

#

**TITULO:**

**Frecuencia de Trombofilias en una Población de Pacientes con Episodios Trombóticos en un HOSPITAL UNIVERSITARIO DE III NIVEL**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Sergio Andrés Cancelado Jácome**  
Hematólogo - Hospital Universitario de La Samaritana

**COINVESTIGADORES:**

**Isabel Matilde Chinchía Arias**

**Johana Milena Salazar Muñoz**

Residentes de Medicina Interna, Universidad de La Sabana

**Carlos Mauricio Calderón Vargas**

Internista Hospital Universitario de la Samaritana, Grupo de Investigación  
RICAUTA

**TUTOR METODOLOGICO: Dr. John Feliciano Alfonso**  
Maestría en Epidemiología

**Bogotá, Noviembre de 2011**

## AGRADECIMIENTOS

*Los agradecimientos están dirigidos a todas las personas y entidades que hicieron posible la realización exitosa de esta investigación, principalmente agradecemos a nuestras familias por el apoyo y motivación entregada.*

*A los docentes del Hospital Universitario de La Samaritana por los conocimientos compartidos y enseñados para nuestro desarrollo profesional.*

*A la Universidad de La Sabana por brindarnos oportunidades de aprendizaje y superación.*

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. LISTADO DE TABLAS Y GRAFICAS.....	6
II.PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
IV. JUSTIFICACION.....	9
V. OBJETIVOS.....	11
1. Principal.....	11
2. Secundarios.....	11
VI. MARCO TEORICO.....	13
1. Trombofilias.....	13
2. Trombofilias Heredadas.....	14
2.1. Déficit de Antitrombina III.....	14
2.2. Déficit de Proteína C.....	15
2.2.1. Manifestaciones Clínicas.....	15
2.3. Déficit de Proteína S.....	16
2.4. Resistencia a la Proteína C activada y Factor V de Leiden.....	17
2.4.1. Causas.....	17
2.5. Mutación del Gen de la Protrombina G20210A.....	18
2.6. Híper-Factor VIII.....	18
2.7. Déficit de Factor XII.....	19

3. Trombofilias Adquiridas.....	18
3.1. Síndrome Antifosfolípidos.....	20
3.1.1. Criterios de Sapporo.....	20
3.1.1.a. Criterios Clínicos.....	20
3.1.2.b. Manifestaciones Obstétricas.....	20
3.1.3.c. Criterios de Laboratorio.....	20
4. Cirugía.....	21
5. Embarazo.....	22
6. Anticonceptivos Orales.....	22
7. Trauma.....	22
8. Inmovilismo.....	23
9. Tabaquismo.....	23
VII. METODOLOGIA.....	24
1. Diseño del Estudio y Población.....	24
2. Criterios de Inclusión.....	24
3. Criterios de Exclusión.....	25
4. Manejo de Datos y Análisis Estadístico.....	25
5. Instrumentos.....	25
6. Técnicas de Recolección de Datos.....	27
7. Limitación del Estudio.....	27
VIII. DIVULGACION.....	28
IX. ASPECTOS ETICOS.....	29

X. CRONOGRAMA.....30

XI. PRESUPUESTO.....31

XII. RESULTADOS.....32

XIII. DISCUSION.....43

XIV. CONCLUSIONES.....44

XV. BIBLIOGRAFIA.....46

XVI. ANEXOS.....50

## I. LISTADO DE TABLAS Y GRAFICAS

	Pág.
1. FOTOGRAFIA N°1. Necrosis por warfarina.....	15
2. GRAFICA N°1. Procedencia.....	32
3. GRAFICA N°2. Ocupación.....	33
4. GRAFICA N°3. Régimen de salud.....	33
5. GRAFICA N°4. Eventos trombóticos.....	34
6. GRAFICA N°5. Frecuencia de trombofilias.....	34
7. GRAFICA N°6. Estudios realizados en la población.....	35
8. GRAFICA N°7. Pacientes con estudio para Síndrome Antifosfolípidos.....	35
9. GRAFICA N°8. Pacientes con estudios de Proteína S.....	36
10. GRAFICA N°9. Pacientes con estudio para Antitrombina III.....	36
11. GRAFICA N°10. Pacientes con estudio de Proteína C.....	37
12. GRAFICA N°11. Pacientes estudiados para el Factor VIII.....	37
13. GRAFICA N°12. Paciente estudiados para la Mutación de del Factor V de Leiden.....	38
14. GRAFICA N°13. Pacientes estudiados para la Mutación de la Protrombina.....	38
15. GRAFICA N°14. Tipos de evento trombótico.....	39
16. GRAFICA N°15. Estudios realizados en la población: Trombosis venosas.....	39
17. GRAFICA N°16. Estudios realizados en la población: Trombosis arteriales.....	40
18. GRAFICA N°17. Eventos trombóticos.....	42
19. GRAFICA N°18. Tratamiento.....	42

## II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología en un Hospital de III Nivel de Cundinamarca?#

#

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las trombofilias, son un grupo de entidades que tienen en común una alteración en el sistema de la hemostasia, que predispone a la trombosis, siendo primaria cuando se repite a nivel familiar (hereditaria) (1), secundaria, cuando se asocia a un factor adquirido de riesgo, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a otra enfermedad de base o de etiología mixta (2-5).

Hasta la fecha se reconocen como las principales causas de trombofilia hereditaria las siguientes alteraciones: deficiencias de antitrombina III, de proteína C y S, resistencia a la proteína C activada con o sin Factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina e Hiperhomocisteinemia (6,-10). Un factor adquirido que habitualmente se explora es el síndrome antifosfolípidos, que junto a los anteriores, se evalúa con la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos (Anticardiolipinas y Anti  $\beta$  2 glicoproteína). La resistencia a la proteína C activada, la hiper-homocisteinemia y la disfibrinogenemia se puede presentar de forma adquirida

Las causas mencionadas corresponden aproximadamente al 40%-60% de las causas de trombofilia (6). Varias de ellas han sido reconocidas sólo en los últimos años, por lo que se presume que nuevos factores hereditarios de riesgo se sumarán en el futuro (11).

La importancia de hallar evidencia que soporte las diferencia entre la prevalencia de las trombofilias, radica en la posibilidad de plantear nuevos y mejores enfoques terapéuticos y así optimizar la respuesta clínica de los pacientes y contribuir al mejoramiento de su calidad de vida.

#

#



#### IV. JUSTIFICACIÓN

Las trombofilias son entidades con un impacto socio-económico significativo dado el carácter progresivo e incapacitante que conlleva a altos costos para el sistema de salud (hospitalizaciones, uso de medicamentos, etc.). Por lo tanto, detectar la predisposición que presentan los pacientes con trombofilias permite adecuar el tratamiento del episodio trombótico, con nuevos enfoques terapéuticos, y prevenir los episodios a repetición, incidiendo en su historia natural y/o disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas incapacitantes e incluso eventual mortalidad <sup>(12,13)</sup>.

El conocimiento del (los) defecto (s) permite ajustar el tipo y duración del tratamiento anticoagulante al nivel de riesgo y facilita la recomendación de medidas preventivas para evitar o manejar la exposición a factores adquiridos de riesgo. Entre éstos, el uso de anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo, embarazo y puerperio, inmobilizaciones o viajes prolongados, cirugías, especialmente artroplastias de rodilla y cadera, cirugías urológicas y ginecológica <sup>(14)</sup>.

La frecuencia de desordenes trombofílicos, varía dependiendo de la población, en el 2005, Torres y cols establecieron la Resistencia a la Proteína C, como la trombofilia más frecuente en pacientes con diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda en miembros inferiores en el Hospital San Vicente de Paul, sin embargo se excluyeron pacientes con trombosis en otras localización, en los cuales la presencia de trombofilias puede ser aún mayor.<sup>(15)</sup> No hay registro de otros estudios en Colombia de descripción de pacientes con trombofilia, tampoco conocemos la frecuencia relativa de cada uno de estos cuadros con relación a estadísticas de otros países.

Desordenes innatos de la coagulación se han descrito en hasta el 50% de los pacientes con presencia de trombosis sin un factor de riesgo bien definido, antecedentes familiares de veno-tromboembolismo, trombosis en sitios inusuales o necrosis asociada a warfarina. Sin

embargo se debe tener en cuenta que no todas las trombofilias confieren el mismo riesgo de trombosis, el hallazgo de una no precluye el estudio de las otras. La existencia de más de una trombofilia es de suma importancia pues es indicación de anticoagulación permanente.

Después de realizar una búsqueda minuciosa en PubMed con términos MESH (epidemiología, trombofilia, Colombia) notamos que en nuestro país solo existe 1 estudio de prevalencia de trombofilia hereditaria o adquirida, con las limitaciones descritas, no se conoce la frecuencia relativa de cada uno de estos cuadros en relación a estadísticas de otros países. También se realizó la búsqueda en bases de datos (Scielo, Lilacs, Pubindex, Latindex), sin obtener tampoco estudios de frecuencia de trombofilias.

El estudio permite ser aplicado sin interrumpir el manejo terapéutico de los pacientes, no interfiere la conducta del médico tratante y requiere poco espacio para su aplicación.

En el Hospital Universitario de la Samaritana, centro de referencia de Cundinamarca, existe un importante número de pacientes trombofílicos diagnosticados y tratados, lo que nos motivó a realizar este estudio. Por ende, éste estudio contribuye no solo al cumplimiento de objetivos académicos, sino que también responde a la necesidad actual de desarrollar recomendaciones prácticas clínicas sobre esquemas terapéuticos.

## V. OBJETIVOS

### 1. PRINCIPAL

- Describir la frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología en un Hospital de III Nivel de Cundinamarca.

### 2. SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas de una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir el tipo y frecuencia de los estudios realizados para el diagnóstico de trombofilias, en la población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir la frecuencia de eventos trombóticos venosos en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir la trombofilia más frecuentemente encontrada en sujetos con eventos trombóticos venosos, en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir la trombofilia más frecuentemente encontrada en sujetos con eventos trombóticos arteriales, en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.

