



**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**TROMBOFILIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTA:
LUIS MALDONADO NORIEGA**

**Directores de Tesis: Dr. Raúl Barrera Rodríguez
Dr. Francisco Javier Larios Medina**

México, D.F., 2003



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
COORDINACION GENERAL DE POSGRADO E INVESTIGACION

*ACTA DE REGISTRO DE TEMA DE TESIS
 Y DESIGNACION DE DIRECTOR DE TESIS*

México, D.F. a 22 de AGOSTO del 2003

El Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de La E.S.M. en su sesión ORDINARIA No. _____ celebrada el día 28 del mes de JULIO conoció la solicitud presentada por el(la) alumno(a):

MALDONADO NORIEGA LUIS
 Apellido paterno materno nombre

Con registro:

B-0	0	1	6	0	3
-----	---	---	---	---	---

Aspirante al grado de: MAESTRIA EN CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA

1.- Se designa al aspirante el tema de tesis titulado:
 " TROMBOFILIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR"

De manera general el tema abarcará los siguientes aspectos:
RESUMEN (VERSIÓN EN ESPAÑOL E INGLÉS), INTRODUCCIÓN , JUSTIFICACIÓN ,
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVO GENERAL, METAS, HIPÓTESIS, ANTECEDENTES,
MATERIAL Y METODOS, RESULTADOS Y DISCUSIÓN, CONCLUSIONES, BIBLIOGRAFÍA, APENDICE A

2.- Se designa como Director de Tesis al C. DR. RAÚL BARRERA RODRÍGUEZ
DR. FRANCISCO J. LARIOS MEDINA

3.- El trabajo de investigación base para el desarrollo de la tesis será elaborado por el alumno en:
BANCO DE SANGRE Y HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

que cuenta con los recursos e infraestructura necesarios.

4.- El interesado deberá asistir a los seminarios desarrollados en el área de adscripción del trabajo desde la fecha en que se suscribe la presente hasta la aceptación de la tesis por la Comisión Revisora correspondiente:

JEFE DE LA SECCION

DR. JOSÉ GPE. TRUJILLO FERRARA

DIRECTOR DE TESIS

DR. RAÚL BARRERA RODRÍGUEZ

CO-DIRECTOR

DR. FRANCISCO J. LARIOS MEDINA

El Aspirante

LUIS MALDONADO NORIEGA



El Presidente del Colegio

DR. JOSÉ GPE. TRUJILLO FERRARA

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
 I P N
 DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 E INVESTIGACION



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
COORDINACION GENERAL DE POSGRADO E INVESTIGACION

CGPI-14

ACTA DE REVISION DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 12:00 horas del día 10 del mes de septiembre del 2003 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de La E.S.M. para examinar la tesis de grado titulada:
"TROMBOFILIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR"

Presentada por el (la) alumno (a):

MALDONADO
 Apellido paterno

NORIEGA
 materno

LUIS
 nombre(s)

Con registro:

B0	0	1	6	0	3
----	---	---	---	---	---

aspirante al grado de:

MAESTRIA EN CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACION DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISION REVISORA

DR. JORGE EDUARDO HERRERA ABÁRCA
 Presidente de jurado

DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ
 Secretario del Jurado

DR. RAÚL BARRERA RODRÍGUEZ
 Director de tesis (primer vocal)

DR. FRANCISCO JAVIER LARIOS MEDINA
 (segundo vocal)

DR. FRANCISCO JAVIER FLORES MURRIETA
 Tercer vocal

DRA. NORMA ESTELA HERRERA GONZÁLEZ
 Vocal suplente

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO

DR. JOSÉ GPE. TRUJILLO FERRARA



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
 I P N
 DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

AL DR. RAÚL RODRÍGUEZ BARRERA: DIRECTOR de la TESIS por su apoyo, por sus indiscutibles comentarios, por las acertadas críticas y un gran reconocimiento por su gran constancia y desinteresada enseñanza a mi gran AMIGO.

AL DR. FRANCISCO JAVIER LARIOS MEDINA CODIRECTOR por su gran interés en la educación de postgrado sus atinados comentarios y su virtud de humildad

AL DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ por sus acertados comentarios y enseñanza y su interés para la realización de está tesis.

AL DR. FRANCISO JAVIER FLORES MURRIETA por sus comentarios y dirección de está trabajo y su dedicación en la enseñanza, gracias por su paciencia.

AL DR. JORGE EDUARDO HERRERA ABARCA por el gran interés en la educación de postgrado y la dirección en la maestría y sus consejos.

DRA. NORMA ESTELA HERRERA GONZÁLEZ por su confianza y sus enseñanzas para la realización de está tesis.

A todos ustedes MIL GRACIAS

Se que el camino fue muy difícil, pero también se que es el que más vale la pena y el único que se puede voltear a ver con orgullo, cuando se termina y con las tres armas que termino, son la Voluntad, la enseñanza de ustedes y la fe en Dios.

DEDICATORIA

A mi Esposa Angelina Barba Rentería por su gran paciencia dedicación y apoyo incondicional, su fortaleza para soportar los momentos más álgidos y sus desvelos, muchísimas gracias de todo corazón.

A mis hijos Luis Adriel Maldonado Barba, Edgar Alejandro Maldonado Barba, Perseo Maldonado Barba a mi nieto Jasón Adriel Maldonado Araiza. Ya que son la fuente de fortaleza, inspiración, por su gran cariño y el apoyo incondicional que siempre he recibido de todos ustedes.

Un sincero agradecimiento al Personal del Servicio del Banco de Sangre y Hematología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias al Personal del Laboratorio Clínico del Instituto al Servicio de Hemodinamia y la clínica de Anticoagulantes.

A las autoridades del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por sus facilidades para la elaboración de está tesis, su incondicional apoyo

A todas las personas que colaboraron para la elaboración de esta tesis por su participación de forma directa o indirecta pidiéndoles mil disculpas por no nombrarlos ya que son muchos y podrías omitir algún nombre pero el agradecimiento es muy grande.

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Hematología y Banco de Sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección del Dr. Raúl Barrera Rodríguez y el Dr. Francisco Javier Larios Medina

INDICE

Índice.....	VII
Glosario.....	IX
Relación de Figuras y Tablas	X
Resumen.....	XI
Summary.....	XIII
1. Introducción.....	1
1.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	2
1.2. Fisiopatología.....	3
1.3. Diagnóstico de EPOC.....	4
1.4. Tromboembolia pulmonar (TEP).....	8
1.5. Manifestaciones Clínicas.....	10
1.6. Algoritmo de estudio en pacientes con TEP	17
1.7. Trombofilia.....	18
1.8. Deficiencia de Antitrombina III.....	23
1.9. Deficiencia de Proteína C	25
1.10. Deficiencia de Proteína S	27
1.11. Resistencia a la Proteína C activada (RPCa).....	28
1.12. Trombofilias menos frecuentes	30
2. Planteamiento del Problema	38
3. Hipótesis.....	39
4. Objetivos.....	40
4.1. Objetivo General	40
4.2. Objetivos Particulares.....	40
5. Material y Métodos.....	41

5.1. Tipo de estudio	41
5.2. Características de los pacientes	41
5.3. Criterios de Selección.....	41
5.4. Variables	42
5.5. Tamaño de la Muestra.....	43
6. Resultados.....	47
7. Discusión.....	54
8. Conclusiones.....	56
9. Perspectivas.....	58
10. Bibliografía.....	59

GLOSARIO

TEP Tromboembolia pulmonar

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

PC Proteína C

PS Proteína S

RPCa Resistencia a la proteína C activada

AT-III Antitrombina III

FEV-1 Volumen espiratorio forzado en un segundo

BC-Bronquitis crónica

EVAP-Enfermedad de la vía aérea pequeña

EUA- Estados unidos de Norteamérica

HAP-Hipertensión arterial pulmonar

Radiografía PA- Radiografía postero-anterior

ELISA-Estudio de laboratorio inmunoenzimático

EP- Embolismo pulmonar

V/Q- Ventilación Perfusión

RVEDD-Dilatación del ventrículo derecho

LEVDD- Reducción de tamaño del ventrículo derecho

RPA Dilatación de la arteria pulmonar

TEE- Ecocardiografía transesofágica

TC- Tomografía computarizada

KDa- kilo Daltons

t-PA Inhibidor del plasminógeno

SNC- Sistema Nervioso Central

CID- Coagulación Intravascular diseminada

TP-Tiempo de protrombina

TPTA- Tiempo parcial de tromboplastina activada

PCR- Reacción de cadenas de polimerasa

ETE- Enfermedad trombotológica

INER- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

ATS- Sociedad Americana de Tórax

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Radiografía de tórax PA. diagnóstico radiológico de EPOC	6
Tabla I Factores de riesgo en tromboembolia pulmonar	10
Tabla II Factores que predisponen a la trombofilia congénita	21
Tabla III. Factores predisponentes asociados a la adquisición de Trombofilia ...	22
Figura 2 Microfotografía de un coagulo constituido en aurícula derecha	24
Tabla IV Evaluación funcional de la antitrombina III.	25
Tabla V Estudio completo de la evaluación del defecto de la Proteína C	27
Figura 3 Microscopía de Barrido de una biopsia de pulmón con un coagulo organizado.	29
Tabla VI Principales tipos de estudios utilizados para el diagnóstico de estados hipercoagulables	35
Tabla VII Estados de hipercoagulabilidad.....	37
Tabla VIII Tabla de edades de los 83 pacientes estudiados.	47
Figura 4 Distribución por grupo etario de los 83 pacientes estudiados con EPOC-TEP 43 y solo con EPOC sin TEP 40.....	48
Tabla IX Resultados de Proteína C, S, Antitrombina III y RPCa en los dos grupos estudiados	49
Figura 5 Valores obtenidos con una t-student de los dos grupos estudiados de Proteína C, S, y AT-III	50
Figura 6 Resultado obtenido con una t-student de la RPCa en los 2 grupos estudiados	51
Tabla X Pacientes con deficiencia de proteínas anticoagulantes encontrados en el estudio	52

RESUMEN

El término trombofilia fue empleado por Nygaard y Brown (1937) para designar una entidad clínica caracterizada por trombosis arterial o venosa, presente en varias regiones corporales y con tendencia a la recurrencia. Este padecimiento no se asocia con otras enfermedades o a factores predisponentes, como lesiones en vasos. Las trombofilias hereditarias son una condición clínica que presentan algunos pacientes con un considerable incremento en la tendencia para desarrollar trombosis, pueden ser desencadenadas por tres vías: a) la disfunción plaquetaria que ocasiona hiperagregabilidad y por lo tanto trombosis (síndrome de la plaqueta pegajosa); b) insuficiencia de la síntesis o la función de algunos anticoagulantes naturales, (proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina, resistencia a la proteína C activada); c) un defecto en el sistema fibrinolítico.

En el caso de la tromboembolia pulmonares (TEP), se presentan como una complicación que causa el deterioro clínico y pone en riesgo la vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se ha estimado que la frecuencia de TEP en los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos es del 10.9% y una mortalidad de 40.6%. Sin embargo, la frecuencia parece ser más alta y en estudios de necropsia alcanza 28-51%.

En la actualidad, en México existen pocos trabajos que hacen referencia a los niveles de proteína C, Proteína S, Antitrombina III y la Resistencia a la Proteína C activada y su actividad trombofilica. En pacientes con EPOC estas proteínas no han sido evaluados como factores de riesgo en enfermedad tromboembolica pulmonar.

