N	GG	GG	TT	-	-	-	-
19	F	28	TIPO II	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
20	M	56	NO	A	GA	GG	CC	-	PCHR2	-	-
21	F	24	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
22	F	34	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
23	F	33	TIPO I	N	GA	GG	CC	-	-	-	-
24	M	31	TIPO II	A	GG	GG	CT	-	-	-	-
25	F	38	NO	N	GG	GG	CT	-	PS	-	-
26	F	25	NO	N	GG	GG	CT	+	-	-	-
27	F	51	TIPO III	A	GG	GA	CT	+	-	-	-
28	F	24	TIPO I	N	GG	GG	TT	+	HR2	+	-
29	F	43	TIPO III	N	GG	GG	CC	+	-	-	-
30	F	19	TIPO III	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
31	M	45	TIPO I	A	GG	GG	CT	-	-	-	-
32	F	62	NO	A	GG	GG	CC	-	-	-	-
33	M	56	TIPO I	N	GG	GA	CT	+	PS	-	-
34	F	59	NO	A	GG	GG	CT	+	PC	-	-
35	F	61	NO	N	GG	GG	CC	+	-	-	-
36	M	36	NO	N	GA	GG	CC	-	HR2	-	-
37	M	54	TIPO I	N	GG	GG	TT	-	PC	-	-
38	F	58	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
39	F	59	TIPO I	N	GG	GA	CT	-	PC HOK	-	-
40	F	36	NO	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
41	F	54	NO	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
42	F	58	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	PC	-	-
43	F	50	NO	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
44	M	59	NO	N	GG	GG	TT	+	HR2	-	-
45	F	45	NO	A	GG	GG	CT	+	-	-	-
46	M	52	TIPO I	N	GG	GA	CT	-	AT III PS	-	-
47	F	63	TIPO II	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
48	F	30	TIPO III	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
49	M	58	TIPO III	N	GG	GG	TT	-	+	-	-
50	F	34	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
51	F	32	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
52	F	34	NO	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
53	F	39	NO	N	GG	GG	CC	-	-	-	-
54	F	30	NO	A	GG	GG	CC	-	-	-	-
55	F	32	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
56	F	46	NO	N	GG	GG	CT	-	+	-	-
57	M	64	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	-	-	-
58	F	18	TIPO III	N	GG	GA	TT	-	-	-	-
59	F	38	NO	N	GG	GA	CC	-	-	-	-

Cuadro II (continuación)

N	Sexo	Edad	SPP	RPCA	FV 1691	P 20210	MTHFR	AAP	Otros	CCIR	B2GP
60	F	51	NO	N	GG	GG	TT	-		-	-
61	F	28	TIPO I	N	GG	GA	CT	-	HR2	+	-
62	M	37	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		-	-
63	F	47	NO	A	GA	GG	CT	-		-	-
64	M	45	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		-	-
65	F	23	NO	N	GG	GG	TT	+		+	+
66	F	33	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		-	-
67	F	37	TIPO I	A	GA	GG	CC	-	PS	-	-
68	M	53	TIPO III	N	GG	GG	CT	-		-	-
69	F	27	NO	N	GG	GG	CT	-	HR2	+	-
70	F	29	TIPO III	N	GG	GG	CC	+		+	+
71	F	66	NO	N	GG	GG	TT	-		-	-
72	M	16	NO	N	GG	GG	TT	-	HR2	-	-
73	F	33	TIPO III	N	GG	GG	CC	-	PC PS	+	-
74	F	45	NO	A	GA	GG	TT	+		+	+
75	F	29	TIPO III	N	GG	GG	TT	-		+	-
76	M	43	NO	N	GG	GA	CT	-		-	-
77	F	57	TIPO III	N	GG	GG	CC	-	HR2	-	-
78	F	31	TIPO I	A	GA	GG	CC	-		-	-
79	F	32	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		+	-
80	F	29	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		-	-
81	M	43	NO	N	GG	GG	CT	-		-	+
82	F	56	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		-	-
83	M	37	TIPO I	A	GA	GG	CC	-		-	-
84	F	34	TIPO I	A	GA	GG	CT	-		-	-
85	F	43	TIPO I	N	GG	GG	TT	-		-	-
86	M	46	NO	A	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
87	M	37	NO	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
88	M	20	NO	N	GG	GG	CC	-		-	-
89	F	50	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		-	-
90	F	56	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
91	M	48	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		-	-
92	F	36	TIPO I	N	GG	GG	CT	-		-	-
93	F	41	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		-	-
94	M	36	TIPO II	N	GG	GG	CC	-	HR2	-	-
95	M	47	TIPO I	N	GA	GG	CT	-	HR2	+	-
96	F	11	TIPO I	N	GA	GG	CT	-		-	-
97	M	14	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		+	-
98	M	67	TIPO II	N	GG	GG	CT	+		+	+
99	F	32	TIPO I	N	GG	GG	CT	-	HR2	-	-
100	F	57	TIPO I	N	GG	GG	CC	-		-	-