- Describir el número total de eventos trombóticos encontrados, en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir el evento trombótico mas frecuente, en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.
- Describir el tipo de tratamiento que recibieron los sujetos, en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.

## VI. MARCO TEÓRICO

### 1. TROMBOFILIAS

Las trombofilias están definidas como una tendencia a las trombosis o hipercoagulabilidad, con una variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la región vascular afectada, por la ausencia de flujo sanguíneo. (16)

Estos estados pueden ser divididos en 3 categorías: innatos, adquiridos o de etiología mixta. Los desordenes innatos se caracterizan por pérdida de la función anticoagulante o por exceso de función procoagulante. Los estados adquiridos, representan un grupo heterogéneo, con un mayor riesgo de trombosis que la población general, dentro de estos se incluyen, los anticuerpos antifosfolípidos, obesidad, embarazo, cáncer, entre otros. Los desordenes mixtos son una mezcla de los innatos y los adquiridos, como la Hiperhomocisteinemia.

La incidencia de defectos trombofílicos es variable, estos estados procoagulantes confieren un riesgo mayor de trombosis, sin embargo pueden ser potenciados por factores extrínsecos, como inmovilización, cirugías, terapia de remplazo hormonal. (16)

La prevalencia de veno-tromboembolismo es de alrededor de 10-40% en pacientes hospitalizados en servicios quirúrgicos sin profilaxis. En Colombia, Dennis y cols, determinaron en un estudio realizado en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna, cirugía y ortopedia, una incidencia del 7% de presencia de veno-tromboembolismo. Existen estudios en los que se ha determinado que hasta un 50% de estos pacientes pueden tener condiciones genéticas predisponentes para el desarrollo de una trombosis. (17)

No existen signos y síntomas específicos asociados con los estados hipercoagulables. La manifestación clínica más común es la presencia de enfermedad trombo embolica, algunos

estados hipercoagulables aumenta la frecuencia de trombosis venosa y trombosis arteriales.  
(18)

## **2. TROMBOFILIAS HEREDADAS**

### **2.1. Déficit de Antitrombina III**

La antitrombina es un miembro de la familia de la serina proteasa, sintetizada por el hígado. Juega un papel importante en la regulación de la coagulación, por la formación de un complejo trombina, factor Xa y otros factores activadores de la anticoagulación. Es el mayor inhibidor de la trombina y no depende de la vitamina K. (19)

El déficit de Antitrombina puede ser heredado o adquirido; la deficiencia adquirida puede reflejar, la disminución de la síntesis, aumento del consumo y del aclaramiento (19).

La deficiencia de Antitrombina III, es una entidad rara, con una prevalencia de alrededor 1 casos por 2000 habitantes, se pueden encontrar dos tipos:

- Tipo I: Disminución de la síntesis de Antitrombina III, se han identificado alrededor de 250 mutaciones, causantes de déficit de Antitrombina, incluyendo delecciones, mutaciones, inserciones.
- Tipo II: Niveles normales de Antitrombina con disminución de la función.(20)

Algunos pacientes con déficit de Antitrombina III pueden mostrar resistencia al uso de heparinas. (21) El riesgo de trombosis determinado en un estudio español, para el Déficit de Antitrombina III fue de 8,1. (22)

## **2.2. Déficit de Proteína C**

La proteína C, es una glicoproteína Vitamina K dependiente sintetizada en el hígado. El gen para la proteína C, está localizado en el cromosoma 2 (2q13-14) y se relaciona con el gen para el Factor IX

Su principal función es la inactivación de los factores Va y VIIIa, que son necesarios para la génesis de trombina y activación del factor X. Está ligada al a acción de la Proteína S. La prevalencia de déficit de Proteína C se estima en 1-200 a 1-500 en la población general. (23) Confiere un riesgo de trombosis de 7,3 veces y se encuentra en 2-5% de los pacientes con veno-tromboembolismo. (24)

### **2.2.1. Manifestaciones Clínicas:**

- Venotromboembolismo: Aproximadamente el 60% de las pacientes con presencia de este defecto pueden desarrollar episodios de venotromboembolismo, los más comunes sitios de trombosis son: venas profundas de MIs, venas ileofemorales y mesentéricas. La trombosis de venas cerebrales está asociado con déficit de proteína C, particularmente cuando se combina con factores de riesgo adquirido como el uso de Anticonceptivos Orales.(25) Algunos reportes informan la presencia de trombosis arterial asociada, sin embargo la evidencia no es concluyente.
- Purpura fulminans neonatal: Ocurre en el primer día de vida se manifiesta con equimosis, trombosis venosas, arteriales y hay evidencia de coagulación intravascular diseminada, con niveles de proteína C menores al 1%, puede resultar por déficit adquirido de proteína C, como ocurre en una meningococemia.
- Necrosis inducida por warfarina: Ocurre en los primeros días, posterior al inicio de la terapia con warfarina. Presentan lesiones cutáneas localizadas en extremidades,

mamas, tronco, pene, se caracteriza por una macula eritematosa central, posterior edema, zonas purpúricas y desarrollo de necrosis, ver fotografía 1. (26)



*Fotografía N1. Necrosis por Warfarina  
Paciente Hospital Universitario de La Samaritana  
Cortesía: Dra. Johana Salazar, Dra. Matilde Chinchia*

### **2.3. Déficit de Proteína S**

La proteína S, es una glicoproteína Vitamina K, dependiente y cofactor en el sistema de Proteína C, fue descubierta y purificada en Seattle, por lo cual se denomina S. Se sintetiza en el hígado y en los megacariocitos, circula de dos formas: libre y ligada a la proteína C4b. La forma libre es la que actúa como cofactor en el sistema de la proteína C (27).

En presencia de proteína S, la proteína C inactiva el factor Va y el factor VIIa, resultando en la disminución de la generación de trombina. La proteína S, también sirve como cofactor de la Proteína C en el aumento de la fibrinólisis y puede inhibir directamente la activación de protrombina, por interacción con otros factores de la coagulación (28).

Existe una forma de déficit de proteína S adquirida, relacionada con el embarazo y el uso de Anticonceptivos orales. (28).



La probabilidad de trombosis en pacientes con deficiencia de Proteína S, es 8,5 veces más que en la población general, estos pacientes tiene un riesgo aumentado de padecer un segundo defecto trombótico, especialmente el Factor V de Leiden (29).

#### **2.4. Resistencia a la Proteína C Activada y Factor V de Leiden**

Es la causa más común de trombofilias innatas, que ocurre hasta en un 50% de los casos. El factor V circula en el plasma como un cofactor inactivado. Su activación resulta en la formación de Factor V activado, el cual sirve como cofactor en la formación de protrombina a trombina. Las bases moleculares para el fenotipo del laboratorio de Resistencia a la Proteína C activada, fue encontrada, por la mutación de un gen que codifica el factor V resultando en el cambio de arginina por glutamina y el producto resultante el Factor V de Leiden no es activo y no genera la activación de la Proteína C.(30)

La mutación del factor V de Leiden genera trombosis por dos razones:

1. Aumento de la coagulación: El factor V de Leiden es inactivado más lentamente que el factor V activado, lo que genera una mayor producción de trombina.
2. Disminución de la anticoagulación (31)

##### **2.4.1. Causas:**

- Genética: Mutación heterocigota del Factor V de Leiden, corresponde al 90% de los casos, hay casos de mutación homocigota, sin embargo la prevalencia es menor.
- Adquirida: Secundaria a niveles elevados de Factor VIII, embarazo, uso de anticonceptivos orales, presencia de anticuerpos antifosfolípidos.(32)

Existe controversia acerca de si la presencia de Resistencia a la Proteína C confiere un riesgo mucho mayor de trombosis, algunas series reportan un OR hasta de 5. (32)

## **2.5. Mutación del Gen de la Protrombina G20210A**

La protrombina es el precursor de la trombina, producto final de la cascada de coagulación, es una proteína Vitamina K dependiente, sintetizada en el hígado, con una vida media de 3 a 5 días. (33)

La prevalencia varía dependiendo de la población, se han descrito en población blanca una prevalencia de 0,7-6,5% en España (33). Un estudio de 11 centros en Europa, se encontró un rango de 0,7-4%, con una prevalencia en el sur de Europa casi el doble que en el norte de Europa.(34) La mutación del gen de protrombina es muy rara en asiáticos. En Colombia solo hay un estudio en el que en una muestra de 214 no se encontró ninguno con presencia de la mutación de gen. La presencia de la mutación del gen de la protrombina tiene un riesgo aumentado de trombosis venosa y trombosis cerebral. La presencia de la mutación del gen de la protrombina, aumenta la incidencia de presencia de otra trombofilia, incrementando de manera exponencial, el riesgo de trombosis. (33)

El método de diagnóstico de la mutación del gen de la protrombina, es la reacción en cadena de la polimerasa, las concentraciones plasmáticas, no deben ser usadas para screening de la mutación del gen. (33)

## **2.6. Híper-Factor VIII**

Los niveles elevados de Factor VIII, son ahora aceptados como un factor de riesgo independiente para la trombosis, pacientes con niveles mayores a 150%, tienen un OR de 4,8 de presentar un primer episodio de trombosis frente a individuos con niveles menores a 100%. Se reportan prevalencias hasta del 25%. (35) Este riesgo se aumenta si se asocia a uso de anticonceptivos orales.

La elevación del factor VIII, parecer tener un componente hereditario, sin embargo, aun no han sido identificados los genes implicados. (36)

### **2.7. Déficit de Factor XII**

Factor XII o Factor de Hageman, es el zimógeno de una proteasa de serina que in vitro, activa la cascada de la coagulación. Deficiencias graves < 1%, tienen herencia autosómica recesiva, los pacientes afectados tienen una marcada prolongación del PTT, no presentan diátesis hemorrágica, su tendencia a la trombosis se debe a la marcada reducción de la actividad fibrinolítica. (37)

## **3. TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS**

Factores de riesgo o condiciones predisponentes a trombosis pueden ser adquiridos, incluyen, la presencia de un evento trombotico previo, de cirugía mayor, presencia de dispositivos intravasculares, trauma, inmovilismo, malignidad, embarazo, uso de anticonceptivos orales y Síndrome Antifosfolípidos (38).