Objetivo. Se determinó las alteraciones cuantitativas de los factores de coagulación que predisponen el desarrollo de trombofilias y cual es el factor comprometido

Metodología. El presente trabajo es un estudio transversal, prospectivo y comparativo donde se estudiaron 43 paciente con el diagnóstico de EPOC y (TEP), de acuerdo a los criterios de la *Sociedad Americana de Tórax*, estables. Para la determinación de los factores de coagulación, se colectó el suero de pacientes con EPOC y TEP, en el tiempo de la toma no recibieron ningún medicamento del tipo de la acenocumadina o de la Warfarina. Para la concentración de antitrombina III se utilizó el kit *STACHROM AT-III* (Diagnostica Stago, France); para proteína C el kit *STACLOT PROTEIN C* (Diagnostica Stago, France), y para la proteína S, el kit *STACLOT PROTEIN S* (Diagnostica Stago, France).

Resultados y Discusión. Se estudiaron 43 pacientes de los cuales 26 del sexo femenino, 17 del sexo masculino con edades que fluctuaron de los 26 a los 90 años. Se encontró un ligero predominio de TEP en pacientes del sexo femenino, principalmente entre las edades de los 26 a los 50 años. De los 43 pacientes, 10 expresaron una deficiencia de las proteínas anticoagulantes, ocho presentaron deficiencia de proteína C ($p= 0.006$) y dos pacientes presentaron deficiencia de proteína S ($p= 0.003$). Tres pacientes presentaron además una doble deficiencia (proteína C y S). Ningún paciente presentó deficiencia de A-III. o resistencia a la Proteína C activada.

CONCLUSION: En este estudio concluimos que uno de los factores que influyen para el desarrollo de TEP es la deficiencia de proteínas C y S en pacientes con EPOC. No se demostró deficiencia de las proteínas anticoagulantes estudiadas en los 40 pacientes con EPOC sin TEP.

SUMMARY

The inherited thrombophilic condition related to a deficiency of the natural anticoagulant was worked by Nygaard and Brown (1937) to assign a clinical entity characterized by arterial or veined thrombosis, placed in several corporal regions and with predisposition to recurrence. This disease is not associated with other illnesses or predispositions factors like a venous thromboembolism. The hereditary thrombophilias are a clinical condition in which patients present a high risk to development thrombosis, throughout three ways: a) The platelet's dysfunction to produce hipercoagulability and therefore thrombosis (sticky platelet syndrome); b) Failure on the synthesis or function of some natural anticoagulants, (protein C, protein S, antithrombin III, cofactor II of the heparin, activated protein C resistance); c) Defect in the fibrinolytic system.

In the case of the pulmonary thromboembolism (PTE), it is a complication to produce the clinical diminishing and make high mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It has been considered that the frequency of patients with TEP that enter to a unit of intensive cares is 10.9% with a mortality of 40.6%. However, this frequency seems to be higher and in necropsy studies it reaches 28-51%.

At the present time, in Mexico they exist few works to make reference at the real levels of Protein C, Protein S, Antithrombin III or the Activated Protein C Resistance, and their association with thrombophilic activity. In patients with COPD these proteins have not been evaluated as risk factors of pulmonary thromboembolic disease.

Objective. The aim of this work was to determinate the quantitative alterations of the clotting factors that predispose to thrombophilic disease, and what is the committed factor

Methods. The present work is a traverse, prospective and comparative study where 43 patients with the diagnosis of COPD and PTE were studied, according to the American Society of Thorax recommendations. For the determination of the clotting factors, the serum of patient with COPD and PTE was collected. Into the time of collecting-blood, the patients were not received any drug like acenocoumadin or Warfarine. For the antithrombin III quantification, the STACHROM AT-III kit (Stago, France Diagnoses) was used, meanwhile for protein C the STACLOT PROTEIN C kit (Stago, France Diagnoses), and for the protein S, the STACLOT PROTEIN S kit (Stago, France Diagnoses) were used.

Results and Discussion. Forty three-patients were studied and of these 26 were female and 17 were male with ranges of ages between 26 to 90 years old. It was founded a minor prevalence in female patient with PTE mainly among the 26 to 50 years old. From 43 patients, 10 patients shown a deficiency in the clotting proteins, 8 patients showed deficiency in Protein C ($p= 0.006$) and 2 patients showed deficiency in Protein S ($p= 0.003$). Three patients also showed a double deficiency (protein C and S). No one patient showed deficiency in Atithrombin-III or activated Protein C resistance.

CONCLUSION: We conclude, that one of the factors to influence the development of PTE in patients with COPD, is the deficiency of proteins C and S. The deficiency in clotting proteins for 40 patients with COPD without PTE can not be established.

TROMBOFILIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR

1. INTRODUCCIÓN

La trombofilia primaria indica una condición clínica caracterizada por tendencia a la trombosis, tanto arterial como venosa, secundaria a la deficiencia en la síntesis o en la función de anticoagulantes naturales.

La trombofilia es poco frecuente durante las dos primeras décadas de la vida y la frecuencia aumenta con la edad. Desde el punto de vista clínico, algunos autores la han documentado en individuos jóvenes (edad media de 30 años), con predominio de mujeres en edad productiva.

Los episodios trombóticos pulmonares aumentan la mortalidad de los pacientes que la expresan.

Las enfermedades crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la tromboembolia pulmonar (TEP) son frecuentes en el Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias. En los pacientes incluidos en este estudio se demostró la disminución en la concentración de anticoagulantes naturales como la proteína C, su cofactor proteína S. Algunos pacientes tuvieron deficiencia de las

dos proteínas, esto se relacionó con incremento de trombosis pulmonar en los pacientes con EPOC/TEP y no se relacionó en los pacientes con EPOC sin TEP.

1.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La EPOC se caracteriza por obstrucción del flujo aéreo y se clasifica en tres entidades clínicas: bronquitis crónica (BC), enfisema y enfermedad de la vía aérea pequeña (EVAP).

La BC se define como la presencia de tos con expectoración al menos durante tres meses al año, durante 2 años consecutivos, descartando otras alteraciones como bronquiectasias y tuberculosis. El enfisema se define como la dilatación permanente y anormal de los espacios aéreos distales con ruptura de los septos alveolares y destrucción de la pared alveolar sin fibrosis obvia ¹. La EVAP afecta vías aéreas menores a 2 mm y se considera que precede al enfisema.

Hogg y cols⁶ realizaron un estudio por más de 30 años y establecieron que las vías aéreas menores de 2 mm de diámetro contribuyen solo en mínima parte al total de la resistencia normal, pero fueron el principal sitio de incremento de la resistencia de las vías aéreas en EPOC.

En los Estados Unidos, la EPOC afecta alrededor de 14 millones de personas y ocupa el cuarto lugar entre las principales causas de muerte. La prevalencia estimada en EUA ha aumentado en 41% desde 1982 y la tasa de mortalidad ajustada según la edad creció en 71% entre 1966 y 1985¹.

Desde el punto de vista etiológico la principal causa de EPOC es la exposición al humo del cigarrillo. La enfermedad es poco frecuente en personas que nunca han fumado, aproximadamente de 5% ³. Otros factores propuestos incluyen la hiperreactividad de las vías aéreas, la contaminación ambiental y alergias ⁵. Los parámetros de supervivencia son: la función pulmonar a corto y largo plazo (incluidos cambios en el volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1]), así como la tolerancia al ejercicio; frecuencia, gravedad y duración de las exacerbaciones; frecuencia de la disnea y calidad de vida.

Solamente dos intervenciones alteran el curso a largo plazo de la EPOC: el abandono del hábito de fumar y el tratamiento de larga duración con oxígeno (en personas con hipoxemia) ⁴

1.2. FISIOPATOLOGÍA

En 1905, Opie ⁹ sugirió que ciertas enzimas y anti-enzimas determinaban el riesgo de enfisema y en 1950 Liebow ⁹ propuso un modelo de atrofia para el enfisema. En los años 1960 se involucró la actividad de un sistema de proteasa-antiproteasa; hipótesis que actualmente está siendo nuevamente utilizada para explicar la pérdida de los receptores para el factor de crecimiento vascular a través de la vasculatura. Laurell y Ericksson ¹⁰ reportaron la asociación de la obstrucción crónica de las vías aéreas y enfisema, con una deficiencia de α -1 antitripsina (α 1-AT) y Gross y cols. ¹¹ describieron el primer modelo de enfisema en animales inyectando papaína en los pulmones. Estas dos últimas observaciones indicaron que el enfisema podría ser inducido por daño proteolítico en la matriz extracelular del pulmón.

La hipótesis de la proteasa-antiproteasa puede ser explicada a través del proceso de inflamación crónica y se puede interrelacionar con tres eventos:

- a. Exposición crónica al humo de cigarros
- b. Reclutamiento de células inflamatorias en las vías aéreas pulmonares terminales
- c. Secreción de elastina y proteasa en exceso por parte de las células inflamatorias, proceso que inhibe el microambiente pulmonar causando daño de la matriz extracelular ⁵.

1.3. DIAGNOSTICO DE EPOC

Para llegar a un diagnóstico con alta probabilidad de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es necesario tomar en cuenta los aspectos clínicos y funcionales mediante pruebas de función respiratoria y gasométricos. Clínicamente se manifestaran de acuerdo al subtipo de EPOC predominante, ya sea BC, enfisema o EVAP.

La BC se manifiesta principalmente por la presencia de tos crónica con expectoración, el enfisema por disnea crónica y la EVAP habitualmente es asintomática. Funcionalmente en las tres variedades existe un patrón obstructivo. En la gasometría se observará hipoxemia y en fases avanzadas sobre todo en la variedad de bronquitis crónica está presente la retención de bióxido de carbono con acidosis respiratoria.

Cuando se agrega *cor pulmonale*, a la auscultación existe un componente pulmonar del segundo ruido aumentado, o la presencia de un cuarto ruido a nivel del área de la arteria pulmonar son signos sugestivos de aumento de la poscarga ventricular derecha. Entre los signos tardíos se incluyen ritmo de galope o un soplo de insuficiencia tricuspídea. Dichos signos son indicativos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) severa y disfunción ventricular derecha.

Los métodos para valorar la función cardíaca son variados, dentro de ellos uno de los más exactos es la valoración cardiovascular por medio del cateterismo cardíaco para medir presión y flujo. Otros estudios no invasivos incluyen, radiografía de tórax, electrocardiografía, eco cardiografía modo-M y bidimensional y recientemente la ventriculografía con radionúclidos, las pruebas de función respiratorias durante el esfuerzo y la resonancia magnética.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

La radiografía de tórax puede brindar algunos datos sugestivos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²



Figura 1. Diagnóstico Radiológico de EPOC del tipo de enfisema pulmonar con bronquiectasias bilaterales. Radiografía PA de tórax de un paciente masculino, donde se observa aumento de volumen de los campos pulmonares, abatimiento del hemidiafragma izquierdo, corazón en gota, aumento de los espacio intercostales e imágenes areolares (lesiones redondas con zonas muy claras, bien delimitadas y localizadas en las regiones periféricas pulmonares, siendo compatibles con bronquiectasias y enfisema).

ELECTROCARDIOGRAMA:

En general, la detección de hipertrofia ventricular derecha parece ser muy específica pero poco sensible. Butler y cols ² introdujeron tres criterios para la hipertrofia ventricular derecha.

