

Trastornos de la coagulación: factor V Leiden, panorama biológico, clínico y epidemiológico

Carlos Hernández-Girón^{a,†,*}, Jorge Luis Cabrales-Arreola^{a,§}



Resumen

El sistema de coagulación mantiene la sangre en estado fluido en todo momento y, por tanto, está incesantemente activa durante toda la vida. Sin embargo, en el momento en que ocurre una lesión del sistema vascular, el sistema de coagulación inmediatamente gira 180° y transforma la sangre en un cuerpo sólido perfectamente localizado, al que llamamos coágulo. Este proceso, mediante el cual se forma un coágulo, se conoce como hemostasia, que es uno de los componentes del sistema de coagulación.

La importancia de la mutación Leiden del factor V se basa en lo siguiente: el factor V de la coagulación es una proteína que se sintetiza en el hígado y el gen que lo codifica está situado en la región 23 del brazo largo del cromosoma 1, este factor circula en sangre periférica de manera inactiva hasta que interactúa con el factor X activado, formando un complejo que convierte al factor II (protrombina) en trombina, que va a tener su acción sobre el fibrinógeno convirtiéndolo

en fibrina. La regulación del factor V activado se da por la actividad de la proteína C activada, cuando el factor V tiene una mutación (nombrada Leiden) que es ocasionada por el cambio de una adenina por una guanina en el nucleótido 1691 del factor V (G1691A), que causa que se sustituya una arginina por una glutamina en el residuo 506 de la proteína factor V; la proteína resultante es un factor V anómalo, mismo que no puede inactivarse por la proteína C activada, por lo que el factor V continúa activado y no puede impedir que el proceso de coagulación se detenga.

En nuestro país (considerando varias afecciones) se ha descrito en diversas publicaciones de investigadores mexicanos que las mutaciones Leiden del factor V y la G20210A de la protrombina no son frecuentes, como lo son en los países europeos.

Palabras clave: Trombofilia; factor V Leiden; trastornos de la coagulación; México.

Coagulation Disorders: Factor V Leiden, Biological, Clinical, and Epidemiological Overview

Abstract

The coagulation system always keeps the blood in a fluid state and is therefore incessantly active throughout life. However, the moment an injury to the vascular system occurs, the coagulation system immediately rotates 180° and

^aCentro de Investigaciones en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Mor. México.

ORCID ID:

[†]<https://orcid.org/0000-0002-5652-2137>

[§]<https://orcid.org/0000-0001-6734-8915>

* Autor para correspondencia: Carlos Hernández-Girón.

Correo electrónico: chernand@insp.mx

Recibido: 17-octubre-2023. Aceptado: 16-diciembre-2023.

transforms the blood into a perfectly localized solid body, which we call a clot. This process, by which a clot forms, is known as hemostasis, which is one of the components of the coagulation system.

The importance of the Leiden mutation of factor V is based on the following: coagulation factor V is a protein that is synthesized in the liver and the gene that encodes it is located in region 23 of the long arm of chromosome 1, this factor circulates in peripheral blood inactively until it interacts with activated factor X forming a complex that converts factor II (prothrombin) into thrombin, which will have its action on fibrinogen turning it into fibrin. The regulation of activated factor V is given by the activity of activated protein C, when factor V has a mutation (named Leiden) that is caused by the exchange of an adenine for a guanine in the nucleotide 1691 of factor V (G1691A), which causes arginine to be replaced by a glutamine in the 506 residue of the factor V protein, the resulting protein is an abnormal factor V, which cannot be inactivated by activated protein C, so factor V remains activated and cannot prevent the clotting process from stopping. In our country (considering several conditions) it has been described in various publications of Mexican researchers that Leiden mutations of factor V and G20210A of prothrombin are not frequent, as they are in European countries.

Keywords: *Thrombophilia; factor V Leiden; coagulation disorders; Mexico.*

INTRODUCCIÓN

Según la World Federation Hemophilia (WFH), las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación son un grupo de trastornos de la coagulación hereditarios causados por un problema con uno o varios factores de la coagulación. Los factores de la coagulación son proteínas de la sangre que controlan las hemorragias. Muchos factores de la coagulación diferentes trabajan en conjunto en una serie de reacciones químicas para detener una hemorragia¹⁻³.

La deficiencia del factor V Leiden (FVL) es una entidad poco común, pero potencialmente mortal, por lo cual es importante sospechar esta entidad en pacientes que presentan episodios de sangrado. Otro factor a tener en cuenta, aunque no siempre está presente, es el antecedente familiar de síndrome hemorrágico. Los pacientes con deficiencia del factor V presentan como hallazgo cardinal la pro-

longación de los tiempos de coagulación TP y TPT. De acuerdo con lo anterior, es necesario tener un elevado índice de sospecha para acercarse al diagnóstico y, una vez más, la historia clínica y una evaluación sistemática y ordenada se convierten en las herramientas cruciales para lograr aproximarse a este tipo de diagnósticos⁴.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la deficiencia del factor V, es posible que el trastorno sea totalmente asintomático y pasar desapercibido toda la vida, lográndose el diagnóstico de forma incidental⁴.

Los síntomas más comunes son el sangrado de nariz (epistaxis), moretones con facilidad, sangrado menstrual abundante o prolongado, sangrado de boca, particularmente después de una cirugía o extracción dental. Otros síntomas informados, hemorragia gastrointestinal, sangrado muscular y sangrado anormal durante o después de accidentes, cirugías o nacimientos. Síntomas raros, hemarthrosis y sangrado del sistema nervioso central¹.

En pacientes de Norteamérica se ha descrito que en el 44% de los episodios de sangrados se presentaban en la piel y mucosas, en un 23% a nivel articular o muscular, 19% con sangrado a nivel genitourinario, 6% gastrointestinal y hasta un 8% con sangrado a nivel de sistema nervioso central⁴.

El tratamiento de la deficiencia del factor V se basa en la administración de plasma fresco congelado y de unidades de plaquetas. Sin embargo, las plaquetas solo se utilizan en casos de deficiencia clasificada como severa o en pacientes con inhibidores de factor V⁴.

BASES BIOLÓGICAS

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se lesiona un vaso, la hemostasia se consigue por diversos mecanismos: espasmo vascular, formación de un tapón de plaquetas, formación de un coágulo sanguíneo y proliferación final de tejido fibroso para el completo cierre de la lesión.