### **3.1. Síndrome Antifosfolípidos**

Corresponde a una triada compuesta por trombosis venosas/arteriales, pérdidas fetales y una moderada trombocitopenia acompañada de títulos altos de Anticuerpos Antifosfolípidos. Puede ser primaria o secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico.

Es la trombofilia adquirida más frecuente con una prevalencia de 21%, hasta un 30-50% de pacientes con LES presentan anticuerpos antifosfolípidos, 3-10% de pacientes con pérdidas fetales recurrentes cursan con Síndrome Antifosfolípidos. Un 1-5% de pacientes jóvenes saludables pueden tener anticuerpos antifosfolípidos, sin embargo si no cumplen los

criterios no se consideran que cursen con el Síndrome, sin embargo tienen un riesgo aumentado de trombosis (39).

### **3.1.1. Criterios de Sapporo**

#### **3.1.1.a. Criterios Clínicos**

- Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido.

#### **3.1.1.b. Manifestaciones Obstétricas**

- Una o más muertes de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10.
- Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal a partir de la semana 34.
- Tres o más abortos consecutivos antes de la semana 10.

#### **3.1.1.c. Criterios de Laboratorio**

- Anticuerpos Anticardiolipinas de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos doce semanas, determinadas mediante técnica de ELISA para Anticuerpos Antifosfolipidos  $\beta$ 2GPI.
- Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones separadas al menos doce semanas, determinados de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en dos o más ocasiones separadas al menos doce semanas, determinados mediante técnica de ELISA.

El diagnóstico se realiza con la suma de un criterio clínico más un criterio de laboratorio. (40)  
Sin embargo, los criterios de clasificación se han desarrollado con fines de investigación, que pueden ser útiles para los clínicos, sin embargo no todos los criterios de la clasificación se deben cumplir para realizar el diagnóstico clínico. (40)

Los mecanismos por los cuales se genera trombosis en el Síndrome Antifosfolípidos son:

- Aumento de expresión de factor tisular en células endoteliales y Monocitos
- Inhibición de la fibrinólisis
- Inhibe activación de proteína C
- Inhibe actividad de antitrombina III
- Inhibe actividad anticoagulante de  $\beta_2$ GPI (40).

#### **4. Cirugía**

Existe un riesgo trombóticos aumentado durante procedimientos quirúrgicos, especialmente en cirugía ortopédica, cirugía vascular mayor, neurocirugías, cirugías por cáncer. En este grupo se incluyen otros factores de riesgo tales como tiempo quirúrgico, comorbilidades, anestesia.

En el consenso de la ACCP en el 2008 se definieron varias categorías de riesgo de trombosis de acuerdo a estas variables:

- Riesgo Bajo: Paciente menores de 40 años sin factores de riesgo, requerimiento de anestesia general menor a treinta minutos, tienen un riesgo de veno-tromboembolismo del 0,4%
- Riesgo Moderado: Pacientes con cirugía menor, con factores de riesgo adicionales o pacientes entre 40-60 años sin factores de riesgo. Riesgo de veno-tromboembolismo del 2-4%.

- Riesgo Alto: Pacientes mayores de 60 años o pacientes entre 40-60 años, con factores de riesgo. Riesgo de veno-tromboembolismo del 4-8%.
- Riesgo muy alto: Pacientes mayores de 40 años con múltiples factores de riesgo, paciente que van a ser llevados a artroplastia de rodilla o cadera; pacientes con politraumatismo o trauma medular. Riesgo de veno-tromboembolismo 10-20% (41).

## **5. Embarazo**

Hay diversos estudios que confirman el riesgo aumentado de trombosis que presentan las mujeres embarazadas, como uno de los mecanismos se ha descrito la disminución del retorno venoso, por la resistencia que ofrece el útero aumentado de tamaño, sin embargo existen estados protrombóticos asociados al embarazo. Existe un riesgo de cinco a cincuenta veces mayor de presentar un episodio de trombosis en el embarazo. (43).

## **6. Anticonceptivos orales**

El uso de anticonceptivos orales es la mayor causa de trombosis en pacientes jóvenes, el riesgo de trombosis empieza a aumentar luego de 4 meses de inicio de la terapia y permanece sin cambios durante el tiempo de uso, el riesgo disminuye luego de tres meses de suspensión de la terapia (44).

## **7. Trauma**

El mecanismo de formación de trombos en pacientes con trauma no se dilucidado completamente, sin embargo, hay estudios que sugieren una disminución del flujo venoso en las extremidades, disminuyendo la fibrinólisis, aumentando la exposición al factor tisular y depleción de anticoagulantes endógenos como la Antitrombina, especialmente en pacientes con traumatismos mayores. (43)

## **8. Inmovilismo**

La estasis venosa se presenta con reposo o inmovilización prolongada, es un importante factor de riesgo para trombosis venosa. En un estudio realizado por Spencer et al, se encontró que hasta un 45% de los pacientes estudiados por trombosis presentaban antecedente de inmovilismo (48 horas), en el mes que precedió al episodio <sup>(43)</sup>.

## **9. Tabaquismo**

La relación entre tabaquismo y trombosis no está completamente demostrada, algunos estudios no han encontrado una asociación con este factor, sin embargo, otros estudios han descrito un aumento del riesgo de 1,3 a 3,3 de presentar un episodio de trombosis. No hay un estándar acerca de cuál es la cantidad de cigarrillos/día, necesaria para aumentar el riesgo de trombosis, pero si hay estudios que sugieren que cuanto mayor sea la cantidad mayor es el riesgo de trombosis <sup>(43)</sup>.

## VII. METODOLOGIA

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Tipo de estudio: Serie de casos

Población: 94 pacientes con episodios trombóticos en la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana

Tiempo: Junio de 2006 – Mayo de 2011

Se realizó análisis univariado determinando frecuencias y porcentajes de las diferentes variables del estudio de los sujetos con episodios trombóticos en la Consulta Externa del Hospital Universitario de La Samaritana. Las variables discretas se manejaron por frecuencias y porcentajes, mientras que las continuas se le calcularon medidas de tendencia central, como media, mediana y moda.

La selección de los pacientes fue determinada por el cumplimiento de los criterios de inclusión, con un registro único de paciente, sin importar el número de veces que haya asistido a la consulta. Se realizó una prueba piloto para ajustar el instrumento de recolección de datos primario.

### 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN#

#

- Pacientes remitidos a la Consulta Externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana con antecedente de trombosis, para estudio de trombofilias.
- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes que completaron un mínimo de estudios para trombofilia:
  - Proteína C, Proteína S, Antitrombina III, Anticoagulante lúpico (presuntiva y confirmatoria) Factor VIII, Factor XII, Factor V de Leyden, Gen 20102A de la



protrombina, Resistencia a la Proteína C activada, Anticuerpos anticardiolipinas (IgG, IgM).

### 3. CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cáncer previo al inicio de los estudios de trombofilias.

### 4. MANEJO DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se recolectaron por medio de un instrumento (anexo 1), los datos obtenidos se almacenaron en el programa de Excel (versión 2007), en el cual se depuraron. Posteriormente, se llevó al programa SPSS versión 17 de prueba en el cual se realizaron las diferentes pruebas estadísticas iniciando con un análisis univariado.

### 5. INSTRUMENTOS

- Formato de registro de datos clínicos y paraclínicos del paciente.

<b>Variables Clave:</b>		
<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categorización</b>
Edad	Edad en años	Cuantitativa continua
Género	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Hemoglobina	Valor en gr/dl	Cuantitativa continua
Hematocrito	Valor en %	Cuantitativa continua
Recuento de plaquetas	Valor en mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua
Tiempo de Trombina	Prolongado SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Tiempo de Protrombina	Prolongado SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Proteina C	Valor en % actividad (>50%) – mg/dl	Cuantitativa continua

Proteína S	Valor en % actividad (>50%) – mg/dl	Cuantitativa continua
Antitrombina III	Valor en % actividad (>50%) – mg/dl	Cuantitativa continua
Anticoagulante lúpico	Valor: Positivo leve, moderado o severo (confirmatorio)	Cualitativa ordinal
Factor V de Leiden	Valor: Positivo Heterocigoto, Homocigoto	Cualitativa ordinal
Gen 20210A de la protrombina	Valor: Positivo Heterocigoto, Homocigoto	Cualitativa ordinal
Factor VIII	Valor en % (>150% de actividad)	Cuantitativa continua
Factor XII	Valor en % (< 1%)	Cuantitativa continua
Resistencia a la Proteína C activada	Valor: positivo o negativo	Cualitativa ordinal
Anticuerpos anticardiolipinas IgG	Valor en GLP	Cuantitativa continua
Anticuerpos anticardiolipinas IgM	Valor en MLP	Cuantitativa continua
Uso de Anticonceptivos orales	SI o NO	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de consumo	En meses	Cuantitativa continua
Tabaquismo	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Cirugía	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Tipo de Cirugía	Cirugia Mayor/Cirugia Menor	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Inmovilización	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Tiempo de Inmovilismo	En días	Cuantitativa continua
Trauma	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Abortos	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Semanas de gestacion	En semanas	Cuantitativa continua
Numero de Abortos	Numero de Abortos	Cuantitativa continua
Partos	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Partos Preterminos	Numero	Cualitativa discreta
Necrosis por warfarina	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotómica
Historia previa de Síndrome nefrótico	SI o NO	Cualitativa nominal

		discreta dicotomica
Esquema terapéutico actual	Warfarina/ASA/Heparinas	Cualitativa nominal
Duración de tratamiento	En meses	Cualitativa continua
Eventos trombóticos	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Trombosis Venosa	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Trombosis Arterial	SI o NO	Cualitativa nominal discreta dicotomica
Numero de Trombosis	Numero	Cuantitativa discreta
Localización de la trombosis	Sitio de Localizacion	Cualitativa nominal

## 6. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Mediante un Instrumento de recolección de datos elaborados para tal fin.