ECOCARDIOGRAFIA:

Su utilidad esta limitada en la EPOC por la hiperinflación de los pulmones y por las variaciones de presión intratorácica. La hiperinflación de los pulmones aumenta el espacio aéreo retroesternal con lo cual la transmisión de las ondas de sonido es pobre.³

VENTRICULOGRAFÍA CON RADIONÚCLIDOS

El estudio se realiza con una inyección de eritrocitos o albúmina marcada con Tc⁹⁹, para lo cual se utiliza una cámara de centelleo gamma y se obtiene una curva Tiempo/actividad ya sea durante el “primer paso” del trazador marcado a través de la circulación central o bien determinando el número de cuentas durante un período marcado del ciclo cardiaco una vez que el marcador se ha equilibrado en la sangre ⁴

IMAGEN CON RESONANCIA MAGNETICA.

Este método probablemente sea el “estándar de oro” para medir las dimensiones ventriculares ya que produce las mejores imágenes del ventrículo derecho. Únicamente limitado por su costo. Así como para diagnosticar las lesiones propias pulmonares por la EPOC.⁵

1.4. TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TEP)

La TEP frecuentemente no es diagnosticada debido a que los signos y síntomas son inespecíficos y como consecuencia los pacientes no reciben tratamiento. La TEP puede simular a un gran número de enfermedades cardiopulmonares, el cuadro clínico varía de acuerdo a la extensión de la obstrucción vascular, al desorden preexistente y a la edad de los pacientes. Es importante señalar que el embolismo pulmonar es potencialmente mortal y en el 30% de los casos el diagnóstico se establece por autopsia. En EUA el embolismo pulmonar causa aproximadamente 50,000 muertes por año.¹²⁻¹³

FACTORES PREDISPONENTES

La morbilidad de la TEP aumenta progresivamente con la edad, con un máximo en la séptima década de la vida. Sin embargo, la disminución de la frecuencia a edades mayores parece se atribuye a la falta de diagnóstico.

En un estudio Quinn y cols ¹⁴ reportaron que en EUA la tasa de muerte en hombres fue de 34% y para mujeres de 25%, mientras otros autores no han encontrado diferencias significativas con respecto al sexo ¹⁹. Los factores de riesgo para TEP (**Tabla I**) no difieren entre hombres y mujeres, excepto por un riesgo aumentado en mujeres expuestas a procedimientos quirúrgicos o bien con el uso de anticonceptivos ó con terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia. La TEP es uno de los principales contribuyentes de muerte materna en el período posparto o periparto. ⁵²

Entre los factores identificados como predisponentes (estudio de 51 pacientes con TEP confirmada), se encuentran los siguientes:¹⁵⁻¹⁶.

Tabla I. Factores de riesgo en Tromboembolia Pulmonar

Factores de riesgo	%
Embolismo pulmonar previo o trombosis de venas profundas	31
Obesidad	29
Inmovilización o viajes prolongados	24
Enfermedad cardiaca preexistente	16
Anticonceptivos orales y puerperio	14
Neoplasias, enfermedades inmunológicas	10
Cirugía reciente o Traumatismos	8

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estudios previos señalan que la disnea y el dolor torácico pleurítico son los síntomas más sugestivos que deberían incrementar la sospecha de TEP, especialmente en presencia de factores predisponentes.

Aunque los signos y síntomas del TEP son variables e inespecíficos, Sasahara y cols²⁴ proponen tres condiciones clínicas:

- a. *Cor pulmonale agudo*: con inicio agudo, caracterizado por disnea, cianosis, falla ventricular derecha y/o hipotensión sistémica.
- b. Presencia de infarto pulmonar con dolor pleurítico agudo, disnea y hemoptisis.

c. Disnea inexplicable con taquicardia o taquipnea.

En cambio, la clasificación hecha por Grosser y cols ¹⁷ distingue cuatro grados de severidad (menor, submasiva, masiva y fulminante).

ESTUDIOS SANGUÍNEOS

Determinación del Dímero-D en plasma.

El Dímero-D (DD) es un producto de degradación de la fibrina, con una concentración plasmática de 229 ± 37 ng/dL. Ha sido estudiado para determinar su uso en el diagnóstico de trombosis venosa profunda y TEP ²². Bounameaux y cols,²⁰⁻²¹ reportaron, que la determinación de DD por el método de ELISA tiene una sensibilidad de 96.8% y especificidad de 45.1% en 908 pacientes con sospecha de TEP (prevalencia de EP de 38%)

GASES ARTERIALES

Los gases arteriales sanguíneos son una herramienta diagnóstica más en la TEP. Son útiles en la evaluación de la hipoxemia, que es un dato constante en las EP. ¹⁹

ESTUDIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS.

La electrocardiografía no es muy sensible o específica para el diagnóstico de TEP. Las alteraciones electrocardiográficas son transitorias y desaparecen rápidamente. Las anomalías son influenciadas no solo por la severidad de la TEP sino por la presencia de otras enfermedades cardiopulmonares. Stein y cols.²⁴ mostraron que la alteración más frecuente, es la inversión de la onda T en la derivación precordial derecha anterior (42%), y la depresión S-T no recíproca

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS.

En la TEP la radiografía de tórax frecuentemente es anormal. En los pacientes estudiados, los signos radiográficos asociados con TEP estuvieron presentes en 57% de los pacientes con TEP submasiva y en 83 % de pacientes con TEP masiva, descenso de la arteria pulmonar. Estas modificaciones e incremento de la arteria pulmonar son consecuencia del aumento de la presión arterial pulmonar, se estableció en el 40% de los pacientes, la elevación del diafragma en 40%, aumento de la sombra cardiaca derecha en 47%, opacidades heterogéneas aumento de la densidad pulmonar en 56%, derrame pleural en 57%, oligohemia hiperlucidez pulmonar también llamada signo de Westermark en 13% de pacientes²⁵

En resumen, los datos documentados para pacientes con TEP son: mayor frecuencia atelectasia o anormalidad del parénquima pulmonar. También podemos documentar los siguientes:

- a. Derrame pleural
- b. Opacidad pleural basal
- c. Elevación diafragmática
- d. Disminución vascular pulmonar
- e. Prominencia de la arteria pulmonar central
- f. Aumento de la sombra cardiaca
- g. Signo de Westermark (oligohemia)

El riesgo es dos veces mayor en los pacientes que presentan estos datos con respecto a los que no los tienen.

PRUEBAS DE PERFUSIÓN PULMONAR

El estudio de perfusión pulmonar es una técnica no invasiva utilizada en el diagnóstico de embolia pulmonar. La introducción de la modalidad de ventilación para identificar anomalías V/Q, así como el desarrollo de nuevas técnicas aumentan la validez diagnóstica, cuando la probabilidad de TEP es alta da una certeza de 96% ¹⁹

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es un método empleado en el diagnóstico de diversas alteraciones cardiovasculares. Esta técnica proporciona datos importantes sobre la morfología y función sistólica del ventrículo derecho, incluyendo la estimación de la presión en la arteria pulmonar ²⁶. Permite visualizar trombos en las cavidades cardiacas o en la arteria pulmonar, y permite detectar o excluir otras alteraciones cardiovasculares incluyendo disección de la aorta, infarto del ventrículo derecho o derrame pericárdico ²⁷

Estudios realizados por Kassper y cols ²⁸ sobre ecocardiografía en embolismo pulmonar documentaron lo siguiente:

- a. Trombos en corazón derecho o arteria pulmonar
- b. Dilatación del ventrículo derecho RVEDD > 27 mm
- c. Hipocinesia del ventrículo derecho
- d. Posición septal anormal y movilización sistólica paroxística
- e. Reducción del tamaño del ventrículo izquierdo LEVDD < 36 mm
- f. Reducción del ventrículo derecho / diámetro del radio del ventrículo derecho
- g. Dilatación de la arteria pulmonar (RPA 11.4 mm / m²)
- h. Incremento del pico de velocidad de la regurgitación tricuspídea (2.7 a 3.5 m/s)
- i. Dilatación de la Vena Cava Inferior.

Desde la introducción de la ecocardiografía transesofágica (TEE), es mayor la capacidad de visualización directa de coágulos en la arteria pulmonar. La TEE en pacientes con TEP tiene una sensibilidad del 97%, especificidad de 89% con un valor predictivo positivo del 91% y un valor predictivo negativo de 95% ²⁹

Wittlich y cols ³⁰ describieron dos tipos de estructuras en la arteria pulmonar, en pacientes que sufrieron el primer evento de TEP. La TEE demostró la presencia de estructuras flotantes en el 86% de los sujetos con TEP, pero en pacientes con hipertensión pulmonar crónica se observaron estructuras fijas adheridas (50%)

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA HELICOIDAL

Esta nueva modalidad de TC permite un alto volumen (mayor de 140 ml) de material de contraste inyectado con un alto flujo (3 a 6 ml/s) en un corto periodo de tiempo y así aumentar el medio de contraste vascular comparado con un TC convencional. El procedimiento toma menos de 5 minutos con el paciente en inspiración profunda por unos 20 segundos. Tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 96% ²⁹

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

Actualmente, la angiografía pulmonar es el “estándar de oro” en el diagnóstico de TEP y obligatorio antes de la terapia trombolítica o embolectomía. ^{19,25}

Una evaluación de 1,111 pacientes del estudio PIOPED por Stein y cols ³¹ mostró que el 35% de los pacientes tenían un angiograma positivo, 61% un angiograma negativo, y 3% sin diagnóstico. La tasa de mortalidad fue de 0.5% y complicaciones menores en el 5%. Dentro de estas últimas Mills y cols ²⁵ identificó la perforación cardiaca 1%, arritmias 1%, paro cardiaco tratado posteriormente 0.4%, daño al miocardio 0.4% y reacción al medio de contraste 0.3 %.

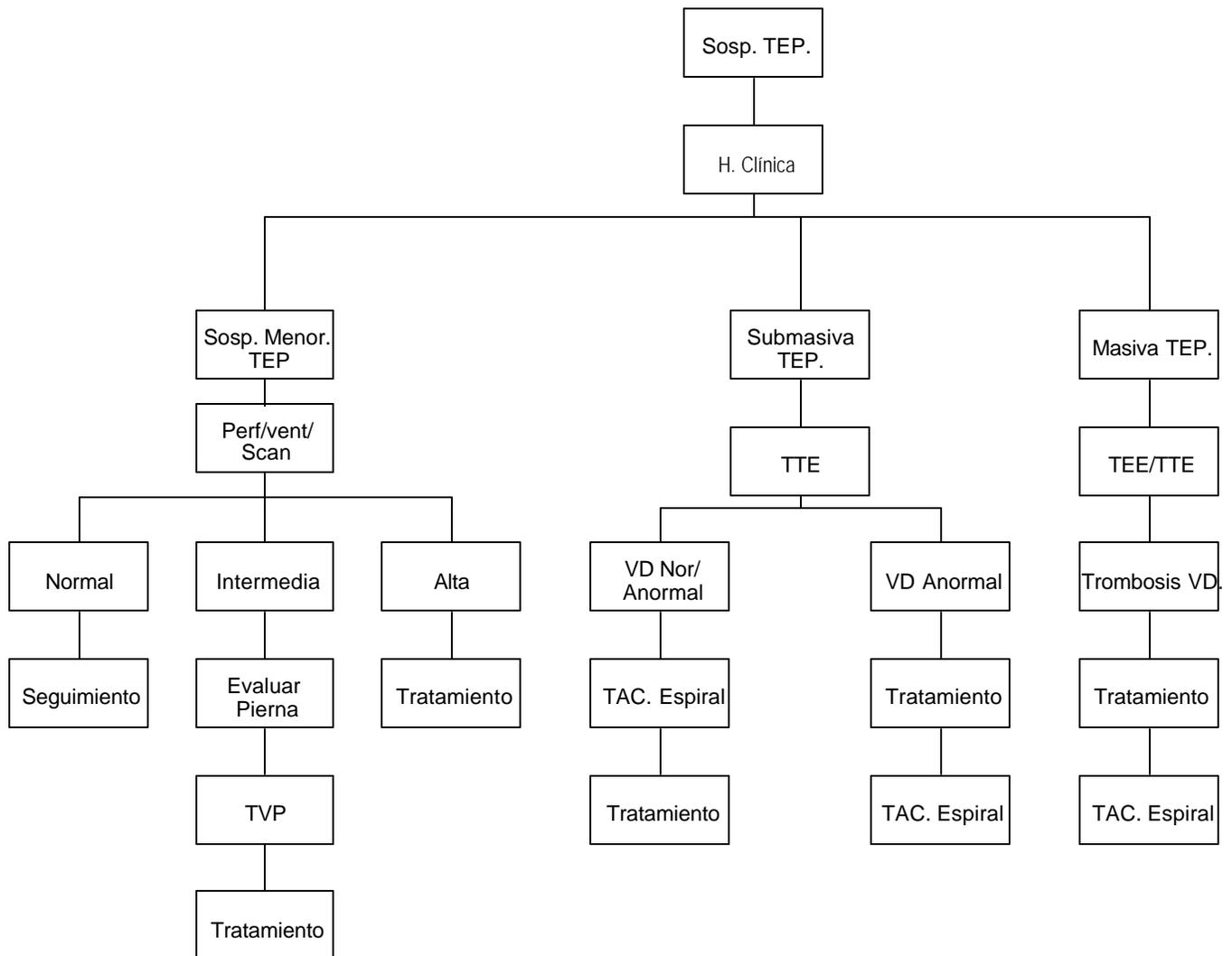
EVALUACIÓN DE TROMBOSIS VENOSAS ASOCIADAS