La coagulación de la sangre es un proceso delicadamente equilibrado que resulta de una serie ordenada de reacciones, en el cual existe participación e interacción entre células y proteínas con

características bioquímicas especiales. El modelo clásico fue descrito en 1964 por Davie y Ratnoff; sin embargo, este modelo ya no es válido para explicar los mecanismos que llevan a la hemostasia *in vivo*; el más logrado de estos es el modelo celular de la coagulación desarrollado por Maureane Hoffman en el 2003, donde el aspecto más importante es considerar a las células como elementos esenciales en el proceso de formación del coágulo y demostrar que las superficies celulares poseen características especiales capaces de dirigir el proceso hemostático. La nueva teoría rompe así con el paradigma del modelo tradicional de Davie y Ratnoff, en el cual

el papel de la célula era únicamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfatidilserina, donde los complejos procoagulantes podrían ser armados⁵.

La coagulación consiste en una serie de reacciones que se generan en la superficie celular y cuyo objetivo es la formación de trombina en sitios de lesión vascular. Es un proceso delicadamente equilibrado en el cual existe participación e interacciones entre células y proteínas con características bioquímicas especiales (también conocidas como factores de la coagulación) (**figura 1**), resaltando la importancia del complejo factor VII/factor tisular en la activación del sistema⁵.

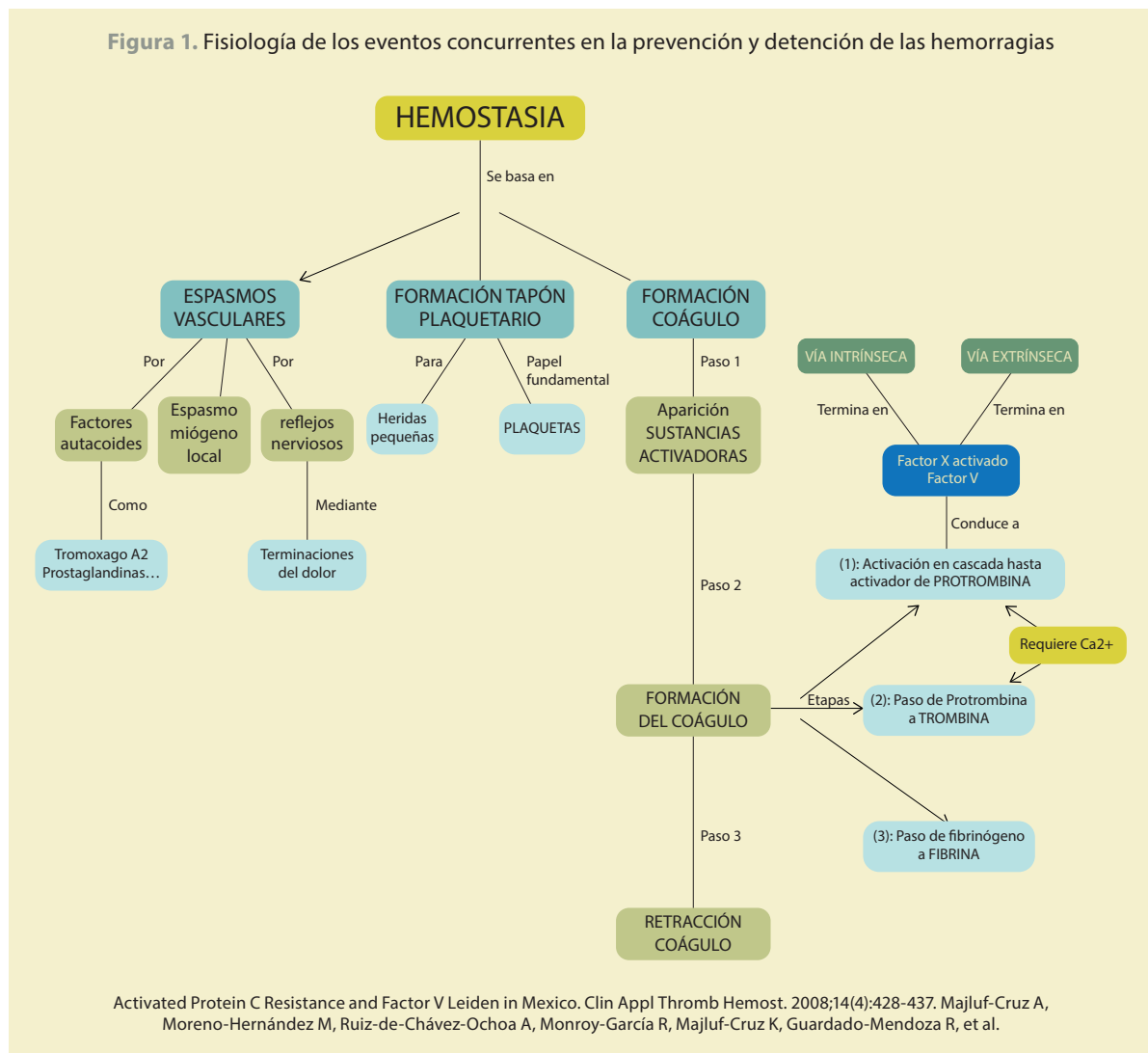
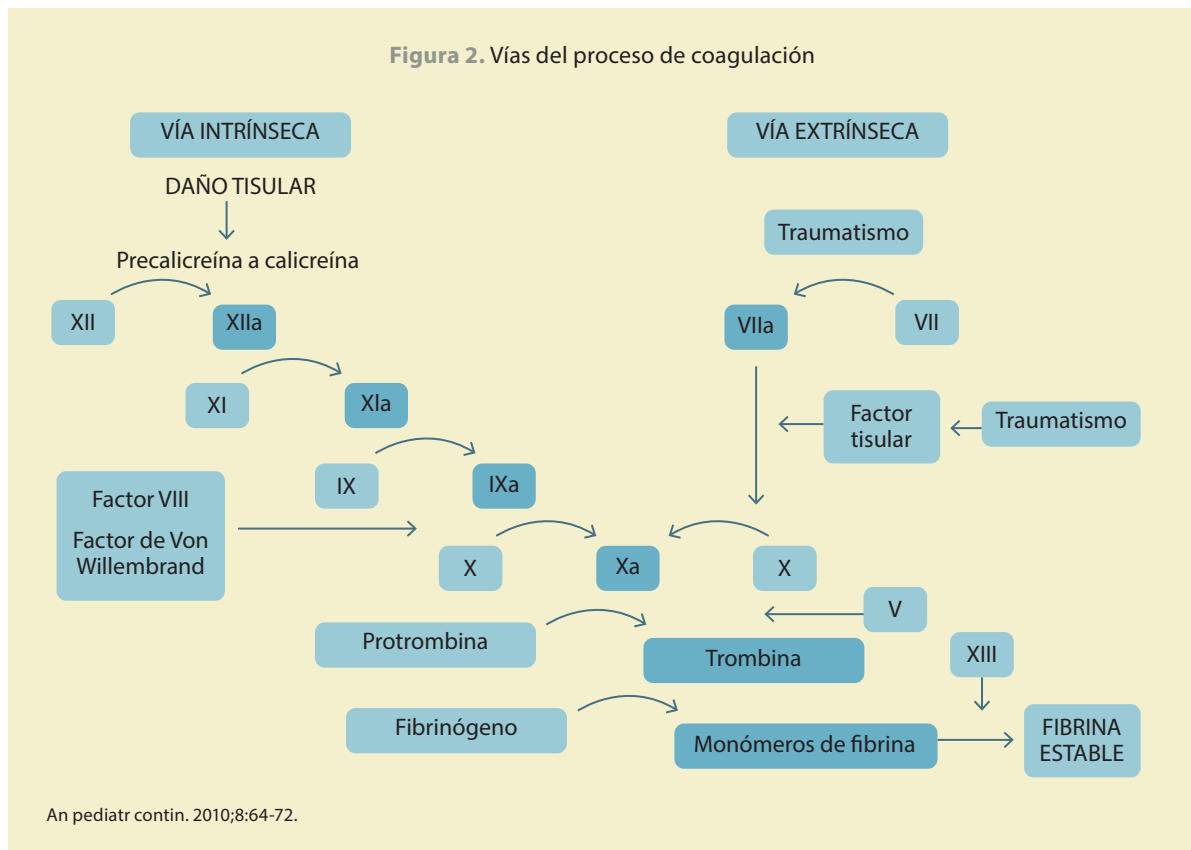