- FUENTES DE RECOLECCION DE DATOS
  - Historia clínica (Secundaria)
- INSTRUMENTO DE RECOLECCION (Ver anexo 1)

## 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existe un sesgo de selección en los pacientes del estudio por tratarse de una población específica, dado que eran pacientes direccionados a una consulta especializada. No es posible el cálculo de prevalencias o incidencias.

Los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a la población general, por ser este un centro de referencia de tercer nivel de consulta especializada.

## **VIII. DIVULGACIÓN**

Desde el punto de vista Académico y científico la ausencia de información sólida sobre prevalencia, garantiza que los resultados puedan ser sometidos a revistas indexadas en PUBLINDEX. Se producirá un artículo para este tipo de revista.

## IX. ETICOS

Las actividades de este estudio no tienen riesgo sobre los sujetos de investigación, de acuerdo a el artículo 11 de la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, en las técnicas y métodos de investigación que fueron utilizados, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. (40).

Este es un estudio de serie de casos, en donde el paciente no fue sometido al uso de ningún medicamento en experimentación. En ningún momento del curso de la investigación su integridad fue vulnerada y no se sometieron a riesgos innecesarios para su salud. Se mantuvo la confidencialidad de la información. Se solicitó aprobación por los comités de ética del Hospital Universitario de La Samaritana y de la Universidad de La Sabana.

No se diligenció consentimiento informado porque no se realizó ninguna intervención en los pacientes.

## X. CRONOGRAMA

<b>CRONOGRAMA ACTIVIDADES: Frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios trombóticos en un HOSPITAL UNIVERSITARIO DE III NIVEL</b>	
OBJETIVO	
Determinar la frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios trombóticos de la Consulta Externa de Hematología en un Hospital de III Nivel de Cundinamarca	
	RESPONSABLE
ANALISIS	Dra. Isabel Matilde Chinchía Arias Dra. Johana Milena Salazar Muñoz Residentes Medicina Interna Universidad De La Sabana Dr. Carlos Mauricio Calderón Vargas Especialista en Medicina Interna -Hospital Universitario De La Samaritana Dr. Sergio Andrés Cancelado Jácome Especialista En Hematología – Hospital Universitario De La Samaritana.
DISEÑO	
IMPLEMENTACION	

CRONOGRAMA						
ACTIVIDADES	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
PLANEACION METODOLOGICA	X					
DISENO Y MARCO CONCEPTUAL		X				
RECOLECCION DE DATOS HISTORIAS CLINICAS		X	X			
ANALISIS DE DATOS HISTORIAS CLINICAS				X		
RESULTADOS					X	
PRESENTACION TRABAJO FINAL						X

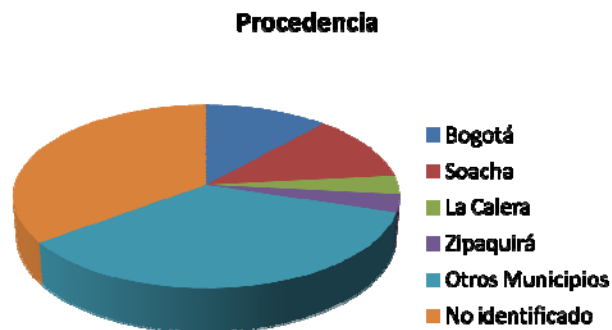
## XI. PRESUPUESTO

CATEGORIA				COSTO UNITARIO	PRESUPUESTO REQUERIDO	JUSTIFICACIÓN DEL PRESUPUESTO
PERSONAL	TIEMPO DEDICADO	DIAS/PERSONA	CANTIDAD			
Médico Especialista	2 horas semanales	2	8 horas mensuales	\$ 80.000/hora	\$1.628.000	Desarrollo del estudio
Médico residente	30 horas mensuales	2	30 horas mensuales	-	-	
Computador			1	-	-	Almacenar y procesar datos
<b>APOYO DE EXPERTOS</b>						
Epidemiólogo			6 horas mensuales	\$30.000/hora	\$ 180.000	Análisis de datos
Estadístico			6 horas mensuales	\$30.000/hora	\$ 180.000	
<b>GASTOS DE DIVULGACIÓN</b>						
Artículo publicado			1	\$50.000	\$50.000	Presentación de resultados
Poster			1	\$250.000	\$250.000	Divulgación de los resultados del estudio
<b>TOTAL</b>					<b>\$ 2.248.000</b>	

## XII. RESULTADOS

Descripción de serie de casos de 94 sujetos con episodios trombóticos de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, con un promedio de edad de 42 años, con una mediana de 43 años y una moda de 43 años. La edad en la población oscilo en un rango entre los 16 y 83 años. En cuanto a la distribución de género podemos decir 29.8% fueron hombres y 70.2% fueron mujeres, siendo esta una población predominantemente femenina.

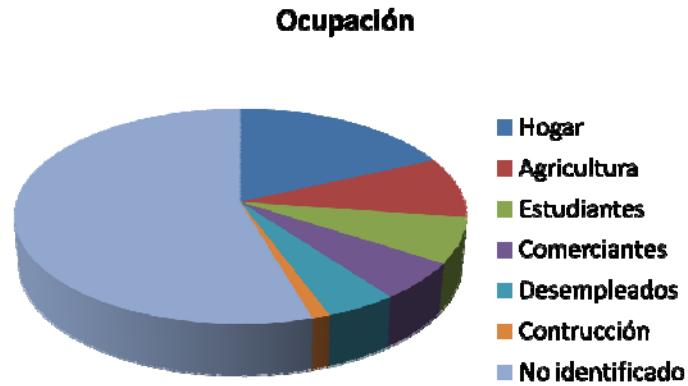
En esta población, se identificó la procedencia en 61 sujetos que corresponde al 64.89% (61/94). Encontramos que el 18.03% (11/61) de los pacientes procedía de Bogotá, el 18.03% procedía de Soacha, el 4.91% (3/61) procedían de La Calera, al igual que Zipaquirá, mientras que el resto de la población estaba distribuida en Madrid, Fusagasuga, Funza, Gachetá, Ubaté, El Rosal, Sasaima, Zipacón, Chía, San Antonio de Tequendama, Villa Pinzón, Villeta, Choachí, Pandi, Bojacá, Guaduas, Ubalá, La Sierra, Cogua, Pacho, Chocontá, Mosquera, Nimaima, Albán, La Pena, Facatativa, Anolaima, Pulí, Girardot aportando un paciente cada una. En 35.10% (33/61) no se obtuvieron datos de procedencia de los pacientes. (Ver gráfica 1).



Gráfica 1

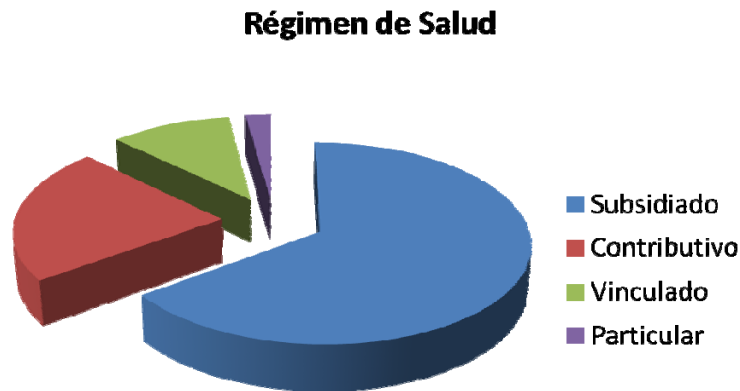


En cuanto a la ocupación, encontramos que en el 48.93% (46/94) de los casos se tienen datos. El 39.13% (18/46) se ocupaba en el hogar, 17.39% (8/46) en agricultura, el 13.04% (6/46) eran estudiantes, el 10.86% (5/46) eran comerciantes y el 8.69% (4/46) eran desempleados, un paciente se dedicaba a la construcción (Gráfica 2).



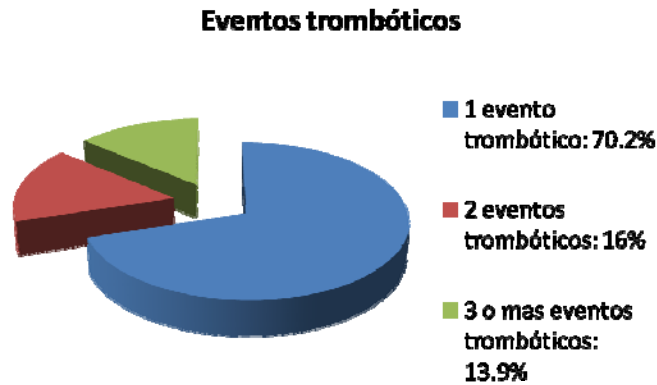
Gráfica 2

De la población estudiada el 64.89% (61/94) pertenecía al régimen de salud subsidiado, el 22.34% (21/94) al contributivo, el 10.63% (10/94) se encontraban como vinculados, y el 2.12% (2/94) de los pacientes era particular (Ver gráfica 3).



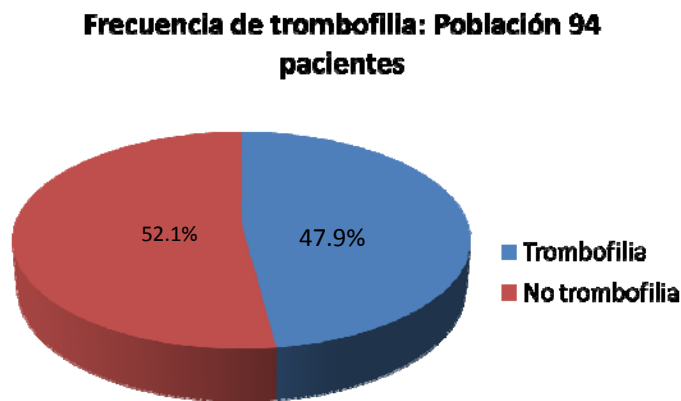
Gráfica 3

El 70.2% de los pacientes presentó un único evento trombótico, el 16% de los pacientes presentaron 2 eventos trombóticos y el 13.9% de los pacientes, presentaron 3 o más eventos trombóticos. El máximo número de eventos trombóticos que se presentó fue de 6. (Ver gráfica 4)



Gráfica 4

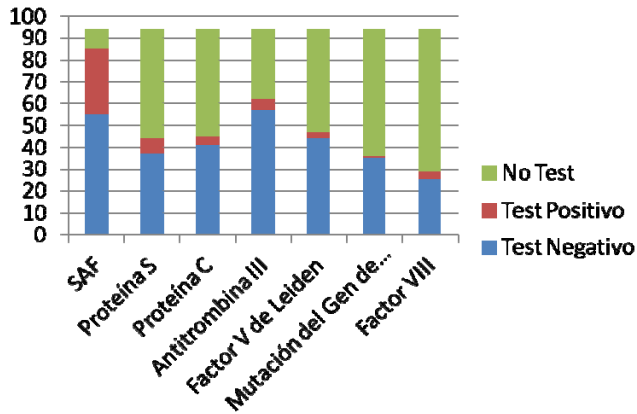
En 52.1% de los pacientes (48) con episodios trombóticos no se logró identificar una trombofilia mientras que el 47.9% de los pacientes (46) con episodios trombóticos se identificó al menos una trombofilia. Se identificaron 46 pacientes con trombofilias, 8 de los cuales presentaban 2 trombofilias diferentes, para un total de 54 trombofilias diagnosticadas. 7 tipos de trombofilias diferentes fueron identificadas. (Ver gráfica 5).



