

# Factor V Leiden y otras trombofilias, frecuencia en un centro de alta complejidad de Cali (Colombia)

Factor V Leiden and other thrombophilias, frequency in a center of Cali (Colombia) high complexity

► Juan Camilo Baena<sup>1</sup>, Angélica María Murcia<sup>2</sup>, María Alejandra Franco<sup>3</sup>, Isabella Moreno<sup>3</sup>, Joaquín Donaldo Rosales<sup>4</sup>, Andrés Castro<sup>5</sup>, Robinson Pacheco<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidad Icesi, convenio Fundación Valle del Lili, Servicio de Medicina Interna, Cali (Colombia).

<sup>2</sup> Universidad CES, convenio Fundación Valle del Lili, Servicio de Medicina Interna, Cali (Colombia).

<sup>3</sup> Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Cali (Colombia).

<sup>4</sup> Fundación Valle del Lili, Servicio de Hematología, Cali (Colombia).

<sup>5</sup> Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas, Cali (Colombia).

<sup>6</sup> Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública, Cali (Colombia).

## Resumen

**Objetivo:** describir la frecuencia, características sociodemográficas y clínicas en pacientes adultos con sospecha de trombofilia con los siguientes diagnósticos: mutación factor V Leiden y G20210A de la protrombina, déficit de: proteínas C, S y antitrombina III, e hiperhomocisteinemia, en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia) entre 2011 y 2014.

**Métodos:** se realiza un estudio de corte transversal, analizando los registros de pacientes a quienes se les evaluó la mutación factor V Leiden a través de rPCR. Se calculó la distribución de los datos en las variables numéricas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y se presentaron con medidas de tendencia central y dispersión según correspondiera. Los grupos se compararon a través de la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

**Resultados:** el factor V Leiden se presentó en el 8,4% de los pacientes con trombosis, todos heterocigotos. Los miembros inferiores, la retina y los accidentes cerebrovasculares representaron más del 70% de las trombosis. La alteración más frecuente en individuos con trombosis fue la hiperhomocisteinemia (34,4%), seguida de déficit de proteína S (19,8%), antitrombina III (11,3%), mutación G20210A de la protrombina (4,3%) y déficit de proteína C (2,7%).

**Conclusión:** en este estudio la frecuencia de factor V Leiden y la mutación G20210A fueron menores a lo reportado por la literatura. Estas trombofilias no explican la mayoría de las trombosis idiopáticas que son evaluadas en la población. Es necesario efectuar un adecuado diagnóstico diferencial y estudiar la presencia de trombofilias en grupos de riesgo, a fin de identificar eventos adquiridos y disminuir complicaciones.

**Palabras clave:** factor V, protrombina, trombofilia, trombosis de la vena, deficiencia de la proteína C, deficiencia de antitrombina III, Colombia.

## Abstract

**Objective:** To describe the frequency, and sociodemographic and clinical characteristics of adult patients with suspected thrombophilia with the following diagnostics: V Leiden mutation factor and the prothrombin 20210GA, and deficit of: protein C, S and antithrombin III, and hyperhomocysteinemia in a high complexity hospital in Cali, Colombia, between 2011 and 2014.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out analyzing the records of patients who were assessed for the V Leiden mutation factor, via rPCR. The distribution of the numerical variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test and these were presented with measures of central tendency and dispersion, as appropriate. The groups were compared using the Chi-squared test and the Fisher exact test.

**Results:** The V Leiden factor was present in 8.4% of patients with thrombosis, all heterozygous. Lower limb, retina and cerebrovascular events accounted for more than 80 per cent of the thrombosis cases. The most frequent alteration in individuals with thrombosis was hyperhomocysteinemia (34.4%), followed by a deficit of protein S (19.8%), antithrombin III (11.3%), G20210A prothrombin mutation (4.3%) and deficit of protein C (2.7%).

Recibido el 14 de julio de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

### DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Angélica María Murcia Pulido, MD. Dirección: Calle 17 # 86-96 Cali (Colombia). Teléfono: 310 758 5861.

Correos electrónicos: angieemp@hotmail.com, jenseitsdesgraves@hotmail.com

**Conclusion:** In this study, the frequency of the V Leiden factor and the G20210A mutation were lower than those reported in the literature. These thrombophilias do not explain most of the cases of idiopathic thrombosis that are evaluated in our environment. It is necessary to perform an adequate differential diagnosis and study the presence of thrombophilias are studied in at-risk groups in order to reduce complications.