La relación de trombosis venosa profunda (TVP) y TEP provee un diagnóstico adicional en pacientes con sospecha de TEP. Estudios postmortem han revelado la presencia de trombosis en el área de la vena cava en aproximadamente 43% de los pacientes con EP ³². Por lo tanto, una alternativa común para el diagnóstico de TEP es intentar establecer el diagnóstico de TVP.

En el estudio PIOPED ³¹ solo el 11% de los pacientes con TEP mostró datos clínicos sugestivos de TVP. El uso adicional de pletismografía por impedancia o la venografía, mostró la presencia de TVP en el 57% y 80% de los pacientes respectivamente.

1.6. ALGORITMO DE ESTUDIOS DE PACIENTES CON TEP

Diagnostico no invasivo de embolismo pulmonar



1.7. TROMBOFILIA

El término TROMBOFILIA (1937) fue empleado por Nygaard y Brown ³³ para designar una entidad clínica caracterizada por trombosis arterial o venosa, en varias regiones corporales, con tendencia a la recurrencia, no asociado a otra enfermedad o a factores predisponentes, sin lesiones en vasos y asociado a hipercoagulabilidad.

Moolten y cols. (1949) ³⁴ describieron varios casos de trombofilia en los que encontraron hiperadhesividad plaquetaria. A partir de la década de los 70 se reportó que existen defectos genéticos que se manifiestan como insuficiencia en la síntesis o en la función de las proteínas reguladoras, con tendencia a la trombosis.

Todo lo anterior se conoce actualmente como trombofilia primaria o hereditaria, en la cual están afectados los sistemas de regulación antitrombótica de la hemostasia como: Antitrombina III, la Proteína C (PC), la proteína S (PS) y la Resistencia a la Proteína C activada (RPCa)^{33,41,42,43}.

La Antitrombina III inhibe a los factores de la coagulación, IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa, mientras que el sistema PC y PS inhibe a los factores de la coagulación Va y VIIIa. La deficiencia de alguno de estos sistemas explica la mayoría de los casos de trombofilia primaria.

La alteración genética en la trombofilia primaria puede presentarse a través de dos vías:

- a. La disminución en la síntesis de alguna de las proteínas antitrombóticas, que se manifiesta por una concentración plasmática menor y la consiguiente disminución en la capacidad para inhibir la coagulación.
- b. Una función deficiente de los factores de coagulación debido a alteraciones en la secuencia de aminoácidos de la molécula³⁶

Las causas de trombofilia hereditaria reconocidas son:

- a. Resistencia de la proteína C activada (RPCa)
- b. Deficiencia de la Antitrobina III, PC, PS, trombomodulina, disfibrinogenemia
- c. Deficiencia de plasminógeno, Cofactor II de la Heparina, activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno.

La manifestación clínica de la trombosis primaria requiere que el defecto hereditario actúe con otros factores desencadenantes. Como ejemplo se puede citar la presencia de RPCa y deficiencia de PC ó adquiridos (anticonceptivos orales, cirugía, obesidad, reposo en cama, traumatismos, embarazo) para desencadenar fenómenos trombóticos.

En los individuos con trombosis, las anomalías más comunes son: la RPCa (20 a 50%); la deficiencia de PC (4%); la deficiencia de PS (4%) y la deficiencia de AT-III (5%). En cambio, la disfibrinogenemia ocurre en menos de 1%. Como causa de RPCa primaria solo se ha encontrado una mutación del factor V (mutación de *Leiden*: Arg₅₀₆/Gln)

La prevalencia de deficiencias de proteína C y S parece ser mayor en países latinoamericanos, donde se han reportado casos de trombosis venosa y arterial. Pero no se han documentado casos de factor de *Leiden*, por lo que se requiere de estudios adicionales para determinar su presencia.³⁵

ASPECTOS CLINICOS

El estado trombófilico puede dividirse en congénito y adquirido.³⁷ La mayoría de los pacientes presentan ambos estados; por ejemplo, la combinación de (deficiencia de PC y RPCa, con obesidad, cirugía, o bien un defecto único como la deficiencia de antitrombina III). El estado trombófilico adquirido se debe a múltiples factores y difiere entre los pacientes, estando asociado a cirugía y fármacos inhibidores de la fibrinólisis.³⁹

Las características de los estados trombófilicos se inician en edades tempranas y son recurrentes existen en otros miembros de la familia con localizaciones poco usuales de las trombosis, así como resistencia a los anticoagulantes en algunos

pacientes. La edad de los pacientes es alrededor de los 25 años de edad y las recurrencias van en aumento conforme aumenta la edad en el paciente.³⁸

A finales del siglo XIX, Virchow³³ describió la tríada que aun se encuentra vigente, respecto a la trombofilia que es *lesión vascular, estásis venosa y modificaciones de los componentes sanguíneos*. Los cuales explican la mayoría de los eventos de trombosis.

TROMBOFILIA CONGÉNITA.

La trombofilia congénita es una condición clínica donde existe marcada tendencia para la formación de coágulos, debido a deficiencia en la síntesis de proteínas o en la función de los anticoagulantes naturales (**Tabla II**).

TABLA II. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA TROMBOFILIA CONGÉNITA.
Deficiencia de Antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de Proteína S
Resistencia de proteína C activada
Deficiencia del cofactor II de la heparina
Deficiencia del plasminógeno
Deficiencia del factor XII
Homocistinuria
Mutación del alelo A ₂₀₁₀ del gen de Protrombina
Defectos combinados (PC + RPCa) AT-III + PS
Aumento de la Glucoproteína Rica en Histidina (HRG)

Las deficiencias de proteína C, S, AT-III y la RPCa son alteraciones que se heredan de manera autosómica dominante. El riesgo de trombosis aumenta con la edad, siendo menos frecuente en personas menores de 25 años. Por arriba de los 50 años de edad el riesgo de trombosis varía de 50 a 70%, asociado a traumatismos, cirugía e ingesta continua de anticonceptivos (**Tabla III**). El cuadro clínico que presentan los pacientes es un estado trombotico espontáneo de venas superficiales o profundas, con o sin tromboembolia pulmonar, trombosis arterial ^{40,41}

TABLA III. Factores predisponentes asociados a la adquisición de trombofilia.

1. Cirugía	12. Panarteritis nodosa
2. Obesidad	13. Traumatismos
3. Diabetes	14. Atero-arteriosclerosis
4. Hipercoorticismo	15. Síndrome de hiperviscosidad
5. Terapia con Anticonceptivos	16. Anemia de células falciformes
6. Antifibrinolíticos	17. Macroglobulinemia
7. Esteroides	18. Sepsis
8. Inmovilización	19. Nutrición parenteral
9. Falla cardiaca ICC	20. Síndrome Nefrótico
10. Anticuerpos antifosfolípidos	21. Transplante de órganos
11. Vasculitis	22. Transplante valvular

1.8. DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III.

La AT-III es un anticoagulante natural de la familia de las proteínas de serina descrita en 1965 por Egenber. Se hereda en forma autosómica dominante afectando por igual a ambos sexos. Es una glucoproteína de una cadena polipeptídica codificada en el cromosoma 1 tiene 432 aminoácidos un PM 58 KDa. Se sintetizada en hígado y tiene una vida media de 3 días. Se reconocen dos tipos de deficiencia en AT III:

- a. **Tipo 1.** - Disminución en su actividad funcional y antigénica, con una frecuencia de 1/5000 habitantes. Caracterizado por la disminución en la actividad funcional y antigénica normal, se pueden documentar alteraciones en el sitio activo al sitio de unión con la heparina o defectos funcionales múltiples. Se han descrito 39 mutaciones distintas; 9 deleciones parciales y completas.
- b. **Tipo 2.-** Se han descrito 31 mutaciones, 11 en el sitio activo, 11 en el sitio de unión con la heparina y 9 defectos funcionales múltiples.³⁶

La mayoría de los pacientes que presenta trombosis, son mayores de 40 años (40%) y el resto expresan un factor de riesgo mayor. Además, en aquellos pacientes que llegan a tener más de un evento de trombosis, la probabilidad de tromboembolia pulmonar también es mayor. **Figura 2.**

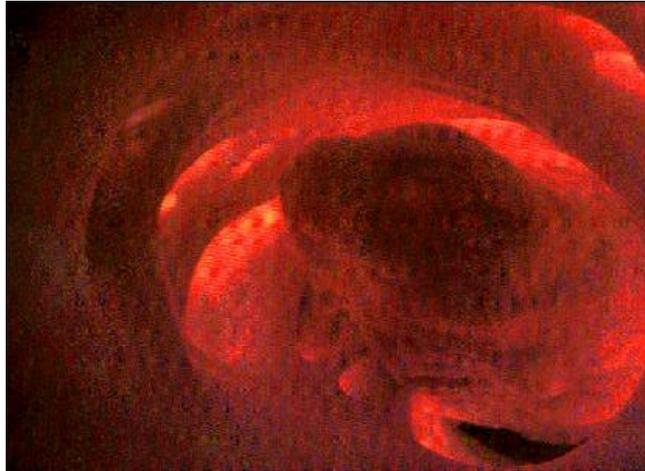


Figura 2 Microfotografía de un coagulo constituido en aurícula derecha de un paciente con hipertensión arterial pulmonar.