Gráfica 5

Por ser un estudio retrospectivo, los pacientes, no contaban con todos los paraclínicos objeto de nuestro análisis (Ver gráfica 6). El estudio con mayor frecuencia realizado fue la

**Estudios realizados en la población**

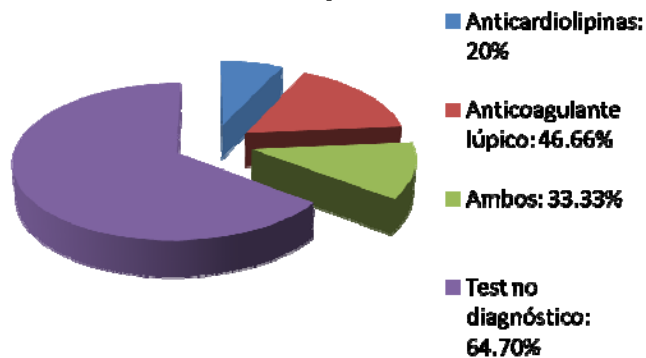


Gráfica 6

medición de anticuerpos antifosfolípidos, se contabilizaron 85 de 94 pacientes correspondiente al 90.4% de la población, con un total de 30 pacientes con estudios positivos, equivalente al 35.29% (30/85) en este subgrupo. De estos pacientes 46.66% (10/30) tenían diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos por anticoagulante

lúpico positivo; el 20% (14/30) se diagnóstico Síndrome Antifosfolípidos por anticardiolipinas positivas y el 33.33% (10/30) presentaban ambos marcadores serológicos positivos. Del total de trombofilias diagnosticadas (54) el Síndrome Antifosfolípidos equivale al 55.5%. (Ver gráfica 7).

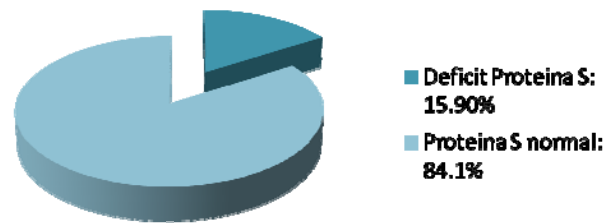
**Pacientes con estudio para Síndrome Antifosfolípidos: 85.**



Gráfica 7

La Proteína S fue medida en 44 pacientes (44/94), que corresponde al 46.8%, de la población, se diagnosticaron 7 episodios de Déficit de Proteína S con una frecuencia de 15.90% (7/44) en este subgrupo y el 12.96% (7/54) del total de trombofilias. (Ver gráfica 8).

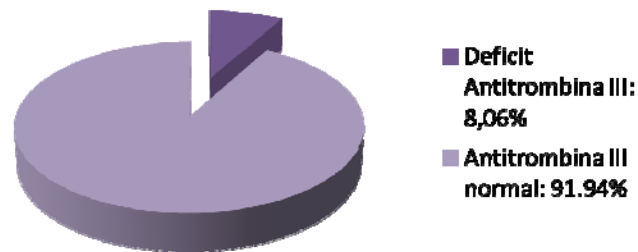
**Pacientes con estudio de Proteína S: 44.**



**Gráfica 8**

La Antitrombina III fue medida en 62 pacientes (62/94), que representa el 65.95% de la población, se diagnosticaron 5 pacientes con Déficit de Antitrombina III, con una frecuencia de 8.06% (5/62) en los pacientes con medición de antitrombina III y al 9.25% del total de las trombofilias (5/54). (Ver gráfica 9).

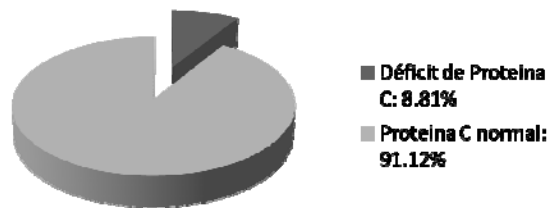
**Pacientes con estudio para Antitrombina III: 62.**



**Gráfica 9**

La Proteína C fue medida en 45 pacientes que corresponde el 47.87% (45/94), de la población, se diagnosticaron 4 pacientes con Déficit de Proteína C, con una frecuencia de 8.88% (4/45) en este subgrupo y 7.4% del total de las trombofilias (4/54). (Ver gráfica 10).

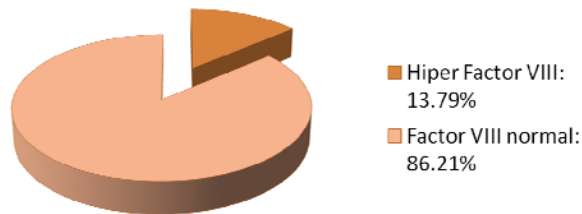
**Paciente con estudio de Proteína C: 45.**



**Gráfica 10**

El Factor VIII fue medido en 29 pacientes (29/94) que equivale al 30.85% de la población. La presencia de Hiper Factor VIII fue diagnosticada en 4 pacientes, con una frecuencia de 13.79% (4/29) en los pacientes con medición de Factor VIII y 7.4% del total de las trombofilias (4/54). (Ver gráfica 11).

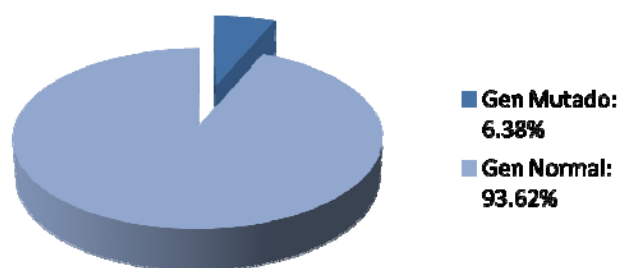
**Pacientes estudiados para el Factor VIII:  
29.**



**Gráfica 11**

El Factor V de Leiden fue medido en 47 pacientes (47/94) que representa 50% de la población, 3 pacientes tuvieron diagnóstico de Resistencia a la Proteína C por Factor V de Leiden, que corresponde al 6.38% (3/47) de los pacientes con esta medición y 5.5% de todas las trombofilias (3/54). (Ver gráfica 12).

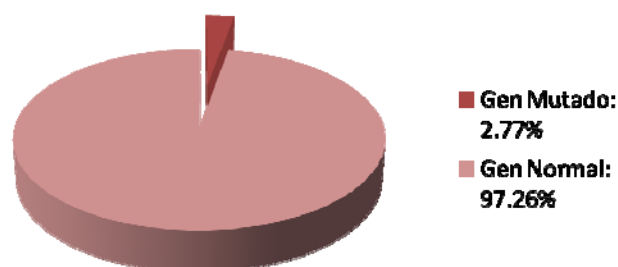
**Pacientes estudiados para la mutación del Factor V de Leiden: 47**



Gráfica 12

El Gen de la mutación de la protrombina 20210A fue realizado en 36 pacientes, correspondiente al 38.29% (36/94) de la población. En solo un caso se obtuvo un resultado positivo, que equivale al 2.77% (1/36) de frecuencia, en este subgrupo. (Ver gráfica 13).

**Pacientes estudiados para la Mutación de la Protrombina: 36.**

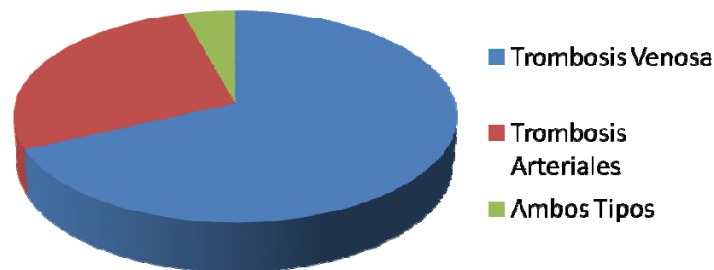


Gráfica 13

En esta serie identificamos 64 pacientes con solo trombosis venosas que corresponde al 68.08% (64/94) de la población, en estos sujetos encontramos un 54.68% (35/64) de los casos con algún tipo de trombofilia identificada, mientras que en el 45.31% (29/64), no fue posible el diagnóstico de algún tipo de trombofilia. Un total de 26 pacientes presentaron

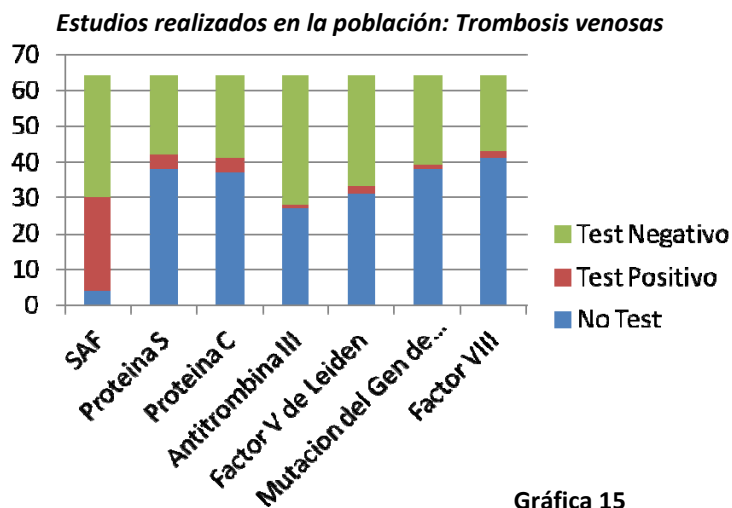
con trombosis arterial, que corresponde al 27.65% (26/94) de la población. En estos pacientes se encontró una frecuencia de 42.30% (11/26) de algún tipo de trombofilia, mientras que en el 57.69% (15/26), no se logró la identificación de algún tipo de trombofilia. (Ver gráfica 14).