Figura 2. Vías del proceso de coagulación



El factor V: el factor de Stuart-Prower, como se le conocía anteriormente, es una proteasa de serina que, junto con el factor Va y fosfolípidos de membrana, forma el complejo protrombinasas que activa a la trombina. Representa el primer factor de la vía final común en el modelo antiguo de la hemostasia y tiene, de la misma manera, dos fuentes potenciales de activación: el complejo factor VIIa/FT y el complejo IXa/VIIIa. El factor V es homólogo al factor VIII en su estructura génica, secuencia de aminoácidos y dominios moleculares. Circula en forma libre en el plasma, pero un 20% se encuentra en los gránulos plaquetarios. Su principal activador es la trombina, pero puede también ser activado por el factor X⁵.

Factor VII recombinante activado (FVIIa), dado el importante papel que adquiere la actividad del factor VII en el nuevo modelo celular de la coagulación, sobre todo para darle inicio, este factor se está comenzando a emplear en una amplia variedad

de enfermedades de compromiso de la hemostasia, con muy buenos resultados. El factor VII recombinante activado (FVIIa) se desarrolló originalmente para tratar los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos. Recientemente, reportes de casos han demostrado eficacia en el uso de factor VII para tratar otras causas de hemorragia descontrolada, de etiología diferente. El uso generalizado de este producto ha permitido comprender que el proceso de la coagulación puede ocurrir incluso cuando algunos factores de la coagulación están ausentes o su actividad se encuentra reducida. El mecanismo a través del cual altas dosis de FVIIa permiten corregir trastornos de la coagulación debidos a deficiencias a distintos niveles del sistema, no se conoce del todo. Los mecanismos más importantes parecen ser: la sustitución del FVIIa congénitamente ausente en la iniciación de la hemostasia y la derivación (*by pass*) de defectos en el proceso normal de coagulación en ciertos pacientes con coagulopatía (figura 2)⁵.

Los mecanismos de trombosis fueron ya presentados por Virchow, en el siglo XIX; describiendo la injuria de la pared vaso sanguíneo, estasis, o “cambios en la composición de la sangre”, destaca este último; el cual se conoce actualmente como hipercoagulabilidad, y es así como se gesta el concepto de “trombofilia” que, consiste en cualquier alteración, ya sea congénita o adquirida, que promueve y/o facilita la presentación de un fenómeno trombótico, el cual habitualmente afecta al territorio venoso⁶. El factor V de la coagulación es encontrado en el plasma y en las plaquetas y tiene un profundo impacto sobre la generación de la trombina. La deficiencia de este factor puede ser congénita o adquirida y se caracteriza por un amplio espectro de signos, que van desde sangrado mucocutáneo hasta compromiso del sistema nervioso central. La incidencia de esta entidad es de un caso por cada millón de habitantes, haciendo que sea una enfermedad poco frecuente⁴.

En el año de 1993 se describe la resistencia a la proteína C activada (RCPa) y en 1994 se conoce la alteración genética más frecuente relacionada con dicha resistencia, la cual corresponde a la sustitución de una adenina por una guanina, en el nucleótido 1691 del factor V (G1691A), que causa que se sustituya una arginina por una glutamina en el residuo 506 de la proteína factor V, la proteína resultante de este cambio se conoce como factor V Leiden (FVL). Esta mutación determina que la inactivación del factor V, por la proteína C activada, sea mucho más lenta, determinando una mayor producción de trombina. El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante, los heterocigotos tienen 5-10 veces más riesgo de sufrir un episodio de trombosis venosa (TV) que la población general, y los homocigotos tienen 91 veces más riesgo⁶.

A diferencia de las hemofilias son enfermedades hereditarias causadas por concentraciones disminuidas de factores específicos de la coagulación. La hemofilia A se caracteriza por deficiencia del factor VIII; en la hemofilia B el factor deficiente es el FIX. Las hemofilias A y B son clínicamente indistinguibles, por lo que el diagnóstico debe ser confirmado por la cuantificación del factor específico en el plasma. De esta manera, la tendencia al

Los mecanismos de trombosis fueron ya presentados por Virchow, en el siglo XIX; describiendo la injuria de la pared vaso sanguíneo, estasis, o “cambios en la composición de la sangre”, destaca este último; el cual se conoce actualmente como hipercoagulabilidad, y es así como se gesta el concepto de “trombofilia” que, consiste en cualquier alteración, ya sea congénita o adquirida, que promueve y/o facilita la presentación de un fenómeno trombótico, el cual habitualmente afecta al territorio venoso.

sangrado se relaciona con la concentración del factor en el plasma y se clasifica en leve, moderada y grave⁷.