De manera adquirida, su actividad disminuye en procesos tales como septicemia, hepatopatía, síndrome nefrótico, SIRPA, coagulación intravascular diseminada, síndrome nefrótico, tratamiento con L-aspariginasa, anticonceptivos y heparina. **Tabla IV.**

TABLA IV. EVALUACION FUNCIONAL DE LA ANTITROMBINA-III

<p>Actividad progresiva y / o total de la antitrombina (anti IIa y / o Anti Xa)</p> <p>Residual IIa y / o actividad de Xa con plasma desfibrinado e incubando</p> <p>Trombina</p> <p>Actividad del cofactor de la heparina</p> <p> a.- Anti-IIa cromogénico</p> <p> b.- Anti-Xa cromogénico</p> <p>Niveles de antitrombina antigénica</p> <p> a.- Electroinmunoensayo</p> <p> b.- Inmunodifusión radial</p> <p> c.- ELISA</p> <p>Movilidad Immunolectroforética</p> <p>Con Heparina y sin Heparina</p> <p>Afinidad a la Heparina</p> <p>Columna de Sefarosa –heparina</p> <p>Análisis por Biología Molecular</p>

1.9. DEFICIENCIA DE PROTEINA C.

Es una glucoproteína de 62 KDa que se codifica en el cromosoma 2 y se sintetiza en hígado. La PC se carboxila en presencia de vitamina K y su actividad funcional es de 60-120 % con una concentración de 65 nM. La PC activada se forma por el efecto de la trombina en unión con la trombomodulina. Su principal función es inhibir a los factores Va y VIIIa, además inhibe la

actividad procoagulante de las plaquetas e incrementa la actividad fibrinolítica al inhibir al inhibidor de plasminógeno tisular (t-PA).

Se han identificado dos tipos de defectos en PC:

- a. **Tipo I.**-deficiencia funcional y antigénica
- b. **Tipo II.**- Se documenta una molécula anormal.

Para los defectos de la molécula de PC se han descrito aproximadamente 160 mutaciones diferentes (**Tabla V**).

Desde el punto de vista clínico, se presenta trombosis en más de 75 % de los pacientes con deficiencias, esto puede ocurrir desde la juventud hasta los 50 años y se presenta con trombosis de venas profundas, tromboembolia pulmonar, trombosis mesentérica, trombosis en sistema nervioso central ⁴². Se ha identificado una presentación en el nacimiento conocida como púrpura fulminante, que es la forma homocigoto.

TABLA V. ESTUDIOS COMPLETOS DE LA EVALUACION DEL DEFECTO DE LA PROTEINA C

1. Proteína antigénica
 - a.- Electroinmunoensayo
 - b.- ELISA
2. Actividad de la Proteína C
3. Coagulométrico
4. Cromogénico
 - a.- activación de la proteína
 - b.- activación de trombina

1.10. DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S.

Es una glucoproteína de 70 KDa, codificada en el cromosoma 3 y se sintetiza en hígado, células endoteliales y megacariocitos. Para su síntesis, se requiere de vitamina K. La proteína funciona como cofactor de la PC, y en la inactivación de los factores Va y VIIIa. Se encuentra en forma libre en 40% y unida a la proteína C₄b en 60%, siendo la forma libre la única activa. Schwartz y cols describieron en 1994, como un defecto hereditario autosómico recesivo. Se han descrito 3 defectos:

Tipo I.- una deficiencia antigénica y funcional.

Tipo II.- antigénica normal pero la actividad reducida

Tipo III.- antigénica y funcional disminuida pero con niveles normales.

Clínicamente se manifiesta por trombosis en pacientes jóvenes, con una edad promedio de 25 años pero se puede presentar desde los 15 a los 70 años de edad. Las trombosis más frecuentes son las de SNC de forma abrupta y regularmente con un factor de riesgo asociado. La forma adquirida es frecuente con el uso de anticonceptivos, embarazo CID, tratamiento con L-asparaginasa, tabaquismo y algunos tipos de cánceres. La incidencia anual de tromboembolismo venoso de la deficiencia de Proteína S es de 14 a 16%.⁴³

1.11. RESISTENCIA A LA PROTEINA C ACTIVADA (RPCa)

Es el defecto autosómico dominante más frecuente con 40 a 50% de los casos de trombosis. Se debe a un defecto en el gen que codifica para el factor V.

Dahlbak⁴¹ describió que esta nueva alteración molecular ocurrió al estar efectuando ensayos con PC activada (PCa) en plasmas de pacientes con trombofilia no explicables notó que era incapaz de prolongar *in Vitro* el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), (*su plasma era resistente a la proteína activada, por lo que introdujo el termino de RPCa*). Griffin y Mann⁴² identificaron que el fragmento de inactivación de la proteína C ocurre en los residuos Arg₅₀₅ y Arg₃₀₆.

En 1994, Bertina y cols ⁴⁴ en Leiden Holanda, describieron que la mutación puntual que causa la sustitución del aminoácido de Arginina por Glicina en el residuo 506, se localiza en el exon 10 del gen del factor V. Esta mutación, llamada mutación de *Leiden* del FV (R-506-Q), produce la resistencia a la RPCa y ocurre en 15% de la población general, hasta 40% según el origen étnico de los casos de trombofilia.

La identificación de la mutación de FV, se realiza por reacción en cadena de polimerasa (PCR). La anomalía detectada en la prueba *in vitro*, es el alargamiento de TPTA en presencia de PCa y corresponde al fenotipo de RPCa. Clínicamente el paciente se expresa con trombofilia, la cual aumenta su efecto cuando existen otros factores de riesgo como embarazo, anticonceptivos orales, traumatismos u otras deficiencias de proteínas, por lo que la trombofilia continua siendo multifactorial y un reto para los clínicos.

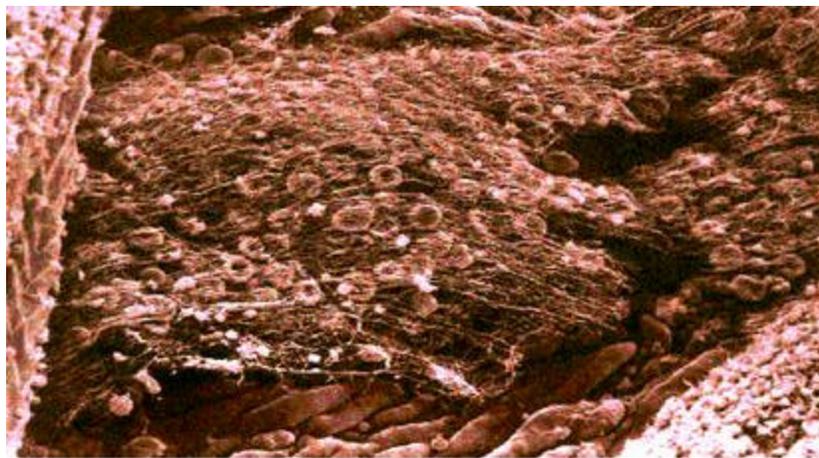


Figura 3. Microscopia de barrido de una biopsia de pulmón donde se observa la organización reciente de un coágulo con mallas de fibrina

1.12. TROMBOFILIAS MENOS FRECUENTES

DISFIBRINOGENEMIA

Se han reportado más de 250 casos de disfibrinogenemia en la literatura mundial, de los cuales 20 casos, se han relacionado con trombosis y más de 60 % son sintomáticos, Beck ⁴⁵ en 1965 describió un caso asociado a trombófilia. El fibrinógeno de Baltimore dentro de los mecanismos descritos se presenta como una unión anormal entre la trombina y la fibrina, aumentando los niveles de trombina y la incapacidad de la fibrina de ejercer un estímulo adecuado para el activador tisular de plasminógeno, que ocasiona hipofibrinólisis. Se han relacionado un poco más de 35 variantes moleculares del fibrinógeno.

DEFICIENCIA DEL FACTOR XII

En 1955 se describe por Ratnoff ⁴¹ que la asociación entre la trombosis venosa y tromboembolia pulmonar (TEP), se pueden asociar con infarto agudo del miocardio. La deficiencia de este factor produce una hipofibrinólisis, sin afectar la formación del coagulo. Lo incomprensible de esto, es que la deficiencia de este factor produce una prolongación del TPTA, ya que hay que recordar que este factor activa a los cininógenos, calicreinas, así como al plasminógeno. Clínicamente los pacientes con esta deficiencia presentan trombosis.

MUTACION 20210 DEL ALELO DE LA PROTROMBINA.

Recientemente descrita, esta mutación se relaciona con un aumento de protrombina plasmática, así como con una función acelerada de la vía común demostrada por Poort en 1996 ⁴⁴ donde los pacientes expresan niveles altos de protrombina con una mutación en el alelo A de la protrombina. Clínicamente los pacientes se presentan con una trombosis y la prevalencia del defecto se presenta en un 7.1% con trombosis en 1.8 % de la población en general.

DEFICIENCIA DE PLASMINOGENO

El plasminógeno es una glucoproteína de 92,000 Daltons, que contiene 790 aminoácidos, circula en plasma en forma inactiva como plasminógeno y la forma activa es plasmina se genera mediante una ruptura de enlace en la unión Arg-₅₆₀-Val. Se han reportado varios casos de trombosis en pacientes con hipoplasminogenemia, o con alteraciones estructurales en la molécula. La deficiencia se han clasificado en dos tipos.

Tipo 1. -Hay deficiencia en la síntesis manifestada por una reducción antigénica y funcional.

Tipo 2. - Alteraciones estructurales con disminución en la actividad funcional.

HOMOCISTINURIA.

La homocistinuria es padecimiento autosómico recesivo que inicia en la niñez con el daño en los vasos sanguíneos homocistinuria y trombosis. Las enzimas afectadas son; cistationina α -sintetasa, 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa y metilentetrahidrofolato, homocisteína metil-transferasa. La homocisteína es un derivado metabólico del aminoácido metionina. Por lo cual las dietas que contienen abundante metionina requieren niveles suficientes de folatos, cobalamina y piridoxina para prevenir la hiperhomocistinemia.

DEFICIENCIA DE TROMBOMODULINA.

Es una proteína transmembranal que se sintetiza en el endotelio vascular, su función es la de receptor de la trombina y cofactor en la activación de la proteína C. Algunos estudios involucran a la trombomodulina como factor de riesgo trombótico.

TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS

La mayoría de los casos ocurren por arriba de los 50 años, asociada a factores de riesgo como insuficiencia cardíaca obesidad, traumatismos, cáncer,

inmovilización prolongada, anticonceptivos, cirugía, edad y trombosis primaria (Tabla II).⁴⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombosis es la causa de muerte más común en los EUA, con cerca de 2 millones de individuos que mueren de trombosis arterial o venosa cada año. La tasa intra-hospitalaria de enfermedad tromboembólica en el IMSS en el periodo de 1985 a 1994 ocupó la tercera causa de muerte con una tasa de 1.9 por 10,000²³. En cesáreas es 25% más frecuente que en el parto vaginal. El 7% de las gestantes con historia de enfermedad tromboembólica (ETE) previa hace un nuevo evento. La hipertensión arterial gestacional, diabetes *mellitus* e infecciones aumentan la posibilidad de trombosis⁴⁸. En un estudio realizado en la ciudad de Guadalajara⁴⁹ en 100 embarazadas en el último trimestre y que cursaban con algunos factores de riesgo como hipertensión diabetes, obesidad, infección, cesárea, o antecedente de ETE se cuantificó el fragmento 1+2 de protrombina y el dímero D. Se confirmó la utilidad del fragmento 1+2 de protrombina, en el diagnóstico de la hipercoagulabilidad, pero no-utilidad pronostica. El dímero D pareció tener valor predictivo de ETE, ya que en 18 pacientes con valores con niveles mayores de 2,000 ng/ml, seis cursaron con tromboflebitis o con anormalidades sugestivas de consumo. En cambio 65 mujeres con dímeros negativos o menores de 1,000 ninguna presentó ETE.