**Tipos de Evento Trombótico.**



Gráfica 14

Dentro del subgrupo de pacientes con trombosis venosa (Ver gráfica 15), se encontró que 59



Gráfica 15

pacientes tenían detección para algún tipo de anticuerpos antifosfolípidos, reportando una frecuencia de Síndrome Antifosfolípidos del 44.06% (26/59) en este grupo, siendo esta la trombofilia más prevalente. La Proteína S fue medida en 26 casos, detectando deficiencia en 4

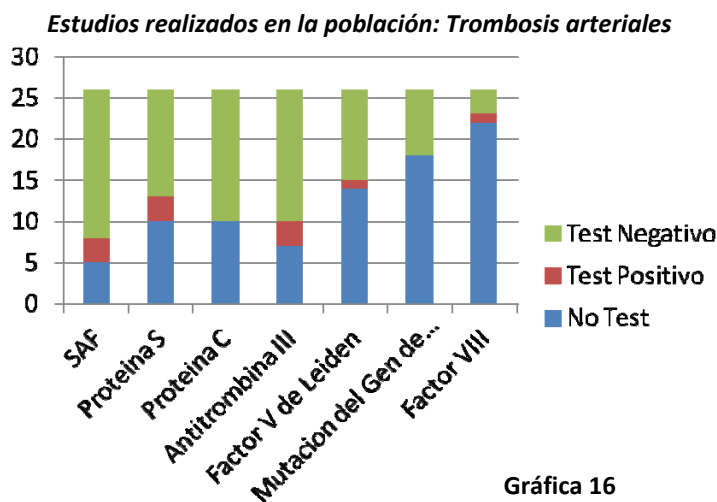
pacientes, con una frecuencia de 15.38% (4/26). La Proteína C fue medida en 27 casos, detectando deficiencia en 4 de estos pacientes, con una frecuencia de 14.81% (4/27). El

Factor VIII se identifico en 23 sujetos, encontrando 2 pacientes con Hiper Factor VIII que corresponde a una frecuencia de 8.69% (2/23). El Factor V de Leiden fue medido en 33 pacientes, encontrando mutación en 2 pacientes que corresponde a una frecuencia de 6,06% (2/33). La Antitrombina III fue medida en 37 pacientes, se detecto deficiencia en 1 caso, para una frecuencia de 5,26% (1/37). El gen de la mutación de la protrombina fue medido en 26 pacientes encontrando un caso con el gen mutado.

En este grupo de pacientes, encontramos cinco (5) pacientes en quienes se realizo diagnóstico de dos (2) trombofilias diferentes, que corresponde al 7.35% (5/68). La asociación encontrada es la descrita a continuación:

- Síndrome Antifosfolípidos asociado a Resistencia a la Proteína C: 2 casos
- Síndrome Antifosfolípidos asociado a Hiper factor VIII: 1 caso
- Síndrome Antifosfolípidos asociado a Déficit de Proteína S: 1 caso
- Déficit de Proteína S asociado a Déficit de Proteína C: 1 caso.

Dentro de los pacientes con trombosis arteriales (Ver gráfica 16), encontramos que en 21 casos se realizó medición de anticuerpos antifosfolípidos, encontrando una frecuencia en



Gráfica 16

este subgrupo de Síndrome Antifosfolípidos del 14.28% (3/21). La Antitrombina III, está reportada en 19 casos, encontrando una deficiencia en 3 sujetos, con una frecuencia de 15.78% (3/19). La Proteína S fue medida en 16 pacientes, su deficiencia fue detectada en 3

casos, que corresponde a una frecuencia de 18.75% (3/16). El Factor VIII fue medido en 4 pacientes, con diagnóstico de Hiper Factor VIII en 1 caso, para una frecuencia del 25%. El Factor V de Leiden fue medido en 12 pacientes encontrándose la mutación en 1 paciente.



No se encontró ningún paciente con presencia de Déficit de Proteína C y del Gen de la Mutación de la Protrombina 20210A en este subgrupo.

Encontramos tres (3) casos en quienes se realizó diagnóstico de dos (2) trombofilias diferentes, que corresponde al 11.53% (3/26) de este subgrupo, se describen a continuación:

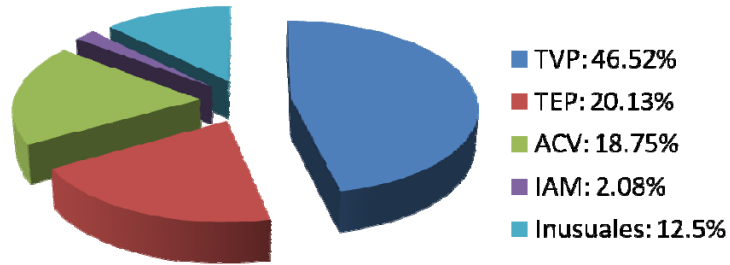
- Síndrome Antifosfolípidos asociado a Resistencia a la Proteína C: 1 caso
- Síndrome Antifosfolípidos asociado a Déficit de Proteína S: 1 caso
- Déficit de Proteína S asociado a Hiper factor VIII: 1 caso.

En el grupo de los pacientes con diagnóstico de trombosis arterial, al 66.66% (20/30) se realizó medición para Proteína C, Proteína S o Antitrombina III, en este subgrupo el 50% (15/30) tenían las tres mediciones.

Encontramos un grupo de pacientes en la población que presentaron eventos trombóticos venosos y arteriales, correspondiente al 4.25% (4/94), en estos pacientes se encontró una frecuencia de trombofilias del 75% (3/4), representado en 1 caso de Síndrome Antifosfolípidos, un caso de Hiper Factor VIII y un caso de Antitrombina III.

En la población encontramos un total de 144 eventos trombóticos, en los 94 sujetos incluidos en el análisis, en el siguiente orden de frecuencias: trombosis venosa profunda 46.52% (67/144), tromboembolismo pulmonar 20.13% (29/144), accidente cerebro vascular 18.75% (27/144), infarto agudo del miocardio 2.08% (3/144), trombosis inusuales (yugular, senos venosos, vena y arteria retiniana, mesentérica, vena porta, vena cava, trombosis venosa profunda de miembros superiores), 12,5% (18/144). (Ver gráfica 17)

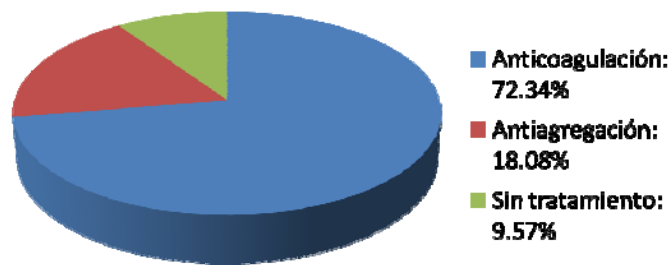
### Eventos Trombóticos: 144



Gráfica 17

En la población estudiada, el 72.34% de los pacientes (68/94) estaba tratado con anticoagulación, 80.88% (55/68) anticoagulados con warfarina y el 19.11% (13/68) con Heparina de Bajo Peso Molecular; el 18.08% (17/94) de los pacientes se encontraba en manejo con antiagregantes plaquetarios y el 9.57% (9/94) de los pacientes se encontraba sin tratamiento. (Ver gráfica 18)

### Tratamiento



Gráfica 18

### **XIII. DISCUSIÓN**

Los paciente incluidos en el estudio, no contaban con todos las pruebas objeto de nuestro análisis, por tanto no es posible el cálculo de prevalencias e incidencias en esta población, sin embargo, teniendo en cuenta el número de pacientes a los cuales se les realizó el test y los resultados positivos obtenidos, se calculó una relación, que ubica al síndrome antifosfolípidos, como la trombofilia más frecuente encontrada en esta población. Se discriminó por subgrupos entre pacientes con trombosis venosas y los pacientes con trombosis arteriales, encontrando, que para los casos con trombosis venosas se mantiene como más frecuente el Síndrome Antifosfolípidos y para los sujetos con trombosis arteriales se encuentra una mayor frecuencia de Hiper Factor VIII.

Existen estudios que muestran la no asociación de algunos tipos de trombofilias con eventos trombóticos arteriales, tales como el Déficit de Proteína C, el Déficit de Proteína S y el Déficit de Antitrombina III. En el estudio se identificaron casos de pacientes con eventos trombóticos arteriales que tenían estas mediciones sin indicación, incrementando costos para el sistema de salud.

Se encontraron datos de interés en los estudios realizados en la población, sin embargo por el sesgo de selección, no es posible comparar con los datos encontrados en otras publicaciones; esta limitación es la principal motivación para el inicio de nuevos estudios de carácter prospectivo que nos permita establecer una epidemiología más completa.