**Key words:** Factor V, prothrombin, thrombophilia, venous thrombosis, protein C deficiency, antithrombin III deficiency, Colombia.

## Introducción

El tromboembolismo venoso es considerado una causa mayor de morbimortalidad, que afecta aproximadamente a 2 de cada mil personas-año en el mundo<sup>1,2</sup>. Para Latinoamérica, los datos no se encuentran consolidados, sin embargo, algunos estudios en pacientes hospitalizados estiman tasas de incidencia del 0,7 por mil personas-año con tasas de mortalidad de hasta un 19% en Argentina y un 14,1% en Brasil<sup>2</sup>. Su etiología es multicausal y el riesgo para trombosis venosa está relacionado con la susceptibilidad a la hipercoagulabilidad, genética o adquirida, que presenta cada individuo<sup>3</sup>. Los estados procoagulantes heredados, también conocidos como trombofilias, pueden ser causados por pérdida de la función de las vías anticoagulantes naturales, como deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteínas C y S, o ganancia en las vías procoagulantes, explicadas por mutaciones, como el factor V Leiden y de la protrombina F11G20210A, y por elevación de los factores VIII, IX y XI. Finalmente, existen desórdenes mixtos, los cuales tienen componentes adquiridos y hereditarios, como es el caso de la hiperhomocisteinemia<sup>4</sup>. El factor V Leiden es la mutación más frecuente; puede ser hallado hasta en el 25% de los pacientes con trombosis venosa y hasta en el 50% de aquellos que tienen antecedentes familiares de trombosis<sup>5,6</sup>. No obstante, existen ciertas poblaciones donde es extremadamente rara, como en Asia Menor (frecuencia del 1,2%), o incluso ausente, como en África y en poblaciones indígenas australianas<sup>7</sup>.

En Colombia, la frecuencia de la mutación es del 10%<sup>8,9</sup>. Estudios afines en otros países de Latinoamérica muestran estadísticas similares<sup>10</sup>. Las demás trombofilias heredadas aportan menos del 10% de los pacientes con trombosis venosa profunda, pero en el contexto de ser idiopática hay que descartar estas alteraciones y otras adquiridas como parte del diagnóstico diferencial de la patología que expliquen la presencia de trombosis. En el presente estudio, se describe la frecuencia de la mutación factor V Leiden en pacientes mayores de 18 años de edad con sospecha de trombofilia y las características sociodemográficas de los pacientes con

mutación G20210A de la protrombina, los déficits de proteínas C, S y antitrombina III, e hiperhomocisteinemia con y sin episodio de trombosis venosa idiopática, en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia) entre enero de 2011 y diciembre de 2014.

## Materiales y métodos

### Población

Se lleva a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal. La población de estudio se seleccionó durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014 a partir de los registros del laboratorio de remisión y contrarremisión de individuos mayores de 18 años de la Fundación Valle del Lili, a quienes se les realizó el análisis por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rPCR) para la mutación G1691A (Leiden) del factor V de la coagulación.

Al revisar las historias clínicas, se verificó que cumplieran al menos uno de los criterios de selección en relación con las razones para solicitar la prueba, como fueron la sospecha de trombofilia por presentar trombosis venosa profunda idiopática (es decir, no asociadas con cáncer activo, sin trauma mayor en los 90 días previos, no cirugía reciente ni marcada inmovilidad dada por coma, parálisis o limitación inducida por causas ortopédicas, etc.), trombosis recurrentes, abortos recurrentes o antecedentes familiares de trombosis venosa; se incluyó también a quienes presentaron accidentes cerebrovasculares isquémicos, dado que las trombofilias hereditarias predisponen de igual forma al desarrollo de enfermedad tromboembólica arterial. Los casos en los cuales no se pudo verificar con la historia clínica la razón para la solicitud de la prueba y los menores de 18 años fueron excluidos; se identificaron y analizaron también las otras pruebas que se solicitaron como parte del estudio de las trombofilias (por colorimetría para identificar los déficits de proteínas y antitrombina, y por quimioluminiscencia para la homocisteína). Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de investigación biomédica de la Fundación Valle del Lili

(FVL) como una investigación sin riesgo según Acta 18 del 7 de septiembre de 2015.