El tromboembolismo venoso (TEV) es un trastorno frecuente en la sociedad occidental, originada por causas congénitas y/o adquiridas que confluyen en un momento concreto en el paciente. Normalmente existe una causa desencadenante, no siempre evidente, que, combinada con otros factores, aumentan el riesgo de TEV. Mutaciones en el FVL y la protrombina (G20210A) son asociados con riesgo de trombosis venosa. En Latinoamérica la prevalencia de la mutación del factor V Leiden es: 5,1% Argentina, 2% Costa Rica y 1.6% en Venezuela; sin embargo, existen pocos estudios que reflejen la actual prevalencia de estas mutaciones en América Latina, así como el impacto de las mismas en el TEV⁸. En los Estados Unidos de América la mutación del FVL se encontró en la población de 4% a 6%⁹.

La evaluación de un paciente que presenta síntomas hemorrágicos es un desafío. Los síntomas hemorrágicos son informados con frecuencia por una población normal y se superponen significativamente con trastornos hemorrágicos, como la enfermedad Von Willebrand tipo 1. La historia es subjetiva; las herramientas de evaluación del sangrado facilitan significativamente una cuantificación precisa de la gravedad del sangrado. El diagnóstico diferencial es amplio, abarcando desde defectos en la hemostasia primaria, deficiencias en la coagulación, hasta trastornos del tejido conjuntivo. Final-

La clínica de las trombofilias hereditarias muestra una amplia gama de manifestaciones y puede ser incluso asintomática. Se presenta trombosis venosa profunda a repetición comúnmente en miembros inferiores; una de las características es su distribución en sitios anatómicos poco usuales como: seno venoso sagital, miembros superiores, vena renal, venas mesentéricas, sistema portal, venas de drenaje suprarrenal, venas retinianas, con un patrón de inicio a edades tempranas sin factores de riesgo atribuibles que pueden llegar hasta el TEP como desenlace final sin una anticoagulación adecuada.

mente, a pesar de la evidencia clínica significativa de sangrado anormal, muchos pacientes no tendrán un trastorno identificable. El manejo clínico de los trastornos hemorrágicos es altamente individualizado y se enfoca en los síntomas particulares experimentados por el paciente¹⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica de las trombofilias hereditarias muestra una amplia gama de manifestaciones y puede ser incluso asintomática. Tanto en pacientes adultos y pediátricos se presenta trombosis venosa profunda a repetición comúnmente en miembros inferiores; sin embargo, una de las características de esta etiología es su distribución en sitios anatómicos poco usuales como: seno venoso sagital, miembros superiores, vena renal, venas mesentéricas, sistema portal, venas de drenaje suprarrenal, venas retinianas, con un patrón de inicio a edades tempranas sin factores de riesgo atribuibles que pueden llegar hasta el tromboembolismo pulmonar (TEP) como desenlace final sin una anticoagulación adecuada¹¹.

Existen manifestaciones con alto potencial de mortalidad a corto plazo, como en el caso de la purpura fulminans neonatal. También se ha descrito a la tormenta trombótica, que es definida por la Thrombotic Storm Study Group (2010), como una serie de eventos trombóticos agudos y subagudos con desarrollo en días o semanas, en personas jóve-

nes, con afecciones trombóticas arteriales y venosas en especial en sitios anatómicos poco usuales, con recurrencia inexplicable, refractaria al tratamiento anticoagulante convencional, ampliamente visto en pacientes en unidades de cuidado intensivo, asociado a trombofilias hereditarias combinadas. El livedo reticularis caracterizado por el aspecto similar a una red vascular de color violáceo en miembros inferiores, se presenta en el déficit de proteína C, proteína S y Antitrombina III; la variante livedo vasculopático se ha asociado a la presencia del FVL y de la mutación G20210A de la protrombina¹¹.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PATOLOGÍAS RELACIONADAS

En los estados de gestación, las manifestaciones son diversas y con gran repercusión en el curso del embarazo y del resultado global, casi 23% de pacientes con presencia de trombofilia desarrollaron tromboembolismo venoso sintomático. Sin embargo, las pérdidas del embarazo de forma temprana (antes de las 10 semanas) se ha asociado con los déficits de proteína S, FVL y déficit de antitrombina III, las pérdidas tardías tras las 10 semanas se presentan en la presencia de FVL y mutación G20210A de la protrombina. El FVL además se le ha relacionado con el riesgo de desarrollo de preeclampsia severa, esto se encuentra actualmente en controversia¹¹.

Estudios recientes demostraron que los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), tenían un mayor riesgo de tromboembolismo y una mutación del factor V Leiden que previene la inactivación eficiente del factor V, que conduce al tromboembolismo y, por lo tanto, contribuye a un alto riesgo potencial de EII. Sin embargo, la relación entre la mutación del FVL y la EII sigue siendo controvertida¹². Otro estudio como el de Papa (2000), también coincide en el planteamiento de la hipótesis de que un estado de hipercoagulabilidad es un factor que contribuye a la patogenia de la EII; además, estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones trombóticas¹³.

Baños (2011) refiere que los pacientes con EII tienen tres veces más riesgo de presentar eventos tromboembólicos, con predominio de trombosis venosa profunda (TVP) y TEP comparados con