## XIV. CONCLUSIONES

1. De la descripción de serie de casos de 94 sujetos con episodios trombóticos de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, se encontró un promedio de edad de 42 años, una mediana de 43 años y una moda de 43 años, una población predominantemente femenina; la mayoría provenían de Bogotá y Soacha, gran parte se ocupaba a labores del hogar o agricultura, y pertenecía al régimen de salud subsidiado.
2. En una población de sujetos con episodios trombóticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, el 70.2% presentó un único evento trombótico, el 16% presentó 2 eventos trombóticos y el 13.9% presentó 3 o más eventos trombóticos. En el 47.9% se logró identificar algún tipo de trombofilia.
3. En una población de sujetos con episodios trombóticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, no contaban con todos los paraclínicos objeto de nuestro análisis. El estudio con mayor frecuencia realizado fue la medición de anticuerpos antifosfolípidos. La mayoría de los pacientes presento eventos trombóticos venosos.
4. De una población de sujetos con episodios trombóticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, se identificó con mayor frecuencia la presencia de algún tipo de trombofilia en aquellos que presentaban trombosis venosa vs lo que presentaban trombosis arterial; Sin embargo cuando coexistía la presencia tanto de trombosis arterial como venosa, la identificación de una trombofilia fue mayor.
5. En una población de sujetos con episodios trombóticos venosos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la trombofilia

con mayor frecuencia encontrada fue el Síndrome Antifosfolípidos. En pacientes con episodios trombóticos arteriales, la trombofilia con mayor frecuencia encontrada fue el Híper Factor VIII.

6. En una población de sujetos con episodios trombóticos arteriales, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, al 66.66% se le realizó medición para Proteína C, Proteína S o Antitrombina III. Trombofilias que no se asocian a eventos trombóticos arteriales.
7. En una población de sujetos con episodios trombóticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, encontramos un total de 144 eventos trombóticos, siendo el más frecuente, la trombosis venosa profunda, y la mayoría de los pacientes del estudio se encontraba anticoagulado.

## XV. BIBLIOGRAFIA

1. Dahlbäch B, Carlson M, Svenson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1004.
2. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. J Clin Pathol 1990; 49: 703.
3. GRIFFIN V, SELIGSOH U, RAPPORT S. Coagulation abnormalities in thrombosis. American Society Hematology. Educational Session. Booklet, Seattle, Washington 1995; 51-8.
4. CONRAD F. Thrombophilia: diagnosis and management. En: Poller L, Thomas JM (eds): Thrombosis and its Management. London: Churchill-Livingstone Inc 1993; 113-25.
5. Bauer K, Goodnight S, Ridkes P. Hypercoagulable States-Translation of Risk Factors to Clinical Practice. The American Society of Hematology Education Program Book. Janine Editor 1998; 255-73.
6. Arnaud E, Reny J, Emmerich J, Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. Sang Thrombose et Vaissaux 2000; 7: 426-32.
7. Heijboer H, Brandjes D, Büller H, Sturka A, Ten Cate J. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep venous thrombosis. N Engl J Med 1990; 323: 1512-6.
8. Hach-Wunderle V, Scharer I. Prevalence of hereditary deficiency of antithrombin III, Protein C and Protein S. Dtsch Med Wochenschr 1993; 118: 187-90.
9. Dahlbäch B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg (506) to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. Thromb Haemost 1995; 74: 139-48.
10. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and Factor V as risk factors for venous thrombosis. Thromb Haemost 1995; 74: 449-53.

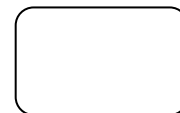
11. Mercier E, Queré I, Gris J-C. Variant 20210 A dugène de la Prothrombine et Thrombose. *STV* 2001; 4: 13-23.
12. Grinsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
13. Derksen Rh, De Groot Pg, Kater L, Nieuwenhuis Hk. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
14. Khamashta Ma, Cuadrado Mj, Mujic F, Taub Na, Hunt Bj, Hughes Gr. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993-7.
15. Torres, J. Inherited Thrombophilia is Associated With Deep Vein Thrombosis in a Colombian Population. *American Journal of Hematology* 81:933–937 (2006).
16. Alfirevic, Z, Alfirevic, V. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(Suppl 1):S15–S26
17. Stegnar, M. Thrombophilia screening – at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(Suppl 1):S105–S113 2010
18. Alfirevic, Z, Alfirevic, V. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(Suppl 1):S15–S26
19. Olson ST, Björk I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Semin Thromb Hemost* 1994;20(4):373e409.
20. Anderson J, Witz J. Hypercoagulable States. *Clin Chest Med* 31 (2010) 659–673
21. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:141S.
22. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92:2353.
23. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007; 109:3161.

24. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73:87.
25. Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998; 316:589.
26. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:325.
27. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 2004; 103:1192.
28. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 2004; 103:1192.
29. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V . *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:85.
30. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444.
31. Castoldi E, Brugge JM, Nicolaes GA, et al. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood* 2004; 103:4173.
32. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost* 2010; 8:445.
33. 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.
34. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79:706.



35. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77:825.
36. Viel KR, Machiah DK, Warren DM, et al. A sequence variation scan of the coagulation factor VIII (FVIII) structural gene and associations with plasma FVIII activity levels. *Blood* 2007; 109:3713.
37. Lodi S, Isa L, Pollini E, et al. Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII-deficiency and myocardial infarction. *Scand J Haematol* 1984; 33:80.
38. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1.
39. Anderson J, Witz J. Hypercoagulable States. *Clin Chest Med* 31 (2010) 659–673
40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295.
41. Geerts, W. Pineo,G. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy
42. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126:443.
43. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21:722.
44. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008; 83:97.
45. Ministerio de Salud .Resolución No. 008430 de 1993.

Anexo N 1



**Universidad  
de La Sabana** #

**Frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios trombóticos en un Hospital de Tercer Nivel**  
**Anexo: Instrumento**

**DATOS DE IDENTIFICACION:**

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Cedula:** \_\_\_\_\_  
**Género:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_

**DATOS DE LABORATORIO:**

Hemoglobina: \_\_\_\_\_ Hematocrito: \_\_\_\_\_  
Recuento de Plaquetas: \_\_\_\_\_  
Tiempo de Trombina: \_\_\_\_\_ Tiempo de Protrombina: \_\_\_\_\_  
Niveles de Proteína C: \_\_\_\_\_ Niveles de Proteína S: \_\_\_\_\_  
Niveles de Antitrombina III: \_\_\_\_\_  
Anticoagulante Lúpico: \_\_\_\_\_ Factor V de Leiden: \_\_\_\_\_  
Gen 20102A de la protrombina: \_\_\_\_\_  
Niveles de Factor VIII: \_\_\_\_\_ Niveles de XII: \_\_\_\_\_  
Resistencia a la Proteína C activada: \_\_\_\_\_  
Anticuerpos anticardiolipinas IgG: \_\_\_\_\_ Anticuerpos anticardiolipinas IgM: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES CLINICOS:**

Uso de Anticonceptivos orales: \_\_\_\_\_ Tiempo de consumo: \_\_\_\_\_  
Tabaquismo: \_\_\_\_\_  
Cirugía: \_\_\_\_\_ Tipo de Cirugía: \_\_\_\_\_  
Inmovilización: \_\_\_\_\_ Tiempo de Inmovilismo: \_\_\_\_\_  
Trauma: \_\_\_\_\_  
Abortos: \_\_\_\_\_ Semanas de gestación: \_\_\_\_\_ Número de Abortos: \_\_\_\_\_  
Partos: \_\_\_\_\_ Partos Preterminos: \_\_\_\_\_  
Necrosis por Warfarina: \_\_\_\_\_ Historia de Síndrome Nefrotico: \_\_\_\_\_  
Esquema Terapeutico Actual: \_\_\_\_\_  
Duracion de tratamiento: \_\_\_\_\_ Eventos trombóticos: \_\_\_\_\_  
Trombosis Venosa: \_\_\_\_\_ Trombosis Arterial: \_\_\_\_\_  
Numero de Trombosis: \_\_\_\_\_ Localización de la trombosis: \_\_\_\_\_

Dra. Johana Salazar Muñoz  
Dra. Matilde Chinchia  
Residentes III Medicina Interna

UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
INSTITUTO DE POSTGRADOS- FORUM  
RESUMEN ANALÍTICO DE INVESTIGACIÓN (R.A.I)

ORIENTACIONES PARA SU ELABORACIÓN:

El Resumen Analítico de Investigación (RAI) debe ser elaborado en Excel según el siguiente formato registrando la información exigida de acuerdo a la descripción de cada variable. Debe ser revisado por el asesor(a) del proyecto. EL RAI se presenta (quema) en el mismo CD-Room del proyecto.