F = femenino; M = masculino; SPP = síndrome de las plaquetas pegajosas; RPCA = fenotipo de la resistencia a la proteína C activada; FV = factor V; PT = protrombina; MTHFR = metilen-tetra-hidrofolato-reductasa, AAF = anticuerpos anti-fosfolípido. N = normal; A = anormal; PC = deficiencia de proteína C; PS = deficiencia de proteína S; AT-III = deficiencia de antitrombina III; HR2 = haplotipo HR2 del gen del factor V; Hong Kong = mutación tipo Hong Kong del gen del factor V. Para la mutación 1691 del gen del factor V: GG = tipo salvaje o no mutado, guanina-guanina, GA = mutación heterocigota, guanina-adenina; para la mutación 20210 del gen de la protrombina: GG = tipo salvaje o no mutado, GA = mutación heterocigota, guanina-adenina, AA = mutación homocigota, adenina-adenina; para la mutación 677 del gen MTHFR: CC = tipo salvaje o no mutado, citosina-citosina, CT = mutación heterocigota, citosina-timina, TT = mutación homocigota, timina-timina.

nes trombofílicas heredadas lo que determinaría el nivel basal de hipercoagulabilidad de cada persona. Se necesita entonces de un evento que "dispara" la trombosis y la precipita en consecuencia. En estas condiciones, en un sujeto con un nivel bajo de hipercoagulabilidad heredada (como podría ser la mutación heterocigota tipo Leiden del gen del factor V) se requiere de un evento trombogénico energético (un embarazo, por ejemplo) para que se desarrolle una TEV. Estos sujetos, generalmente, nunca sufren una TEV a menos que

se presente un evento trombogénico intenso; por esta misma razón, casi nunca les repiten los episodios de TEV.

En contraste, en un sujeto con un nivel alto de trombofilia heredada como podría ser alguien con varias mutaciones o polimorfismos en genes, un evento trombogénico menor podría causar el episodio de TEV, dando la apariencia de que el paciente tiene una trombosis "espontánea" o "idiopática". Además, en estos sujetos, existe mayor posibilidad de que la TEV puede volver a suceder.

Es claro que, mientras más estudios hagamos a los sujetos con estados trombofílicos, mayor es la posibilidad de encontrar alguna alteración asociada con episodios vaso-occlusivos. Este estudio lo demuestra al encontrar que el 94 % de los sujetos trombofílicos mestizos mexicanos estudiados tuvieron algún marcador de trombofilia. En el primer estudio de nuestra serie de estudios en trombofílicos mexicanos, no se encontró alteración alguna en el 54 % de los pacientes.² Ahora, después de un mayor grupo de estudios, hemos logrado abatir esta cifra de 54 a 6 %. También es cierto que el hecho de encontrar alguna alteración asociada con trombofilia no indica con certeza que ésta haya sido la causa de la trombosis.