### Análisis de datos

Para evaluar la calidad de los datos, se tomó una muestra aleatoria y representativa del 20% para compararla contra los documentos fuente. Se efectuó un análisis exploratorio para identificar y corregir datos faltantes y datos extremos. Por medio de un análisis univariado, se evaluó la distribución de los datos en las variables numéricas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se resumieron con promedios y desviaciones estándares o con medianas y rangos intercuartílicos según correspondieron. Las variables categóricas se presentaron como proporciones. La frecuencia de la mutación fue calculada como una proporción tomando como numerador los pacientes que presentaron la mutación y como denominador a todos los casos a quienes se les hizo la prueba. Los grupos se compararon a través de la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiera. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico Stata® (StataCorp, 2011, Stata 12 Base Reference Manual, College Station, TX: StataPress).

### Resultados

Entre enero de 2011 y diciembre de 2014 se evaluó la presencia del factor V Leiden a 179 pacientes con sospecha de trombofilia atendidos en la FVL. Un total de 140 pacientes fueron incluidos en el estudio (figura 1); la mediana de edad fue de 40 años (RI: 35-50), el sexo femenino fue el más frecuente (66,4%) y el 83% provino del Valle del Cauca, la raza fue registrada solamente en un porcentaje bajo de los pacientes, siendo el mestizo el más informado. Se confirmó el diagnóstico de trombosis en el 68% (95/140) de los pacientes a quienes se les realizó la prueba de la mutación. Los sitios más frecuentes de trombosis confirmada fueron accidente cerebrovascular isquémico, seguida por la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y el tromboembolismo pulmonar. El 8,5% de los individuos reportaron historia familiar de trombosis, mientras que el 26% de las mujeres tenían antecedente de historia de abortos recurrentes (tabla 1).

La mutación factor V Leiden se manifestó en 10 pacientes entre 35 y 56 años de edad, todos fueron heterocigotos, 8 eran mujeres y 8 (8,4%) tuvieron diagnóstico confirmado de trombosis. El 20% había presentado una trombosis previamente y algunos tenían