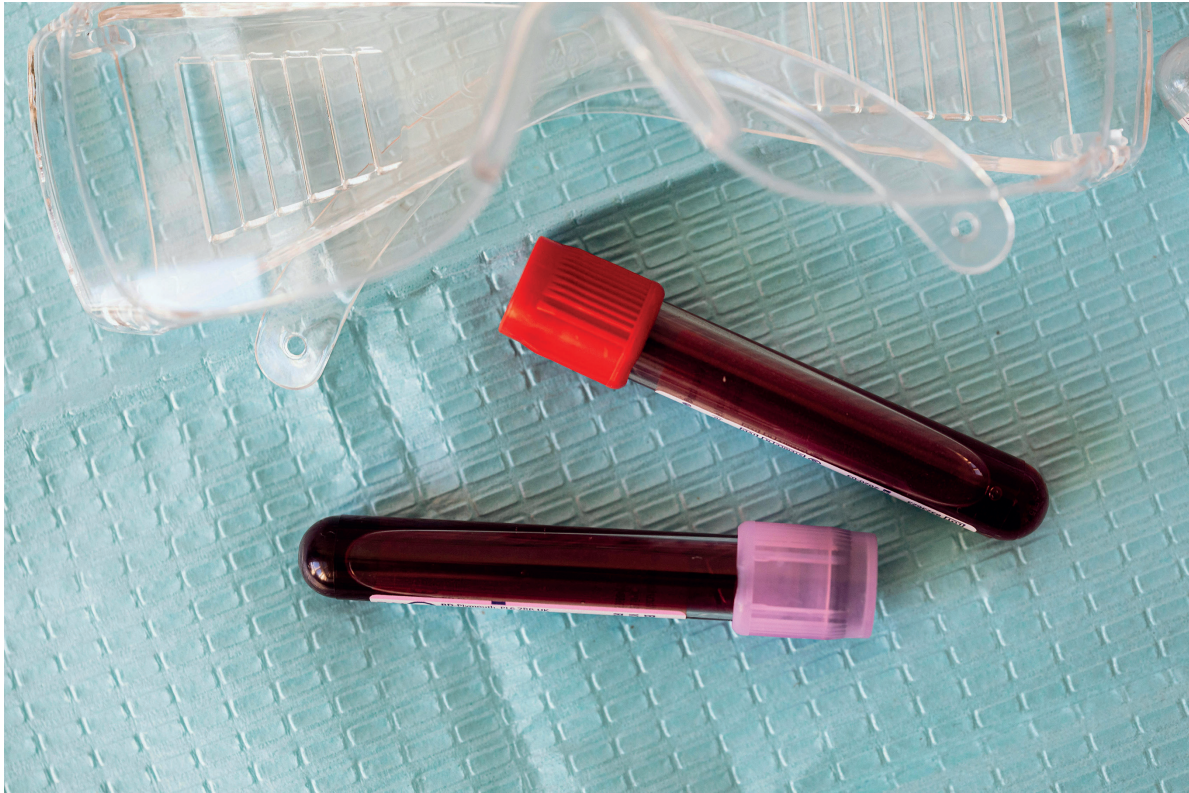


Foto: Pevetly/Karolina Grabowska

la población general, con una incidencia estimada de 1-6, 7% y tienden a presentarse en edades más tempranas¹⁴.

En el FVL es más frecuente encontrar pacientes con insuficiencia venosa y ulceración en piernas que la población general. Estos pacientes por lo tanto tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia venosa profunda, trombosis y recurrentes ulceraciones de las piernas¹⁵.

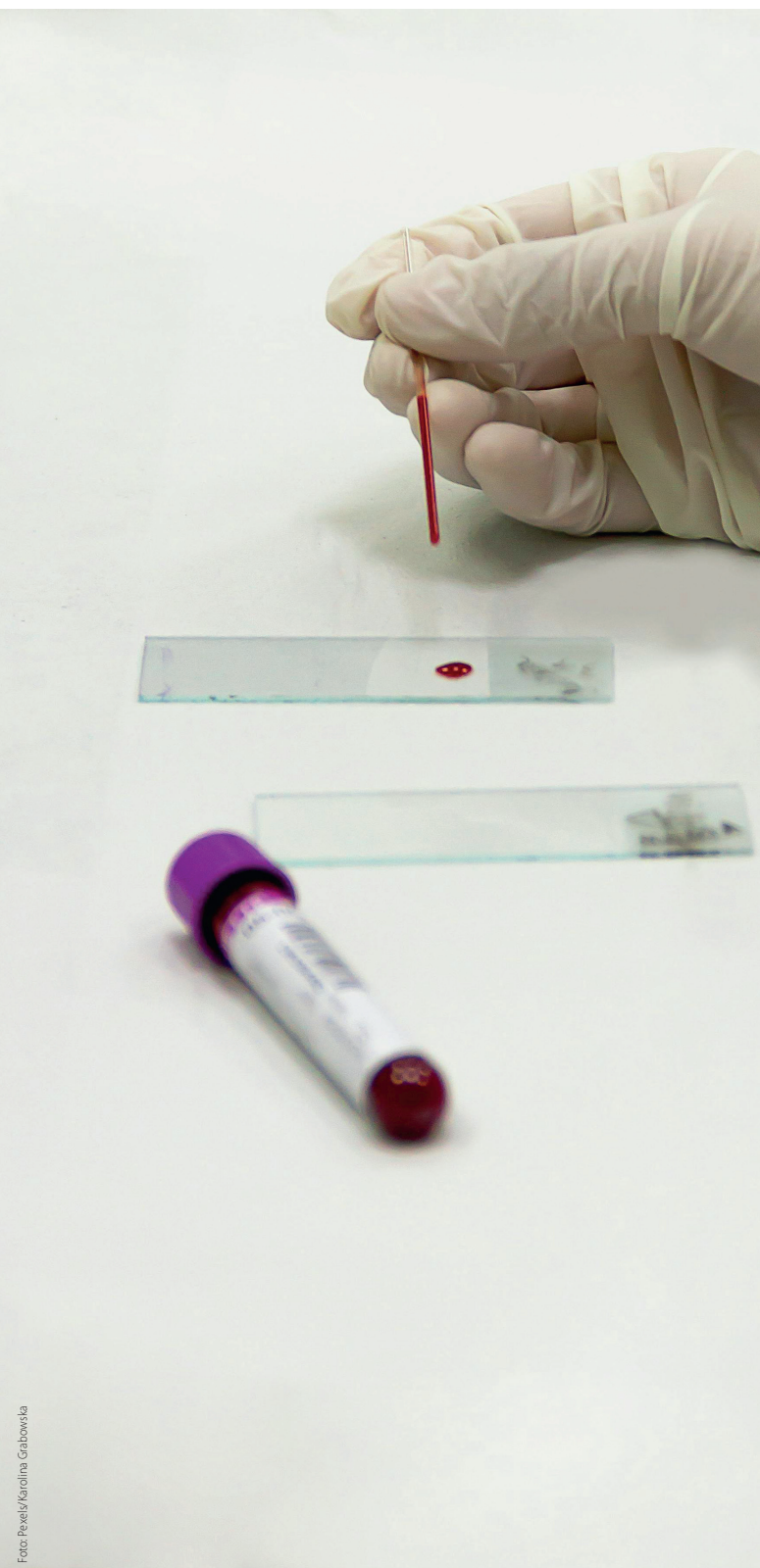
Las hormonas tiroideas ejercen varios efectos sobre el sistema hemostático, como lo demuestra el hecho de que las disfunciones tiroideas subclínicas o evidentes pueden estar asociadas con estados de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad¹⁶.