Además, en mujeres jóvenes el síndrome de antifosfolipidos es una causa frecuente de enfermedad tromboembólica.⁴⁷

La heparina de bajo peso molecular es la indicada en el tratamiento de los eventos trombóticos.⁴⁶

La frecuencia anual del embolismo pulmonar en EE.UU. varía de 600,000 a 630,000. De este grupo, 67,000 (11%) mueren dentro de la primera hora de presentarse el evento, antes del diagnóstico y 563,000 (89%) sobreviven al evento por más de una hora teniendo suficiente oportunidad del diagnóstico y tratamiento. Dentro del grupo de sobrevivientes, en 400,000 pacientes (71%) no se efectúa el diagnóstico, por lo que eventualmente mueren aproximadamente 120,000 pacientes (30%) con TEP no tratadas. Sin embargo en los 163,000 sobrevivientes en que se realiza el diagnóstico y se instala una terapia adecuada, el 92 % sobreviven con una mortalidad del 8%. Con estos resultados se demuestra que el manejo apropiado y rápido de la embolia pulmonar mejora la sobrevida.⁵⁰

Cabe mencionar también que aproximadamente 1.5 millones por año de individuos con Trombosis coronaria tendrán un infarto agudo de miocardio. De estos 50% serán fatales. Además de que existen 750,000 muertes por enfermedad arterial coronaria cada año, lo cual constituye un problema de salud publica mundial. La enfermedad vascular cerebral ocurre en 150,000 individuos

cada año en USA, de estos mas del 65 % mueren o sufren lesiones permanentes incapacitantes. ¹³

La frecuencia de eventos trombóticos aumenta en la obesidad con un sobrepeso de más del 20%, en cáncer de pulmón, páncreas, riñón. La producción de sustancias como histonas, catepsinas y proteasas, producidas por las células neoplásicas, pueden activar la formación de trombina. **TABLA VI**

TABLA VI. PRINCIPALES TIPOS DE ESTUDIOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTADOS HIPERCOAGULABLES

- 1) TPTA,TT, TP.
- 2) Anticoagulante lúpico
- 3) P. Neutralización con fosfolípidos
- 4) Anticuerpos anticardiolípidos
- 5) Determinación de Antitrombina III
- 6) Aumento de la Resistencia de la Proteína C activada
- 7) Fibrinólisis : t-PA PAI-1
- 8) Factor XII
- 9) Proteína C: antigénica y funcional
- 10) Proteína S: antigénica y funcional
- 11) Hiperhomocistinemia
- 12) Aumento de los niveles procoagulantes (II, VII y VIII)
- 13) Incremento o hiperactividad de plaquetas
- 14) Hiperviscosidad sanguínea
- 15) Cofactor II de heparina
- 16) B₂ glucoproteína
- 17) Inhibidor del factor tisular Lp(a)
- 18) Mutación de Leiden
- 19) Mutación 20210 del gen de la Protrombina
- 20) Nuevas mutaciones

Medicamentos: Los anticonceptivos orales, disminuyen la concentración de antitrombina III además se han asociado con un incremento en las trombosis

pudiendo tener un efecto sobre la adhesividad plaquetaria, sobre las lipoproteínas plasmáticas, triglicéridos y colesterol.

Los episodios tromboembólicos se han reportado en 25% de los pacientes con síndrome de Bechet, una enfermedad sistémica, caracterizadas por úlceras genitales y orales. La diabetes mellitus esta asociada con un 20% de embolia pulmonar. Otras enfermedades crónicas como la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) esta relacionada con tromboembolia pulmonar (TEP). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en pacientes con EPOC Y TEP se documentó en una cohorte de 24 pacientes una incidencia de deficiencia de proteína C mayor que otras proteínas.⁵¹

DIAGNOSTICO.

La Trombosis es una condición que afecta la pared de los vasos sanguíneos y en consecuencia fluidez de la sangre, por lo que es necesario realizar una evaluación completa del estado de los vasos sanguíneos, función cardiaca y un estudio completo de coagulación sanguínea.

Para su estudio, inicialmente se emplea el uso de pruebas de escrutinio: Tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, determinación de fibrinógeno, citometría hemática completa y tiempo de hemorragia.

Los estudios en el diagnóstico de los estados hipercoagulables se deben incluir, la determinación del dímero D, Fragmento 1+2 de Protrombina, complejo trombina- antitrombina, la determinación del dímero han constituido una de las pruebas básicas en pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar.

(Tabla IV y VII)

TABLA VII. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD
1) Fibrinopéptido A
2) Dímero- D
3) Complejo Plasmina-Antiplasmina
4) Complejo Trombina –Antitrombina
5) Fragmento 1+2 de la Protrombina

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se tiene un gran interés por el estudio de las trombofilias ya que hasta el momento no contamos con estudios sobre los factores etiológicos que causan trombosis. Así mismo desconocemos el tipo de trombofilias que predomina, ya sean primarias (debidas a deficiencias de factores anticoagulantes como la proteína C, proteína S, antitrombina III o bien la resistencia de la proteína C activada) o secundarias: (cuando se originan a través de procesos inflamatorios venosos crónicos como la tromboflebitis, flebotrombosis, obesidad o traumatismos).

Así mismo y dado que la trombosis es un problema de salud grave frecuentemente mortal y que el INER es un hospital de concentración nacional de pacientes con enfermedades pleuro-pulmonares, hizo necesario llevar a cabo estudios sobre la trombofilia, los cuales permitirán conocer esta patología.

3. HIPÓTESIS

Los pacientes con EPOC y TEP tienen disminución de los factores anticoagulantes Proteína C, Proteína S, AT-III y la Resistencia a la Proteína C activada.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

Se estudiaron 43 pacientes con EPOC / TEP y 40 pacientes con EPOC / sin TEP. Para determinar la concentración de la proteína C, su cofactor proteína S, antitrombina III y la resistencia a la proteína C activada.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la concentración de la proteína C en pacientes con EPOC/TEP y los controles con EPOC sin TEP.
- Determinar la concentración de la proteína S en pacientes con EPOC/TEP y los controles con EPOC sin TEP.
- Determinar la concentración de antitrombina III en pacientes con EPOC/TEP y los controles con EPOC sin TEP.
- Determinar la presencia de resistencia a la proteína C activada en pacientes con EPOC/TEP y los controles con EPOC sin TEP.
- Analizar cuáles factores están alterados en los pacientes con EPOC/TEP, con respecto a los controles con EPOC sin TEP

5. MATERIAL Y METODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio transversal, prospectivo y comparativo donde se estudiaron paciente con el diagnóstico de EPOC y TEP y pacientes con EPOC sin TEP que de acuerdo a los criterios de la *Sociedad Americana de Tórax*, se encontraban estables durante los dos últimos meses de haber acudido a la consulta externa, a la clínica de anticoagulante o la clínica de EPOC del INER.

5.2. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 43 pacientes con EPOC / TEP y 40 pacientes con EPOC / sin TEP. Los pacientes fueron seleccionados de la clínica de EPOC y de la clínica de anticoagulación. La selección fue realizada al azar tomando a los pacientes de la consulta externa en días alternos semanales, las semanas pares del año de los meses de estudio. A todos los pacientes seleccionados se les citó a toma de muestra de sangre.

5.3. CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mayores de 18 años

Ambos sexos

Con EPOC y TEP y controles con EPOC sin TEP con los criterios de la ATS.

Estable en los dos últimos meses

Consentimiento informado por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Insuficiencia hepática

Cáncer pulmonar

Infección durante el período de estudios

Tabaquismo positivo durante el estudio (más de 2 cigarrillos por día)

No acepten el período de lavado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Para este tipo de ensayo, únicamente se realizó un estudio al paciente, por lo que no se incluyó este criterio.

5.4. VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

-Proteína C, Proteína S, Antitrombina III, Resistencia a la proteína C activada

Cualitativa, continua con escalas por intervalo

Es manipulada o controlada por el investigador

VARIABLE DEPENDIENTE:

-EPOC y TEP

Observacional con una escala nominal

También llamada variable de respuesta o el efecto de la variable independiente es una medida con un valor determinado, es la conducta o resultado que se va a predecir en la investigación.

5.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se define como el número de sujetos o de pacientes que se deberán reclutar en un estudio clínico. Debiéndose considerar en todos los estudios clínicos, los dos tipos de errores que se pueden encontrar. Esto es, si el estudio encuentra una diferencia en las concentraciones de proteínas cuando de hecho no las hay entonces se produce un error tipo I (alfa), los resultados en este estudio son

falsamente positivos. Si el estudio no encuentra una diferencia en las proteínas estudiadas cuando en realidad si la hay, se dice que se ha incurrido en un error tipo II (beta). En estas circunstancias los resultados del estudio son falsamente negativos.

Por lo común el nivel alfa se especifica comúnmente como 0.05 que significa que el investigador está dispuesto a aceptar un riesgo de 5% de cometer un error tipo I. (concluir falsamente que los grupos difieren cuando en realidad no es así.).

Además, el investigador debe de especificar de antemano el nivel beta o riesgo de cometer un error tipo II con frecuencia 0.20 se considera un nivel adecuado para beta. En otras palabras permite una casualidad de 1 a 5, de ignorar una diferencia verdadera entre los grupos.

La fórmula utilizada para este estudio fue PARA COMPARACIÓN DE 2 PROPORCIONES.

$$N = \frac{P_1(100-P_1) + P_2(100-P_2) \times f(a \beta)}{(P_2-P_1)^2}$$

R = 37 sujetos por grupo

5.6. DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIOS

Las muestras de sangre (5 ml) fueron colectadas en tubos *vacutainer* con anticoagulantes en relación 1:9, con él pacientes en ayunas sin tratamiento con Acenocumadina o Warfarina. Las muestras que no se procesaron el mismo día, los sueros se congelaron a -30° C en congeladores del banco de sangre.

Los métodos de cuantificación de los factores trombófilicos fueron estudiados por estratos cromogénico y coagulométricos comparativos con las determinaciones internacionales.

La concentración de antitrombina III se midió usando un equipo STACHROM AT-III (3) (*“level in plasma by the synthetic chromogenic Substrate method”*) DIAGNOSTICA STAGO FRANCE. La determinación de proteína C se realizó con equipo de STACLOT PROTEIN C (*“activity determination of functional protein C based on the of activated partial clotting assay of protein C thromboplastim time”* [TPTA]) DIAGNOSTICA STAGO FRANCE. La proteína S se estudió por STACLOT PROTEIN S (*“Clotting assay of protein S quantitative determination of functional protein S based on the Inhibition of factor Va”* DIAGNOSTICA STAGO FRANCE).

A los pacientes incluidos se les realizaron estudios de hemostasia completos.

- a) Tiempo de Protrombina**
- b) Tiempo parcial de tromboplastina activada**
- c) Determinación de fibrinógeno**
- d) Determinación de proteína C**
- e) Proteína S y Antitrombina III**
- f) Resistencia a la proteína C activada**
- g) Plasminógeno.**

Puesto que las trombosis en una condición que involucra la pared de los vasos sanguíneos, fluidez de la sangre, por lo que se les realizó una evaluación completa del estado de los vasos sanguíneos pruebas de fragilidad capilar, prueba de Rumpel Leede y pruebas de oximetría capilar.

6. RESULTADOS

Se estudiaron 83 pacientes, 43 con EPOC y TEP y un grupo comparativo de 40 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva Crónica pero sin tromboembolia pulmonar (control EPOC sin TEP).