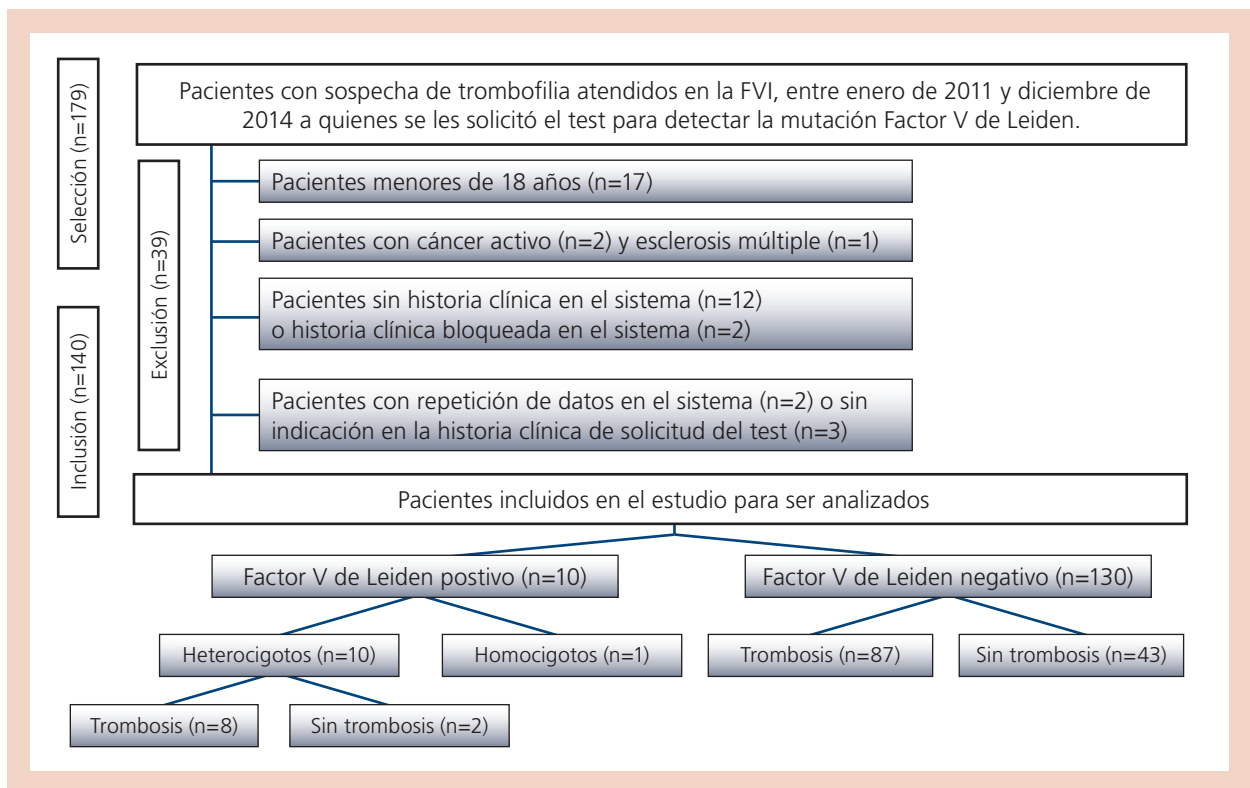


Figura 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

**Tabla 1.** Características generales, antecedentes y localización de la trombosis de la población de estudio

	Todos los pacientes n = 140	Sin la mutación n = 130 (%)	Con la mutación N = 10 (%)	Valor de p
<b>Edad (años)*</b>				
	40 (33-50,5)	40 (33-49)	46,5 (35-56)	0,1126
<b>Sexo</b>				
Femenino	93 (66,4)	85 (65,3)	8 (80,0)	0,495
Masculino	47 (33,6)	45 (34,6)	2 (20,0)	
<b>Raza</b>				
Blanca	3 (2,14)	0 (0)	3 (30,0)	0,231
Mestizo	7 (5)	4 (3,07)	3 (30,0)	
Mulato	1 (0,71)	0 (0)	1 (10,0)	
Negro	1 (0,71)	1 (0,76)	0 (0)	
<b>Antecedentes</b>				
Tabaquismo	3 (2,14)	2 (1,5)	1 (10,0)	0,237
TEP	5 (3,57)	4 (3,07)	1 (10,0)	0,366
TVP	6 (4,28)	4 (3,07)	2 (20,0)	0,082
<b>Enfermedad autoinmune</b>				
Familiar	12 (8,57)	10 (7,69)	2 (20,0)	0,206
Consumo de ACO <sup>+</sup>	9 (9,67)	8 (9,63)	1 (10,0)	
Abortos recurrentes <sup>+</sup>	25 (26,8)	23 (27,7)	2 (20,0)	
<b>Localización de la trombosis**</b>				
Retina	9 (6,42)	7 (5,38)	2 (20,0)	0,138
Miembros inferiores	18 (12,85)	15 (11,53)	3 (30,0)	0,136
Miembros superiores	12 (8,57)	11 (8,46)	1 (10,0)	1
Arterias cerebrales	31 (22,1)	29 (22,30)	2 (20,0)	1
Senos venosos	7 (5)	6 (4,61)	1 (10,0)	0,412
Arteria mesentérica	4 (2,85)	3 (2,30)	1 (10,0)	0,271
Tromboembolismo pulmonar	15 (10,7)	15 (11,53)	0 (0)	0,603
Otros sitios de trombosis	9 (6,42)	9 (6,92)	0 (0)	1

Valores reportados como número absoluto (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. Otros sitios de trombosis: síndrome coronario agudo, trombosis renal, trombosis yugular, infarto esplénico, oclusión vascular arteriolar mácula.

\* Reportado como promedio (desviación estándar).

<sup>+</sup> En estos casos para el número absoluto total solo se tuvo en cuenta el sexo femenino, es decir, n = 93.

\*\* Algunos pacientes presentaron más de un sitio de trombosis confirmada.

antecedentes familiares de trombosis, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y presencia de autoinmunidad subyacente, así como lo reporta la literatura para desarrollar trombosis (tabla 1).

Con respecto a las otras trombofilias evaluadas en la población de estudio, se encontró que la mutación G20210A de la protrombina fue positiva en el 3,33% de los sujetos a quienes se les realizó la prueba. Los dos fueron heterocigotos. En aquellos con trombosis, la frecuencia para la mutación fue del 4,3%. La proteína C se encontró baja en menos del 8% de los pacientes estudiados y, de ellos, el 2,7% presentó trombosis. La proteína S se encontró deficiente en el 19,8% de los pacientes que presentaron trombosis (tabla 2).