No.	VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
1	NOMBRE DEL POSTGRADO	Especialización en Medicina Interna
2	TÍTULO DEL PROYECTO	Frecuencia de Trombofilias en una Población de Pacientes con Episodios Trombóticos en un HOSPITAL UNIVERSITARIO DE III NIVEL
3	AUTOR(es)	Cancelado Jácome Sergio Andrés , Chinchia Arias Isabel Matilde , Salazar Muñoz Johana Milena , Calderón Vargas Carlos Mauricio
4	AÑO Y MES	2011 Noviembre
5	NOMBRE DEL ASESOR(a)	Alfonso John Feliciano
6	DESCRIPCIÓN O ABSTRACT	Hospital de III Nivel de Cundinamarca. Se incluyeron 94 pacientes, 70.2% presentó un evento trombotico, 16% presentó 2 eventos y 13.9% presentó 3 o más; en 47.9% pacientes se identifico alguna trombofilia. Las trombofilias encontradas fueron: Síndrome Antifosfolípidos, Déficit de Proteína S, Déficit de Proteína C, Déficit de Antitrombina III, Factor V de Leiden, Hiper factor VIII, Mutación del Gen de la Protrombina 20210A. La mayoría de pacientes presentó eventos tromboticos venosos. El tratamiento más frecuente fue la anticoagulación.  ABSTRACT The thrombophilias are defined as pathologic entities with tendency to thrombosis, with a variety of clinical manifestations. We determined the frequency of thrombophilia in a population of patients with thrombotic events in the Outpatient Hematology consult of a third level Hospital of Cundinamarca. We included 94 patients, 70.2% had one thrombotic event, 16% had 2 events and 13.9% had 3 or more; in 47.9% of the patients a thrombophilia was identified. The following thrombophilias were found: Antiphospholipid syndrome, protein S deficiency, protein C deficiency, antithrombin III deficiency, Factor V Leiden, elevated plasma factor VIII activity and mutation of the prothrombin gene 20210A. Most patients had venous thrombotic events. The most common treatment was anticoagulation.
7	PALABRAS CLAVES	Trombofilia, Frecuencia, Trombosis, Cundinamarca, Adultos
8	SECTOR ECONÓMICO AL QUE PERTENECE EL PROYECTO	Salud
9	TIPO DE ESTUDIO	Serie de casos
10	OBJETIVO GENERAL	Determinar la frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología en un Hospital de III Nivel de Cundinamarca
11	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Describir las características clínicas de una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir el tipo y frecuencia de los estudios realizados para el diagnóstico de trombofilias, en la población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir la frecuencia de eventos tromboticos venosos en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir la trombofilia más frecuentemente encontrada en sujetos con eventos tromboticos venosos, en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir el número total de eventos tromboticos encontrados, en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir el evento trombotico más frecuente, en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca.</li> <li>• Describir el tipo de tratamiento que recibieron los sujetos, en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología de un Centro de Referencia de Cundinamarca</li> </ul>
12	RESUMEN GENERAL	<p>Los tromboticos están definidos como una tendencia a las trombosis o hipercoagulabilidad, con una variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la región vascular afectada, por la ausencia de flujo sanguíneo. Estos estados pueden ser divididos en categorías innatas, adquiridos o de etiología mixta. La incidencia de defectos tromboticos es variable, estos estados procoagulantes confieren un riesgo mayor de trombosis, sin embargo pueden ser potenciados por factores extrínsecos.</p> <p>El objetivo de nuestro estudio, es determinar la frecuencia de trombofilias en una población de pacientes con episodios tromboticos de la Consulta Externa de Hematología en un Hospital de III Nivel de Cundinamarca, se realizó la revisión de todas las Historias Clínicas de los pacientes que asistieron a la consulta externa de Hematología, en el periodo comprendido entre Junio de 2008 y Mayo de 2011 se obtuvieron 94 casos que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó un análisis univariado determinando frecuencias y porcentajes de las diferentes variables del estudio, las variables discretas se manejan por frecuencias y porcentajes, mientras que las continuas se le calcularon medidas de tendencia central, como media, mediana y moda.</p> <p>En la descripción de serie de casos de 94 sujetos con episodios tromboticos de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, se encontró un promedio de edad de 42 años, una mediana de 43 años y una moda de 43 años; fue una población predominantemente femenina, en la mayoría provenían de Bogotá y Soacha, gran parte se ocupaba a labores del hogar o agricultura, y pertenecía al régimen de salud subsidiado.</p> <p>En la población sujeta a estudio, el 70.2% presentó un único evento trombotico, el 16% presentó 2 eventos tromboticos y el 13.9% presentó 3 o más eventos tromboticos; en el 47.9% del total de pacientes se logró identificar algún tipo de trombofilia; algunos pacientes no contaban con todos los parámetros objeto de nuestro análisis. Las trombofilias encontradas fueron: Síndrome Antifosfolípidos, Déficit de Proteína S, Déficit de Proteína C, Déficit de Antitrombina III, Déficit de Proteína C - Factor V de Leiden, Hiper Factor VIII, Mutación del Gen de la Protrombina 20210A. El estudio con mayor frecuencia realizado fue la medición de anticuerpos antifosfolípidos.</p> <p>La mayoría de pacientes presentó eventos tromboticos venosos, en esta población se encontró con mayor frecuencia algún tipo de trombofilia. La trombofilia con mayor frecuencia encontrada en este subgrupo fue el Síndrome Antifosfolípidos. La trombofilia con mayor frecuencia encontrada en el subgrupo de pacientes con trombosis arterial fue el Hiper Factor VIII.</p> <p>En la población de sujetos, encontramos un total de 144 eventos tromboticos, siendo el más frecuente la trombosis venosa profunda; la mayoría de pacientes del estudio se encontraba anticoagulado.</p>
13	CONCLUSIONES.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De la descripción de serie de casos de 94 sujetos con episodios tromboticos de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, se encontró un promedio de edad de 42 años, una mediana de 43 años y una moda de 43 años, una población predominantemente femenina; la mayoría provenían de Bogotá y Soacha, gran parte se ocupaba a labores del hogar o agricultura, y pertenecía al régimen de salud subsidiado.</li> <li>2. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, el 70.2% presentó un único evento trombotico, el 16% presentó 2 eventos tromboticos y el 13.9% presentó 3 o más eventos tromboticos.</li> <li>3. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, al 47.9% se logró identificar algún tipo de trombofilia.</li> <li>4. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, no contaban con todos los parámetros objeto de nuestro análisis. El estudio con mayor frecuencia realizado fue la medición de anticuerpos antifosfolípidos.</li> <li>5. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la mayoría presentó eventos tromboticos venosos.</li> <li>6. De una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, se identificó con mayor frecuencia la presencia de algún tipo de trombofilia en aquellos que presentaban trombosis venosa vs trombosis arterial.</li> <li>7. En una población de sujetos con episodios tromboticos venosos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la trombofilia con mayor frecuencia encontrada fue el Síndrome Antifosfolípidos.</li> <li>8. En una población de sujetos con episodios tromboticos arteriales, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la trombofilia con mayor frecuencia encontrada fue el Hiper Factor VIII.</li> <li>9. En una población de sujetos con episodios tromboticos arteriales, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, al 66.66% se le realizó medición para Proteína C, Proteína S o Antitrombina III. Trombofilias que no se asocian a eventos tromboticos arteriales.</li> <li>10. En una población de sujetos que tenía tanto episodios tromboticos venosos como arteriales, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la posibilidad de encontrar algún tipo de trombofilia es mayor.</li> <li>11. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, encontramos un total de 144 eventos tromboticos, siendo el más frecuente, la trombosis venosa profunda.</li> <li>12. En una población de sujetos con episodios tromboticos, de la consulta externa de Hematología del Hospital Universitario de La Samaritana, la mayoría se encontraba anticoagulado.</li> </ol>
14	FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Daneshmandi, Carlson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C. <i>Proc Natl Acad Sci</i> 1993; 90: 1004</li> <li>2. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. <i>J Clin Pathol</i> 1990; 49: 703.</li> <li>3. GRIFFIN V, SELIGSOH U, RAPPORT S. Coagulation abnormalities in thrombosis. American Society Hematology. Educational Session. Booklet, Seattle, Washington 1995: 51-8.</li> <li>4. CONRAD F. Thrombophilia: diagnosis and management. En: Poller L, Thomas JM (eds): Thrombosis and its Management. London: Churchill-Livingstone Inc 1993: 113-25.</li> <li>5. Bauer K, Goodnight S, Rinkes P. Hypercoagulable States- Translation of Risk Factors to Clinical Practice. The American Society of Hematology Education Program Book. Janine Editor 1998: 255-73.</li> <li>6. Arnaud E, Remy J, Emmerich J, Alach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hemostasie. <i>Sang Thrombose et Vaisseaux</i> 2000; 7: 426-32.</li> <li>7. Hejblum H, Brandjes D, Buller H, Sturka A, Ten Cate J. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep venous thrombosis. <i>N Engl J Med</i> 1990; 323: 1512-6.</li> <li>8. Hach-Wunderler V, Scharn I. Prevalence of hereditary deficiency of antithrombin III. <i>Protein C</i> in Protein S. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 1993; 118: 187-90.</li> <li>9. Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg (506) to Gin mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. <i>Thromb Haemostasis</i> 1995; 74: 139-48.</li> <li>10. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and Factor V as risk factors for venous thrombosis. <i>Thromb Haemostasis</i> 1995; 74: 449-53.</li> <li>11. Mercier E, Queré I, Gris J-C. Variant 20210 A dugène de la Prothrombine et Thrombose. <i>STV</i> 2001; 4: 13-23.</li> <li>12. Grinsberg JS. Management of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 1816-28.</li> <li>13. Derksen RH, De Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. <i>Ann Rheum Dis</i> 1993; 52: 689-92.</li> <li>14. Khamashita Ma, Cuadrado MJ, Mujic F, Taud Na, Hunt Bj, Hughes Gr. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. <i>N Eng J Med</i> 1995; 332: 993-7.</li> <li>15. Torres J. Inherited Thrombophilia is Associated With Deep Vein Thrombosis in a Colombian Population. <i>American Journal of Hematology</i> 81:933-937 (2006).</li> <li>16. Alfirevic Z, Alfirevic V. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. <i>Clin Chem Lab Med</i> 2010;48(Suppl 1):S15-S26</li> <li>17. Stegner M. Thrombophilia screening - at the right time, for the right patient, with a good reason. <i>Clin Chem Lab Med</i> 2010;48(Suppl 1):S105-S113 2010</li> <li>18. Alfirevic Z, Alfirevic V. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. <i>Clin Chem Lab Med</i> 2010;48(Suppl 1):S15-S26</li> <li>19. Olson ST, Björk I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. <i>Semin Thromb Hemostasis</i> 1994;20(4):373e409.</li> <li>20. Anderson J, Witz J. Hypercoagulable States. <i>Clin Chest Med</i> 31 (2010) 659-673</li> <li>21. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). <i>Chest</i> 2008; 133:1415.</li> <li>22. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. <i>Blood</i> 1998; 92:2353.</li> <li>23. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. <i>Blood</i> 2007; 109:3161.</li> <li>24. Tall RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. <i>Thromb Haemostasis</i> 1995; 73:87.</li> <li>25. Brujin SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [connection of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. <i>BMJ</i> 1998; 316:589</li> <li>26. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2009; 61:325.</li> <li>27. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. <i>Blood</i> 2004; 103:1192.</li> <li>28. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. <i>Blood</i> 2004; 103:1192.</li> <li>29. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> 1998; 9:85.</li> <li>30. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). <i>Thromb Haemostasis</i> 1997; 77:444.</li> <li>31. Castaldi F, Buoso JM, Nicolaides GA, et al. Impaired APC cofactor activity of Factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506G) and R2 (H1299R) mutations. <i>Blood</i> 2004; 103:417.</li> </ol>

Vo Bo Asesor y Coordinador de Investigación: Jhon Feliciano Alfonso

CRESANTO QUIROGA OTALORA