La edad varió de 29 años hasta los 90 años de edad en la serie estudiada. **TABLA No. VIII**

Intervalo de edad	EPOC/TEP	EPOC
20-30	7	0
31-40	4	0
41-50	8	0
51-60	9	7
61-70	9	13
71-80	5	16
80-90	1	4
Total	43	40

Tabla No. VIII. Representa a los 83 pacientes por grupos de edad donde se observa un claro predominio de EPOC en pacientes de la quinta y séptima década de la vida

En esta serie de estudio, la distribución de pacientes y grupo control mostró una distribución normal, con un máximo de edad en el grupo control de 70-80 años, mientras que en los pacientes el mayor numero de ellos se presentó entre los 51-70 años. **Figura 4.**

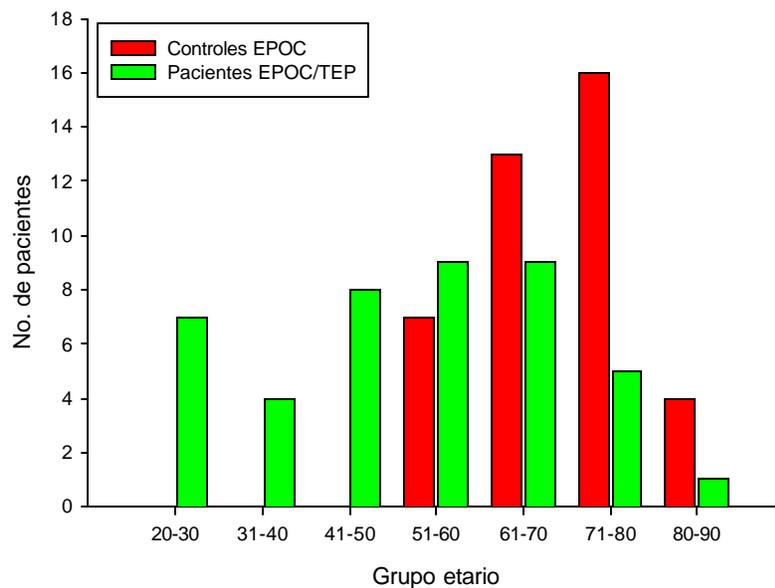


Figura. 4. Se presentan la distribución por grupo etario de pacientes y grupo control. Se hace evidente que en el grupo con EPOC/ TEP se presentaron mas jóvenes (tercera década de la vida), mientras que los pacientes con EPOC el mayor numero se encontró entre quinta y séptima década de la vida.

A los 83 pacientes, se les realizaron estudios coagulométricos y cromogénicos de proteína C, Proteína S, Antirombina III, Resistencia a la Proteína C activada, así como los estudios de coagulación de Tiempo de Protrombina, Tiempo Trombina y Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada. Los resultados obtenidos de estas pruebas pueden ser observados en la **Tabla IX.**

RESULTADOS DE LOS DOS GRUPOS ESTUDIADOS

	N	Promedio	Desv Estand.	Error Estand.	Intervalo	Max	Min	Mediana
Ctl-Prot C	40	117	21	3	70	150	80	112
PROT-C	43	91	34	5	122	139	17	97
Ctl-Prot S	40	115	26	4	133	200	67	111
PROT-S	43	83	24	4	100	121	21	89
Ctl-AT III	40	97	13	2	57	135	78	97
AT-III	43	94	8	1	35	117	82	95
Ctl-RPCA	40	161	18	3	71	190	119	165
APC-R	43	165	24	4	128	256	128	166
Ctl-TP	40	13	1	0	4	16	11	13
T.PROT	43	1	0	0	2	2	1	1
Ctl-TPTA	40	35	4	0	21	49	28	35
TPTA	43	38	4	0	26	54	28	40

Tabla No. IX. Se presentan los valores obtenidos de los factores de coagulación realizados en los dos grupos estudiados. Ctls. Valores de pacientes con EPOC sin TEP.

A partir de los datos anteriores se realizó un análisis comparativo de las medidas de tendencia central entre el grupo control y los pacientes con EPOC / TEP. Los resultados pueden ser observados en la **Figura 5 y 6.**

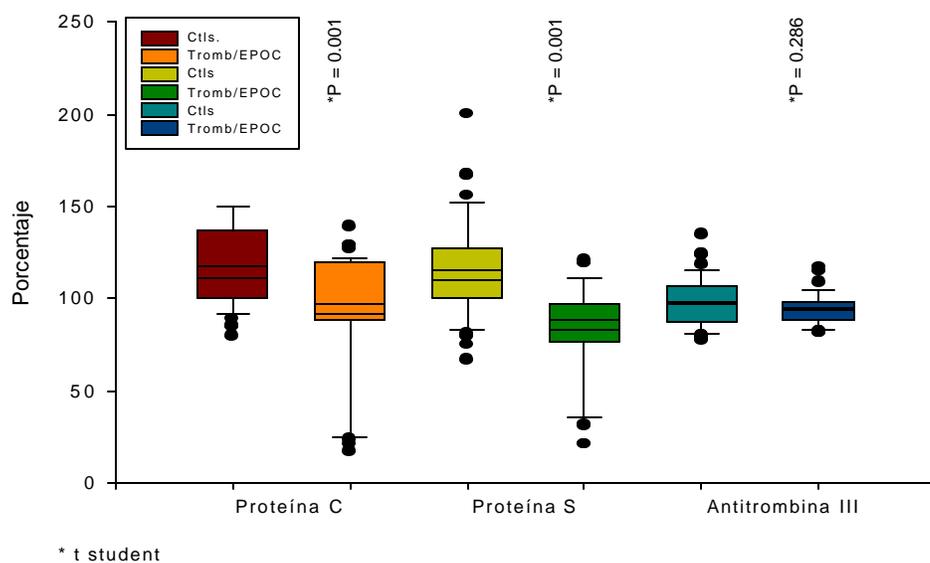


Figura 5. Distribución porcentual de los valores de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III entre pacientes y grupos control. * = Valor de significancia aplicando t-student.

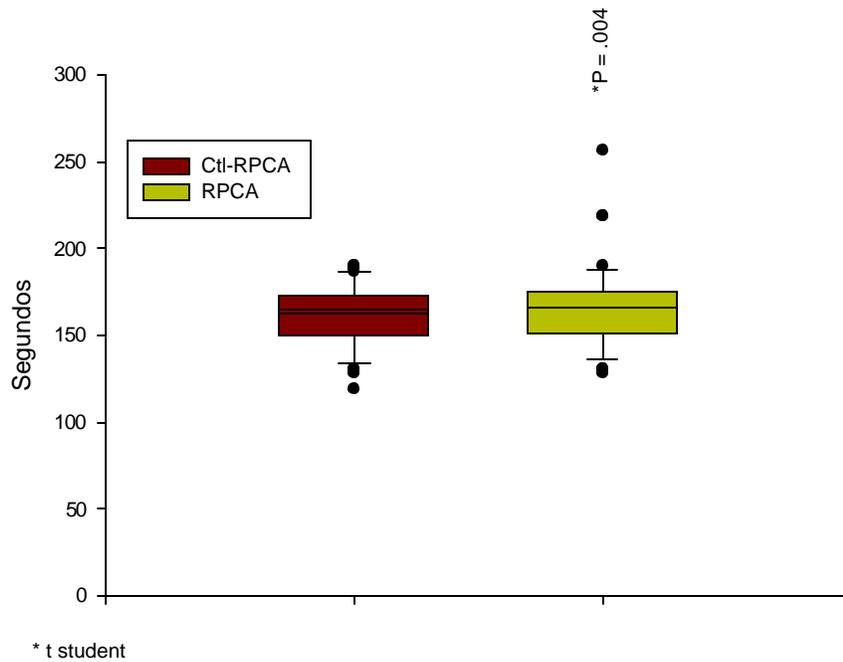


Figura. 6. Distribución porcentual de los valores de RPCa entre pacientes y grupos control.

* = Valor de significancia aplicando t-student.

A partir de este análisis se encontró que dentro del grupo de pacientes, existían 10 de ellos que presentaron más de una deficiencia en los factores de coagulación. Los valores de estos pacientes se observan en la **Tabla No. X.**

	PROT-C	PROT-S	AT-III	APC-R	T.PROT.	TPTA
1	24%	82%	96%	172.6 seg	INR-1.4	35.4 seg
2	36%	82%	83%	186.1 seg	INR-1,3	40.7 seg
3	21%	31%	104%	172.4 seg	INR-1.5	41.0 seg
4	127%	37%	93%	169.2 seg	INR-1.3	35.1 seg
5	26%	75%	88%	168.7 seg	INR-1.3	40.0 seg
6	112%	32%	88%	218.7 seg	INR-1.3	40.3 seg
7	25%	75%	95%	164.1 seg	INR-1.3	40.0 seg
8	17%	21%	109%	162.6 seg	INR-1.5	46.0 seg
9	25%	70%	87%	186.9 seg	INR-1.3	42.5 seg
10	43%	21%	82%	152.6 seg	INR.2.69	54.1 seg
	70-130	65-140	80-120	120-300	1-1.3	26.5-40

**Tabla No. X. PACIENTES CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNAS
ANTICOAGULANTES**

Se presentan los valores de 10 pacientes que fueron documentados con una disminución de las concentraciones de Proteína C (8) pacientes con deficiencia de proteína S (5) y pacientes con deficiencia dobles (3).

Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con EPOC / TEP se presentaron en edades mas tempranas (29 y 30 años de edad) en comparación al grupo de pacientes con EPOC. La selección de ambos grupos fue muy cercana en el tiempo, por lo que resulta un dato que llama la atención En cuanto a los factores anticoagulantes, se encontraron deficiencias en la proteína C y Proteína S, pero no en la Resistencia de la Proteína C activada. Cabe resaltar que la deficiencia en RPCa es la mas frecuentemente se ha documentado en diversos estudios internacionales. Así, en nuestra serie de población mestiza mexicana con EPOC / TEP, la deficiencia de Proteína C, parece ser mas frecuente.

Una paradoja documentada es que los pacientes con deficiencia de Proteína C y Proteína S tienen un tiempo parcial de Tromboplastina activada prolongado, lo cual se traduciría como un evento hemorrágico; sin embargo, este tipo de pacientes presenta Trombosis.

7. DISCUSIÓN

Durante los últimos años en el NER se han presentado en promedio anual de 400 casos nuevos de pacientes con EPOC y muchos de los pacientes que ingresan por el servicio de urgencias en (promedio 11%) también expresan una TEP. Estudios recientes realizados en pacientes con TEP varios grupos de hematólogos mexicanos ³⁵⁻⁴⁵ han demostrando que la relación de trombofilias en pacientes mexicanos esta relacionada con Resistencia a la Proteína C activada. Debido a que estos estudios han sido realizados en población abierta, y no en pacientes con una patología pulmonar, los resultados de nuestro estudio presentan gran relevancia.

En este estudio se trató de relacionar a la EPOC y TEP con una deficiencia de factores de la coagulación. En los pacientes con TEP no expresaban datos sugestivos de trombofilia secundaria a Tromboflebitis, obesidad, cirugía reciente o bien datos secundarios de TEP.

Por lo que a estos pacientes se les realizaron estudios de Antitrombina III, Proteína C, Proteína S y Resistencia a la Proteína C activada.