De los pacientes con trombosis en los que se evaluaron los niveles de antitrombina III, la frecuencia fue del

11,3%. Dos de ellos eran pacientes cirróticos y también presentaban proteínas C y S bajas. Ambos desarrollaron trombosis portal. Con respecto a la homocisteína, esta fue evaluada en 38 pacientes, de los cuales el 29% tuvo

**Tabla 2.** Frecuencia de las trombofilias estudiadas en el grupo de pacientes que desarrolló trombosis

Trombofilias	Normal	Alterado	Total trombosis
Mutación factor V Leiden	87 (91,6%)	8 (8,4%)	95
Mutación G20210A de la protrombina	45 (95,7%)	2 (4,3%)	47
Proteína C	72 (97,3%)	2 (2,7%)	74
Proteína S	65 (80,2%)	16 (19,8%)	81
Antitrombina III	63 (88,7%)	8 (11,3%)	71
Homocisteína	21 (65,6%)	11 (34,4%)	32

Valores reportados como número absoluto (porcentaje).

'Normal' hace referencia a que la prueba en el individuo que presentó trombosis fue negativa para la trombofilia estudiada.

'Alterado' hace referencia a que la prueba en el individuo que presentó trombosis fue positiva para la trombofilia estudiada, es decir, la presencia de la mutación en el caso del factor V Leiden y la protrombina; niveles bajos en los casos de proteínas C, S y antitrombina III; y niveles elevados en homocisteína.

valores elevados. En aquellos con trombosis, la frecuencia para hiperhomocisteinemia fue del 34,4% (tabla 2).

### Discusión

Este es el primer estudio que se lleva a cabo en el suroccidente de Colombia sobre la frecuencia de la mutación factor V Leiden, el cual permite hacer una aproximación acerca de las características clínicas de los pacientes con sospecha de trombofilia en esta región y que no necesariamente reflejan las de toda Colombia. Los hallazgos de esta investigación sobre la frecuencia de la mutación G1691A (factor V Leiden) en individuos que desarrollaron trombosis (8,4%) contrastan con los reportados en poblaciones caucásicas (25%) que desarrollaron trombosis<sup>11</sup>. Esta menor frecuencia del factor V Leiden con respecto a la población caucásica también fue documentada por otros estudios en Colombia: Torres y colegas (Medellín, 2006), quienes reportaron una frecuencia de la mutación del 10% en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores<sup>8</sup>.

La diferencia entre la frecuencia de la mutación en la población estudiada y la población caucásica (tabla 3) puede ser explicada por la estructura genética colombiana, compuesta principalmente por caucásico (61-63%), indígena (26-29%) y negro (10-11%), según Sandoval y colaboradores (1993)<sup>12</sup>. Esta misma evidencia explicaría la variabilidad en las frecuencias de la mutación reportadas en Antioquia y en Valle del Cauca,

donde las frecuencias génicas negras (14,5% vs. 26%) y amerindias (20% vs. 29%) son diferentes. Estos datos se correlacionan con lo reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE, 2005) sobre la distribución étnica en Colombia, en la cual el Valle del Cauca aporta el 27% de la población afrocolombiana y Antioquia, el 11%<sup>13</sup>. Cabe resaltar que esta investigación no pretende hacer inferencias de la genética poblacional que explique la frecuencia de las trombofilias en la región.

Es bien conocido que, en poblaciones no caucásicas, la frecuencia de la mutación 20210 del gen de la protrombina es muy baja (0% en algunos estudios con negros, amerindios y japoneses)<sup>14</sup>. Estudios realizados por Souto y colaboradores hallaron una frecuencia del 6,5% en regiones españolas<sup>15,16</sup>. En Colombia, Torres y colegas encontraron que la frecuencia de esta mutación no superó el 4%, reportando 3 individuos heterocigotos y 1 homocigoto<sup>8</sup>. En este estudio hubo solo dos casos heterocigotos y ninguno homocigoto para esta mutación. Datos que se pueden explicar una vez más por el componente triétnico de la población colombiana.