Varios estudios indican que los niveles bajos de hormona tiroidea en plasma cambian el sistema homeostático hacia un estado hipocoagulable e hiperfibrinolítico, mientras que los niveles altos de hormona tiroidea conducen a una mayor coagulación y menos fibrinólisis. Por lo tanto, los niveles bajos de hormona tiroidea parecen conducir a un mayor riesgo de sangrado, mientras que los niveles altos,

por el contrario, aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso. Los pacientes con hipotiroidismo tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, lo que podría ser relevante en pacientes sometidos a procedimientos invasivos¹⁷.

Se recomienda investigar la presencia de una trombofilia hereditaria en las siguientes condiciones: antecedentes familiares documentados de trombofilia, en sujetos sanos o historia familiar de trombosis en pacientes que cursan un evento tromboembólico agudo, primer episodio supuestamente idiopático, enfermedad tromboembólica recurrente (más de 2 episodios), presentación en personas menores de 45 años, preeclampsia severa de instalación precoz, historia de mortinatos⁶.

Algunos autores también recomiendan que el mejor momento para realizar el estudio de trombofilias es 6 meses luego del evento trombótico, momento en el cual se debe decidir quiénes continuarán usando terapia anticoagulante de por vida (trombosis recurrente, trombosis venosa cerebral o visceral, homocigotos para factor V Leiden, déficit



de antitrombina, trombofilias combinadas, síndrome antifosfolípido)⁶.

El tratamiento del evento trombótico agudo es más o menos similar en todas las trombofilias, pero el manejo a largo plazo, la profilaxis de enfermedad tromboembólica y la morbilidad asociada, varía según el tipo de trombofilia, el número de eventos trombóticos, los sitios comprometidos y la presencia de otros factores de riesgo (edad de más de 35 años, parto por cesárea, reposo en cama prolongado, insuficiencia venosa de extremidades inferiores, obesidad)⁶.

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO, MUNDIAL Y EN MÉXICO

Son escasos los estudios de FVL en México, uno de ellos es el de Majluf-Cruz, et al. (2008) donde realizaron un estudio transversal, observacional, no aleatorizado en indígenas y mestizos de población mexicana. Después de 5,026 individuos mexicanos sanos que fueron invitados a participar, se obtuvieron muestras de sangre de 4,345 sujetos de toda la república mexicana, recolectando muestras de sangre de sujetos en 647 ciudades, pueblos y aldeas. El 51.4% mujeres y el 48.6% hombres, la mediana de edad fue de 38.5 años. 600 muestras de sangre se obtuvieron de indígenas mexicanos residentes en 11 estados de la república mexicana y 3,745 de mestizos. Los resultados mostraron una prevalencia muy baja de PCRA y FVL en México, esto refuerza la hipótesis de la aparición de FVL después del comienzo de la migración desde Europa¹⁸.

Zavala-Hernández (2010), en un estudio descriptivo, en el cual se incluyeron 150 mexicanos, de padres y abuelos mexicanos, con diagnóstico de trombofilia primaria que acudieron a los servicios de Hematología del Hospital General Regional 1, Instituto Mexicana del seguro Social (IMSS); Hospital General de México e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se analizó si la RCPA está asociada con las mutaciones Leiden y Cambridge, y la frecuencia de estas en población mestiza mexicana. También se incluyeron 100 sujetos sanos para validar el estudio, los cuales se obtuvieron del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI. No se encontraron las mutaciones Leiden

ni Cambridge del factor V de la coagulación en la población estudiada y, por consiguiente, la RCPA no correlacionó con estas mutaciones; esto confirma que existe otras causas primarias o secundarias que condicionan RCPA positiva. La frecuencia obtenida de la RCPA positiva en nuestra población trombofílica mestiza mexicana fue menor comparada con la obtenida en población caucásica¹⁹.

Otro estudio mexicano efectuado por Parra-Ortega (2019), su objetivo fue comunicar los resultados de una serie de pacientes con hemofilia A grave a los que se les investigó la existencia de las mutaciones Leiden del factor V y la G20210A de la protombina. El estudio prospectivo realizado de enero de 2008 a diciembre de 2017 incluyó 43 pacientes con hemofilia A grave, concluyó que la existencia de las mutaciones Leiden del factor V y G20210A de la protrombina es infrecuente en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A grave².

Por otra parte, y como ya se mencionó, aunque es debatido en la actualidad, el Síndrome de intestino Irritable (SII) en pacientes con FVL, es un trastorno funcional digestivo caracterizado por síntomas recurrentes de malestar y/o dolor abdominal asociados con alteraciones del hábito intestinal, afectando del 5 a 25% de la población.

Un estudio en México investigó el impacto de los rasgos de ansiedad y depresión en pacientes con SII. En el estudio se encontró que el 70% presentó ansiedad, 46% depresión y 40% ambos. La ansiedad se asoció con mayor frecuencia de SII muy grave y la depresión de predominio de diarrea ($p = 0.047$). Aquellos con ansiedad ($p = 0.03$) y depresión ($p = 0.006$) reportaron más días a la semana con dolor/malestar abdominal, y ambos rasgos ($p = 0.000$) se asociaron con mayor frecuencia de llenura, distensión, dolor abdominal, evacuación incompleta, irregularidad en las evacuaciones y menor calidad de vida relacionada con la salud. A pesar de que no existen estudios de FVL relacionados con la salud mental, este estudio puede orientarnos a una posibilidad de que los pacientes con esta deficiencia, pueden probablemente padecer ansiedad y depresión por motivos que se relacionan con el SII²⁰.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico que afecta aproximadamente a 1'125,000 hombres en

El trastorno hemorrágico más común es la enfermedad de Von Willebrand (VWD), donde 1 de cada 1,000 personas se ve afectada y requiere atención médica por sangrado, aunque generalmente es menos grave que otros trastornos hemorrágicos. Es posible que muchas personas con VWD no sepan que tienen el trastorno porque sus síntomas de sangrado son muy leves. Las deficiencias raras del factor de coagulación son trastornos en los que uno de varios factores de coagulación falta o no funciona correctamente. Se sabe menos acerca de estos trastornos porque se diagnostican muy raramente.

todo el mundo (Pautas de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, 3ª edición, 2020). Las personas con hemofilia no tienen suficiente factor de coagulación VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B) en la sangre. Como resultado, pueden sangrar por más tiempo de lo normal³.