Una de las expresiones clínicas observadas que no se había documentado en la literatura es que 13% de los pacientes con TEP, diagnosticados oportunamente y dándoles tratamiento adecuado, embolizaban durante las noches con trombosis

pulmonar masiva que los llevó a la muerte. Al revisar los expedientes se observó una acidosis entre 6.8 y 7.2 lo cual podría corresponder a una mayor predisposición de eventos trombóticos en pacientes con acidosis tanto metabólica como fisiológica nocturna, lo cual explicaría mucho de los eventos mortales nocturnos en pacientes con EPOC.

Del grupo de 83 pacientes que se estudiaron hubo 10, con deficiencia de Proteína C o S asociado con EPOC y TEP. Esta deficiencia de proteínas anticoagulantes se relacionó evidentemente con los eventos trombóticos en nuestros pacientes, documentándose un predominio en personas jóvenes de la tercera década que expresó TEP y las pacientes que presentaron EPOC tenían relación con el humo de leña, siendo la fuente principal de combustible en la población indígena, que se asoció con el daño pulmonar en pacientes jóvenes.

Otras de las condiciones clínicas que se presentaron en estos pacientes que expresaron disminución de la concentración de los anticoagulantes en dos de las proteínas.

Se observó un tiempo parcial de tromboplastina activada con mayor prolongación lo cual paradójicamente se podría interpretar como mayor tendencia a las hemorragias pero tuvieron cuadros trombóticos.

8. CONCLUSIONES

De los 10 pacientes documentados con deficiencia de factores de la coagulación, 7 expresaron una deficiencia de Proteína C, 5 pacientes tuvieron deficiencia de Proteína S y 3 pacientes deficiencia de proteína C y S. Lo que llamó la atención es que no se identificaron pacientes con Resistencia a la Proteína C Activada (RPCa), como se documenta con mayor frecuencia en los estudios realizados internacionalmente.

Se pudo observar un claro predominio de la EPOC en pacientes de la quinta y sexta década de la vida pero básicamente el predominio de TEP es en pacientes jóvenes.

En este estudio la mayor frecuencia de TEP fue en los pacientes de 30 años. La frecuencia es alta, pero con un claro predominio de presentación de TEP entre los 50 a 70 años donde el predominio de TEP es mucho mayor (41% del total de los casos).

El porcentaje de deficiencia de factores anticoagulantes naturales en este estudio fue de 12% en población mestiza mexicana, originaria de diferentes partes de la República. Con los datos documentados en estos pacientes neumópatas se deberá prestar mayor interés en los estudios de TEP ya que los pacientes que

presentaron una doble deficiencia de proteína C y proteína S expresaron una mayor tendencia de TEP.

A partir de éste estudio fue posible obtener en el INER una recomendación en la que todo paciente que exprese tromboembolia Pulmonar, se deberán realizar estudios de Trombofilia. De esta manera, al hacer una evaluación posterior podremos tener una mejor apreciación de las alteraciones en la cascada de coagulación que se presentan en nuestra población

9. PERSPECTIVAS

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo:

1. En todos los pacientes con EPOC se deberán realizar estudios de Trombofilia para determinar el riesgo de Tromboembolia Pulmonar
2. Es necesario conducir estudios multicéntricos a nivel nacional para determinar la prevalencia de TEP en los pacientes con EPOC.

10. BIBLIOGRAFIA:

1. MacNee W. Pathophysiology of *cor pulmonale* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994 ; 150 : 833-852 (part I): 1158-1168 (part-II)
2. Butler PM, Leggett SI, Howe CM. Identification of electrocardiographic criteria for diagnostics of right ventricular hypertrophy due to mitral stenosis. Am J Cardiol 1986, 57: 639.
3. Xue QF, MacNee W, Flenley DC. Can right ventricular performance be assessed by gated equilibrium ventriculography. Thorax 1983, 38 : 486-493
4. Dahlstrom JA. Simultaneous assessment of right ventricular ejection fraction and central hemodynamics at rest and during exercise in patients with pulmonary hypertension. Clin Physiol. 1983; 3: 267-79
5. Turnbull LW, Ridgeway JP, Biernacky W. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in GOLD. Thorax 1990; 45: 597-601.
6. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med. 278:1355-1360, 1968

7. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A et al. : Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149 : 803-810.
8. Dhami R, Gilks B, Xie C. et al. : Acute cigarette smoke- induced connective tissue breakdown is mediated by neutrophils and prevented by alpha 1 antitrypsin . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 22: 244-252, 2000.
9. Parks WC, Mecham RP. Matrix Metalloproteinase- Comprehensive and up-to-date reviews on many aspects of MMP biology and chemistry. Academic Press 1998
10. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ et al. Matrix Metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 156:240-247, 1997
11. Wright JL . Emphysema: Concepts under change-a pathologists perspective. *Mod Pathol* 8:873:880 1995.
12. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold JH, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism in the United States 1962 to 1984. *Chest* 98:1067-1072.1990

13. Lindblad B, Stenby NB, Berqvist D: Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 302: 709-771, 1991
14. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Milillo E, Palla A: Updates in pulmonary embolism. *Epidemiology*, *Chest* 107 (suppl) :3-9 1995
15. Karin Janata-Schwartzek, M.D., Konrad Weiss, M.D., Irmgard Riezinger, M.D., Alexander Bankier, M.D., Hans Domanovits, M.D., and Dan Seidler, M.D. Pulmonary embolism. II. Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost* 22: 33-52 number 1 1996.
16. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gheradini G, Feinleib M: Risk factor for pulmonary embolism. The Framingham study. *Am. J Med* 74:1023-1028, 1983
17. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Hill GJ, Sackett DL, Hirsh J, Thompson M: Pulmonary embolism in out patient with pleuritic chest pain: *Arch Intern Med*. 148: 838-844, 1988.
18. Urokinase-Streptokinase pulmonary embolism trial: Phase 2 results, a cooperative study *JAMA* 1974, 229 :1606-1613.

19. The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of Pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) JAMA 263 : 2753-2759,1990.
20. Bounameaux H, P de Moerloose, A Pierrier, PA Schneider, D Slosman, G Reber, PF Unger: Plasma Measurement of D-dimer as diagnostic and in suspected venous Thromboembolism: An overview. Thromb Haemostas 1994,71: 1-6.
21. Bridey F, C Philipotteau, M Dreyfus, G Simmoneau: Plasma D-dimer and Pulmonary embolism . Lancet 1: 791-792, 1989.
22. Bounameaux H, D Slosman , P de Moerloose, G Reber, Diagnostic value of the plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism . Lancet 2:628-629,1988
23. Leitha T, W Speiser, R Dudczak: Pulmonary embolism. Efficacy of D-dimer and Thrombin-antithrombin III complex determinations as screening test before lung scanning. Chest 100:1536-1541,1991
24. McGinn S, PD White: Acute *cor pulmonale* from pulmonary embolism. JAMA 104:1473-1480,1935

25. Hull RD, J Hirsh, CJ Carter, GE Raskob, GJ Gill, RM Jay, JR Leclerc, M David, G Coates: Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 88:819-828, 1985
26. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic intervention. *Chest* 101:(suppl) 151-162, 1992.
27. Come PC: Echocardiographic recognition of pulmonary arterial disease and determination of its cause. *Am J Med* 84:384-394, 1988.
28. Evans BH, G Maurer: Echocardiographic diagnosis of pulmonary embolus. *Am Heart J* 120:1236-1268, 1990
29. Kronik G: The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart Thrombi. *Eur. Heart J* 10:1046-1059, 1989
30. Wittlich N, R Erbel, A Eichler, S Schuster, H Jakob, S Irsen, Hdelert, J meyer: Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 5:514-525, 1992.

31. Stein PD, Cathanasoulis, A Alavi, RH Greenspan, CA Hales, HA Saltzman, CE Vereim, ML Terrin, IG Weg: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992, 85:462-468,.
32. Morpurgo M, C Schmid: The spectrum of pulmonary embolism. *Chest* 1995, 107 (supp I):18-20,.
33. Nygaard K. Brown G. Essential Thrombophilia Report of Five cases. *Arch Int Med* 1937, 59: 82-106.
34. Moolten J. Wroman L. Vroman.G. Adhesiveness of blood platelets in Thromboembolism and hemorrhagic disorder *Am J Clin Pathol* 1949 : 19: 814-26
35. Ruiz G: Resistencia a la proteína C activada: una nueva causa de trombofilia *Rev. Inv. Clin.* 1996 48: 223-29.
36. Lane.A.D., Mannuci P.M., Bauer K.A., Bertina R.M., Bocho N.P., Boulyjenko V., et. al. Inherited Thrombophilia part I. *Thromb. Haemost.* 1996- 76: 651-662.
37. Shafer A L: The hypercoagulable states. *Ann Med- Int.* 1985 : 102: 814 –24.

38. Girolami A. Pracedoni A. Simioni P. Girolami B. Scaranol L. Zanon E. The pathogenesis of venous Thrombosis. *Haematology* 1995, 80: (suppl 2): 25-35.
39. Aznar J. Girolami A. Vicente V. Hereditary and acquired thrombophilia. *Rev. Inv. Clin.* 1994 : (suppl) 88-101.
40. Van Den Belt AGM. Prins, Huisman M.V. Hirsh J. Familial thrombophilia: a review analysis. *Clin Appl. Thromb. Hemost.* 1996, 2. 227-36.
41. Dalh ack B. Carlson M. Suesson P.J. Familial Thrombophilia due to a Previously unrecognized characterized by poor anticoagulants response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 1004-1009.
42. Alach M. Gendrilla J. Emmerich J.. A review of mutation causing deficiencies of antithrombin Prot. C and Prot. S. *Thromb. Haemost.* 1995, 74: 81-89.
43. Angelique GM. Van den Belt MD. Bernard Jans. Sansons MD. Harry R. Buller. Antonio Girolami MD. Martin H. Prin MD. Recurrence of venous Thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch. Med. Intern.* 1997. Vol. 157:2227-2231.

44. Devisser MCH, FR. Rossendaa, RM Bertina. Leiden University medical Center Leiden, The Netherlands. The incidence of recurrent venous Thromboembolism in carrier of factor Leiden. Br JHaematol 1997 4 2226-36.
45. Izaquirre Avila R. De la Peña Díaz A. Estados Pretromboticos. Manual de Trombosis Ed. Prado hemostasia y México 1996. 330-350.
46. Lawrie G AS, Purdy I. J. Mackie and S J. Machin: University College London – London. British Journal of Haematology 1997, 98 : 887-892.
47. Riplett D. Protean clinical Presentation of Antiphospholipid-Protein Antibodies (APA) Thromb Haemost. 1995 74: 329-337.
48. Instituto Mexicano del Seguro Social, Subdirección general Médica. Jefatura de Servicios de Salud Reproductiva Materno-Infantil y Perinatal en el IMSS 1989-1993 México Julio 1994.
49. Rodríguez Arias E. Angulo Vázquez S. Vargas González A. Mortalidad Materna en el Hospital de Gineco-obstetricia Mex. 1991 59: 269-73.
50. Joseph R. Renotti. James E Dalen. Historia Natural de la Embolia pulmonar. Clinics in Chest Medicine Vol. 5 N° 3 1984.

51. Maldonado NL, Villalba CJ, Barrera RR, Larios JF. Trombofilias en Pacientes con EPOC y Tromboembolia Pulmonar (TEP) Resumen III Congreso de Investigación en Medicina VI Congreso Nacional de la Sociedad de Exalumnos. Acapulco Guerrero Nov. 2001

52. Michael J.K Amiran L Nitzan Steinman, Ariel Many, Amiran Bar-Am, Increased frequency of genetic Thrombophilic women with complication of pregnancy. New Engl J Med 340: 7,1999 number 1.