La presencia de trombosis no explicada por los resultados positivos de la prueba para identificar la mutación sugiere que en la población estudiada podrían estar implicados fenómenos diferentes a la mutación V Leiden que desencadenen resistencia a la proteína C activada, e incluso a las otras trombofilias (figura 2), llevando al desarrollo de trombosis. Algunos de estos

**Tabla 3.** Panorama de los pacientes con la mutación factor V Leiden y sus características clínicas en diferentes regiones del mundo

<b>Estudios</b>	S. V. Sveinsdottir <i>et al.</i> <sup>22</sup> . 2012 (n = 1.267)	S. Eid, T. Shubeilat <sup>23</sup> . 2005 (n = 594)	Lacayo-Leñero <sup>10</sup> <i>et al.</i> 2016 (n = 95)
<b>Diseño</b>	Poblacional prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
<b>País</b>	Suecia	Jordania	México
<b>Edad promedio (años)</b>	63±17	32,0	36,0
<b>Resultado primario</b>	Recurrencia trombosis	Prevalencia trombofilia primaria	Prevalencia trombofilia primaria
<b>Población</b>	Trombosis no seleccionados	Trombosis no seleccionados	Trombosis, sospecha trombofilia
<b>Frecuencia FVL (%)</b>	Het 27%, hom 3%	Het 20,7%, hom 5%	Het 5,2%, hom 0%
<b>Sitio trombosis</b>	Extremidades	Trombosis venosa profunda	Venosa: no refieren sitio
<b>Estudios</b>	Torres <i>et al.</i> <sup>8</sup> . 2006 (n = 100 cas, 114 cont)	L. E. Buitrago <i>et al.</i> <sup>9</sup> . 2013 (n = 73)	Baena <i>et al.</i> 2016 (n = 140)
<b>Diseño</b>	Casos y controles	Serie de casos. Descriptivo	Descriptivo, retrospectivo
<b>País</b>	Colombia, Medellín	Colombia, Bogotá	Colombia, Cali
<b>Edad promedio (años)</b>	42,9	40,0	41,9
<b>Resultado primario</b>	Frecuencia trombofilia primaria	Frecuencia trombofilia primaria	Frecuencia trombofilia primaria
<b>Población</b>	Trombosis no seleccionados y sanos	Trombosis seleccionados	Trombosis, sospecha de trombofilia
<b>Frecuencia FVL (%)</b>	Cas: het 10%, hom 0%, cont het 0,9%	Het 3,8%, hom 0%	Het 7,3%, hom 0%
<b>Sitio trombosis</b>	Miembros inferiores	Senos venosos	Miembros inferiores

N: número de pacientes. Con: controles. Het: heterocigotos. Hom: homocigotos.

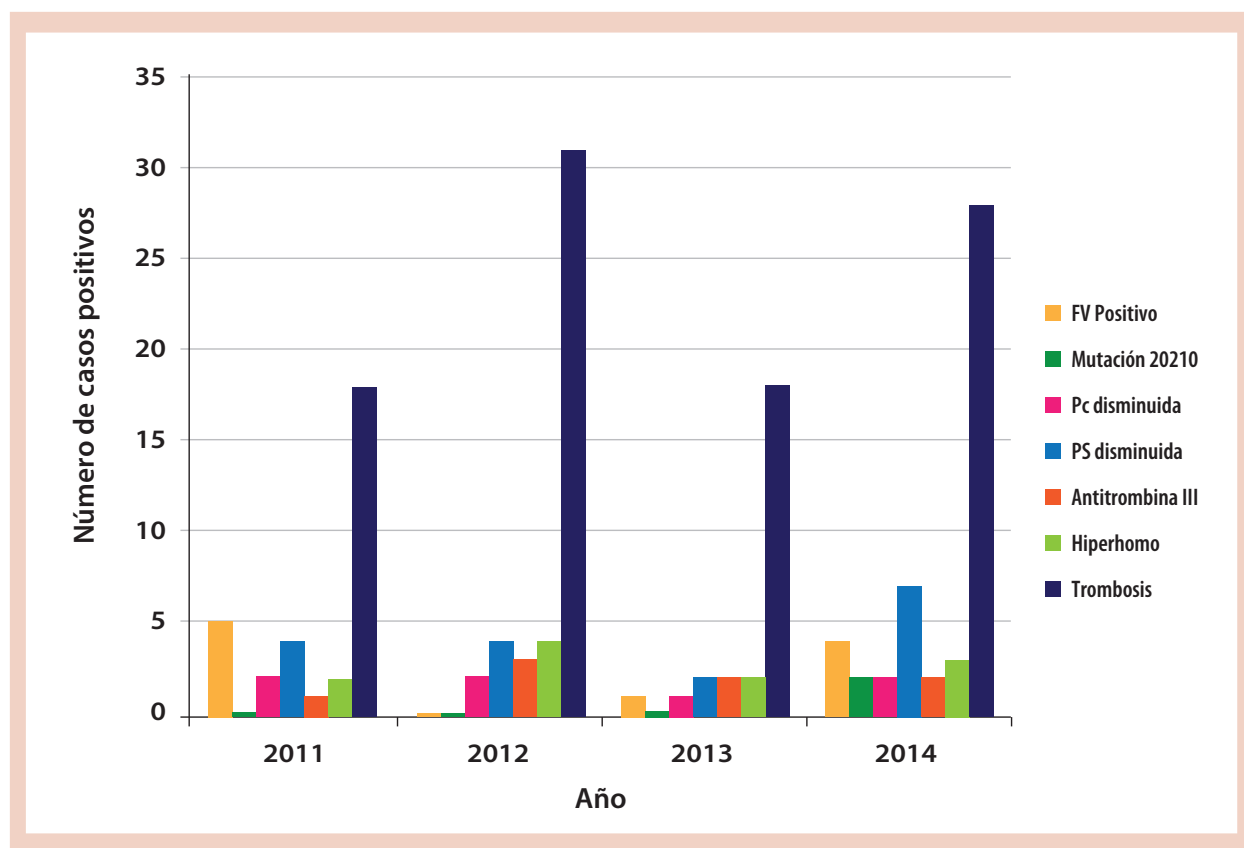
factores han sido descritos para diferentes poblaciones (haplotipo R2, FV Liverpool, FV Cambridge y FV Hong Kong)<sup>6</sup>. Se requieren estudios adicionales para identificar dichas alteraciones en la población.