El trastorno hemorrágico más común es la enfermedad de Von Willebrand (VWD), en la que 1 de cada 1,000 personas se ve afectada y requiere atención médica por sangrado. Sin embargo, generalmente es menos grave que otros trastornos hemorrágicos. Es posible que muchas personas con VWD no sepan que tienen el trastorno porque sus síntomas de sangrado son muy leves³.

Las deficiencias raras del factor de coagulación son trastornos en los que uno de varios factores de coagulación falta o no funciona correctamente. Se sabe menos acerca de estos trastornos porque se diagnostican muy raramente, como lo es el caso del FVL³.

El FVL está presente en 20-50% de los pacientes que desarrollan trombosis venosa y su frecuencia se encuentra en alrededor de 5% de individuos normales caucásicos, y en menos frecuencia en minorías étnicas de Estados Unidos de Norteamérica y en la población de Asia, África y América Latina²¹.

El FVL tiene una prevalencia de portadores entre los europeos del 5-10%. Entre los pacientes con



Foto: Revells/Hannah Barata

TEV se encuentra entre el 20-30% y alrededor del 50% de los pacientes con trombofilia familiar. El riesgo de trombosis aumenta 5 veces en heterocigotos y 50 veces en homocigotos²².

DISCUSIÓN

La trombofilia es la tendencia a desarrollar tromboembolia y puede ser genéticamente determinada o adquirida. Los factores genéticamente bien determinados son deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y proteína S, presencia de mutación de factor V (factor V de Leiden), mutación G20210A de la protrombina. En pacientes mexicanos con antecedente de evento trombotico se ha reportado resistencia a la proteína C activada entre 2 y 39%. La presencia de mutación en la protrombina G20210A en mexicanos se reporta en 16%; sin embargo, se estima que hay un subregistro y pobre búsqueda de las causas de trombosis en México. La mutación del factor V Leiden se encuentra en el axón 10 del gen del factor V (1694 G-A) y se sustituye en la molécula del FV una arginina 506

por glutamina, lo cual ocasiona una resistencia a la acción de la proteína C activada²³. La trombofilia adquirida se produce principalmente por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina); también es dirigida contra B2 glucoproteína-1, protrombina, anexina V. Otros factores adquiridos son trombocitopenia inducida por heparina, anticonceptivos orales, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipoproteinemia, policitemia vera, hiperfibrinogenemia, síndrome nefrótico, vasculitis, neoplasias, trombocitemia²³.

La TVP es la principal causa prevenible de muerte intrahospitalaria. La justificación para la profilaxis de la TVP se basa en la elevada prevalencia del Tromboembolismo Venoso (TV) en los pacientes hospitalizados y en la morbilidad y potencial mortalidad relacionadas con este evento (que contribuye a 10% de las muertes hospitalarias). A pesar de la amplia evidencia, una proporción significativa de los pacientes en riesgo no recibe profilaxis durante su estancia hospitalaria; según informes internacionales, menos de 40% de los pacientes no quirúrgi-

cos y menos de 60% de los pacientes quirúrgicos con alto riesgo reciben profilaxis. En México solo el 25% de los pacientes que reciben tratamiento médico y 31.5% de los pacientes quirúrgicos que tienen riesgo para la TVP estaban recibiendo profilaxis farmacológica²⁴. Es preciso valorar en forma adecuada el riesgo de retrombosis y establecer el manejo profiláctico secundario para poder incidir en la recurrencia de trombosis²².

Se han encontrado patologías relacionadas al parto, donde se han presentado deficiencias de factores de la coagulación y presencia de polimorfismos asociados a enfermedad de Leiden, y que han presentado desenlaces fatales, como eclampsia y hemorragias durante el parto. Este hecho relevante ha abierto el debate sobre si se debe hacer prueba tamiz sobre coagulopatías, en población general, y principalmente en mujeres embarazadas para evitar muerte materno-infantil. Es así como la incidencia de TVP aumenta unas cinco a siete veces en el posparto, comparada con el preparto; igualmente, el riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) cuando el parto es atendido por cesárea (particularmente en la cesárea de urgencia) es tres a seis veces mayor, cuando se compara con la vía vaginal. Se debe recordar que de 15% a 24% de estas pacientes sin tratamiento desarrollan TEP, con una mortalidad de 12% a 15%²⁵.

La aparición de trombosis se asocia con la participación de otros factores como inmovilidad, cirugía, embarazo, uso de anticonceptivos y clínicamente tiene preferencia por trombosis venosa profunda²³.

En cuanto a salud mental se refiere, no se encontraron datos sobre la misma en pacientes con FVL, pero cuando un paciente es diagnosticado con una enfermedad crónico-degenerativa, invariablemente atraviesa por agudas etapas de estrés, depresión y ansiedad, principalmente. Puede ser que en el curso del tiempo supere y/o aprenda a controlar estados emocionales, producto de lo que socialmente significa vivir con una enfermedad de tales características (una enfermedad para toda la vida), pero también puede suceder que nunca logre superar tal condición, y que a medida que pase el tiempo las etapas depresivas y estresantes sean cada vez más

Se han encontrado patologías relacionadas al parto, donde se han presentado deficiencias de factores de la coagulación y de polimorfismos asociados a enfermedad de Leiden, y que han presentado desenlaces fatales, como eclampsia y hemorragias. Este hecho relevante ha abierto el debate sobre si se debe hacer prueba tamiz sobre coagulopatías, en población general y, principalmente en mujeres embarazadas para evitar muerte materno-infantil. Es así como la incidencia de TVP aumenta unas 5 a 7 veces en el posparto, comparada con el preparto.

profundas y prolongadas. Es en esta dirección que se hace indispensable visualizar una problemática que de manera urgente reclama una respuesta institucional, que contemple una atención integral a este tipo de padecimientos, mejore la calidad de vida de quienes lo padecen y, sin lugar a dudas, constituya un factor importante para lograr indicadores más favorables a su control epidemiológico, al impactar en un mejor y más racional manejo de los recursos públicos²⁶.

Por ser un trastorno con baja prevalencia, encontramos que la investigación en el campo es casi nula y, en general, el conocimiento del médico acerca del sistema de la coagulación y sus alteraciones es pobre¹.