Parece que el concepto de "umbral de trombosis", derivado del concepto de "trombofilia multifactorial", tiene sustento con nuestros resultados. En este modelo, las alteraciones genéticas asociadas con trombofilia constituyen un nivel de trombofilia basal que puede o no hacerse evidente de acuerdo con la ocurrencia de otras condiciones trombogénicas, heredadas o adquiridas. Con el paso del tiempo, habremos de aprender a estratificar el riesgo trombogénico de cada una de estas condiciones para tener una mejor compresión de los fenómenos vaso-occlusivos arteriales y venosos.²⁶⁻³¹

Referencias

1. Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia. En Ruiz-Argüelles GJ. Editor: Fundamentos de Hematología, 3a. ed. Editorial Médica Panamericana. México City, 2003. pp. 424-436.
2. Ruiz-Argüelles GJ, González-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in México: A prospective study. Am J Hematol 1999;60:1-5.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thromophilic Mexican mestizos. Am J Hematol 2001, 66:28-31.
4. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in México III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2002, 8:273-277.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, López-Martínez B, Gómez-Rangel D. Primary thrombophilia in México IV: Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizos. Rev Invest Clín Méx 2004;56:600-604.
6. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in México V: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. Am J Hematol 2005;78:21-26.
7. Mannucci PM. The measurement of multifactorial thrombophilia. Thromb Haemost 2002;88:1-2.
8. Emmerich J, Aiach M. Genetic risk factors of thrombosis. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2002;51:129-134.
9. Reitsma PH. Genetic heterogeneity in hereditary thrombophilia. Haemostasis 2002;30 (Suppl 2):1-10.
10. Cumming AM, Shiach CR. The investigation and management of inherited thrombophilia. Clin Lab Haematol 1999;21:77-92.
11. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine 2004;83: 1-17.
12. Mammen EF. Ten years experience with the "Sticky platelet syndrome". Clin Appl Thromb Hemost 1995;1:66-72.
13. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. J Physiol 1963;168:178-183.
14. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Lancet 1994;343:1536-1538.
15. Lunghi B, Castoldi E, Mingozi F, Bernardi F. 1998. A new factor V gene polymorphism (His 1254 Arg, present in subjects of african origin mimics the R2 polymorphism (His 1299 Arg). Blood 1998;91:364-365.
16. van Wijk R, Nieuwkhuis K, van der Berg M, Huizinga EG, van der Meijden BB, et al. Five novel mutations in the gene for the human blood coagulation factor V associated with Type I factor V deficiency. Blood 2001;98:358-367.
17. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. Blood 1998;91: 1135-1139.
18. Mumford AD, McVey JH, Morse CV, Gómez K, Steen M, Norstrom EA, et al. Factor V I359T: A novel mutation associated with thrombosis and resistance to activated protein C. Br J Haematol 2003;123:496-501.
19. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet 1996;58:35-41.
20. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698-3703.
21. Abdi H. Multivariate analysis. En Lewis-Beck M, Bryman A, Futing T (editores): Encyclopedia for research methods for the social sciences. Thousand Oaks, CA, 2003. SAGE. pp. 699-702.
22. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, López-Martínez B. El «síndrome de las plaquetas pegajosas»: Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. Rev Invest Clín Méx 2002;54:394-396.
23. Schafer AI. Inherited and acquired causes of thrombosis. In Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C.: Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. Education Program Book. American Society of Hematology. San Diego CA, 2003. pp. 520-522.
24. Hernández-Hernández DS, Villa R, Murillo-Bonilla LM, Cantú-Brito C, Arauz-Góngora A, López-Gómez M, et al. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de las plaquetas pegajosas en eventos cerebrales vasculares en jóvenes. Rev Hematol 2002;3:19.
25. Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, López-Martínez B, Gómez-Rangel D. Primary thrombophilia in México IV: Thrombophilic mutations in the factor V gene in Mexican Mestizos. Rev Invest Clín Méx 2004;56:600-604.
26. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. Am J Reprod Immunol 2006;50: 20-32.
27. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:397-411.
28. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med 2003;24:153-170.
29. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. Haematologica 2002;87:1095-1108.
30. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. Arch Intern Med 2001;161:2433-2439.
31. Sykes TC, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. Mol Pathol 2000;53:300-306.