Se recomienda el uso de guías clínicas, profilácticas y mayor atención a este trastorno, que poco a poco toma más relevancia a nivel mundial por los nuevos hallazgos en la genética. ●

REFERENCIAS

1. Majluf-Cruz A, Trombofilia. *Gac Med Mex.* 2017;153(4):427-429. doi:10.24875/GMM.M17000013
2. Parra-Ortega I, López-Valladares KE, Angeles-Floriano T, Moreno-González AM, López-Martínez B. La existencia de las mutaciones Leiden del factor V y G2021A de la protrombina es infrecuente en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A grave. *Rev Hematol Mex.* 2019;20(3):198-203.
3. World Federation Hemophilia (WFH). [Consultado 10 abril, 2022]. Disponible en: <http://tinyurl.com/22yhsz2c>
4. Aguirre HD, Posada A. Deficiencia congénita del factor V.

- 2014;28(2):247-252. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261132654009>
5. Gómez Baute R, Guerra Alfonso T, Dita Salabert L, Fernández Águila JD, Cabrera Zamora M. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur* [Internet]. 2011 Abr [citado 2022 Nov 02];9(2):146-155. Disponible en: <http://tinyurl.com/2blm3d9y>
 6. Kiekebusch H Gustavo, Perucca P Ernesto. Trombofilias hereditarias. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2003 [citado 2022 Nov 02];68(5):424-429. Disponible en: <http://tinyurl.com/2bx97696>. <https://doi.org/fm85zs>
 7. Benítez-Aranda H. Avances en el tratamiento de la hemofilia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2005;43(1):S135-S138. Recuperado de: <http://tinyurl.com/277or2dx>
 8. López T, Delgado V, Puentes D, Araque W, Rosales A, Granadillo A, Rojas M, Bimanis Judith. Frecuencia de la mutación del factor V Leiden y de protrombina G20210A en pacientes con tromboembolismo venoso. *Salus* [Internet]. 2007;11(3):37-40. Recuperado de: <http://tinyurl.com/2dllz7xx>
 9. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *ACP J Club.* 1998 Mar-Apr;128(2):52.
 10. Rydz N, James PD. Why is my patient bleeding or bruising? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Apr;26(2):321-44,viii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.01.002. PMID: 22463830.
 11. Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. *Revista científica ciencia médica* [Internet]. 2015;18(1):43-49. Recuperado de: <http://tinyurl.com/23kd45fk>
 12. Liang J, Wu S, Feng B, Lei S, Luo G, Wang J, Li K, Li X, Xie H, Zhang D, Wang X, Wu K, Miao D, Fan D. Factor V Leiden and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2011 Oct;46(10):1158-66. doi: 10.1007/s00535-011-0441-7. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21805067.
 13. Papa A, De Stefano V, Gasbarrini A, Chiusolo P, Cianci R, Casorelli I, Paciaroni K, Cammarota G, Leone G, Gasbarrini G. Prevalence of factor V Leiden and the G20210A prothrombin-gene mutation in inflammatory bowel disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000 Jul;11(5):499-503. <https://doi.org/bhkn65>. PMID: 10937811.
 14. Juliao Baños F. Calidad en el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev col Gastroenterol* [internet]. 2011 sep [citado 30 ago 2022];26(3):211-220. Consultado: <http://tinyurl.com/28zsz6zg>
 15. Maessen Visch MB, Hamulyak K, Tazelaar DJ, Crombag NH, Neumann HA. The prevalence Factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and venous insufficiency. *Arch Dermatol.* 1999 Jan;135(1):41-4. Doi: 10.1001/archderm.135.1.41.
 16. Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi P P. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Apr;35(3):288-94. Doi: 10.1055/s-0029-1222607.
 17. Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Coagulopathies and thrombosis: usual and unusual causes and association, part I. *Semin Thromb Hemost.* 2009 apr;35(3):257-9 doi: 10.1055/s-0029-1222603. Epub 2009 May 18. PMID: 19452400.
 18. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Ruiz de Chávez-Ochoa A, Monroy-García R, Majluf-Cruz K, Guardado-mendoza R, Molina-Ávila I, Isordia-Salas I, Corona-de la Peña N, Vargas Vorackova- F, Vela-Ojeda J, García-Chavez J. Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden In México. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2008 Oct;14(4):428-437.
 19. Zavala-Hernández C, Hernández-Zamora E, Martínez-Murillo C, Arenas-Sordo ML, González Orozco AE, Reyes-Maldonado E. Asociación de la RCPA con mutaciones Leiden y Cambridge del Factor V de la coagulación en pacientes mexicanos con trombofilia primaria. *Cirugía y Cirujanos.* 2010 Mar;78(2):131-136
 20. Reséndiz-Figueroa FE, Ortiz-Garrido OM, Pulido D, Arcila-Martínez D, Schmulson M. Impacto de los rasgos de ansiedad y depresión sobre aspectos clínicos y calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Revista de gastroenterología de México.* 2008 Ene;73(1):3-10.
 21. Palomo G Iván, Pereira G Jaime, Alarcón L Marcelo, Pinochet P Carmen, Vélez SM María T, Hidalgo P Patricia et al. Factor V Leiden y mutación de la protrombina G20210A en pacientes con trombosis venosa y arterial. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 Dic [citado 2022 Ago 30];133(12):1425-1433. Disponible en: <http://tinyurl.com/2bnbnftey>. <https://doi.org/d5x7z8>
 22. Dick-Guareschi J, Fontana J cristine, Vieira Sanseverino M Teresa, Kubaski F, Sekine L, Mesquita N Félix et al. Prevalence of thrombophilia-associated genetic risk factors in blood donors of a regional hospital in southern Brazil, Hematology, Transfusion and Cell Therapy [Internet]. 2021 <https://doi.org/mjfp>
 23. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, Gomzález-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y trombofilaxis perioperatoria. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2007;75(4):313-321. Recuperado de: <http://tinyurl.com/28xwt326>
 24. Sandoval-Chagoya, G A, Laniado-Laborín, R. Profilaxis para la trombosis venosa profunda. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2013;51(6):688-691. Recuperado de: <http://tinyurl.com/22ayjkeg>
 25. Restrepo-Ochoa O. Trombosis-trombofilia en alto riesgo obstétrico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2003;54(1):47-68. Recuperado de: <http://tinyurl.com/2a34c658>
 26. González González N, Benhumea-González LE, Tinoco-García AM. Salud mental y emociones en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas. Un acercamiento a la diabetes mellitus tipo 2. *Espacios Públicos* [Internet]. 2011;14(32):258-279. Recuperado de: <http://tinyurl.com/y6sbsu4j>