Los hallazgos de los pacientes que presentaron la mutación factor V Leiden coinciden con lo reportado en otros estudios, donde alrededor del 80% de los pacientes desarrollan tromboembolismo venoso después de los 33 años<sup>7</sup>. Estos intervalos de edad y la condición de heterocigocidad de los sujetos pueden explicar que en la ocurrencia de las trombosis probablemente participen otros factores predisponentes o exacerbantes. En la literatura se menciona que por lo menos el 50% de los episodios trombóticos en pacientes con factor V Leiden son provocados por factores predisponentes adicionales<sup>11</sup>. Muchos de estos factores son adquiridos y los datos de este estudio refuerzan la necesidad de buscar dichas condiciones de manera activa en aquellas personas con sospecha de trombofilia, con el fin de evitarlos y disminuir el riesgo de trombosis.

En pacientes con la mutación factor V Leiden, no se encontraron casos de tromboembolismo pulmonar,

lo que sustenta el concepto de la ‘paradoja del Leiden’ documentado desde 1996 por Desmarais y colegas, quienes aseveraron que las razones de disparidad para trombosis venosa profunda eran mayores que las de tromboembolismo pulmonar en presencia de la mutación<sup>17</sup>. Algunos autores explican esta paradoja en los mecanismos para desarrollar ambos eventos, puesto que se ha reconocido que la trombosis venosa profunda está relacionada con resistencia a la proteína C activada, mientras que el tromboembolismo pulmonar es desencadenado por inflamación<sup>5</sup>.

De las 8 mujeres con la mutación factor V Leiden, 2 (25%) tenían antecedente de trombosis venosa profunda en miembros inferiores e historia de abortos recurrentes que no fueron explicados por otras condiciones, con un comportamiento similar a lo reportado en la literatura, en el cual el porcentaje de mujeres heterocigotas para la mutación es de alrededor del 30%<sup>18</sup>. Tampoco se encontró en estas pacientes otras complicaciones obstétricas relacionadas con la presencia de la mutación, como preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o abrupción de placenta.



**Figura 2.** Tendencia durante el período de estudio de las pruebas efectuadas para descartar trombofilias. Los métodos empleados para la realización de las pruebas fueron: FV Leiden y mutación 20210 de protrombina por rRCP; proteínas C, S y antitrombina III por colorimetría; y homocisteína por quimioluminiscencia.

De los pacientes con la mutación factor V Leiden, dos (20%) presentaron accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico. En uno de estos pacientes no fue posible obtener factores de riesgo cardiovascular tradicionales, mientras que en el otro fueron identificados hipertensión arterial, diabetes mellitus e infarto agudo de miocardio como posibles condiciones predisponentes. La relación entre ambas condiciones ha sido poco documentada en la literatura y se considera, como ha sido sugerido por otros autores, que estos factores de riesgo son determinantes en el desarrollo del evento cerebrovascular, otorgando a la trombofilia una menor contribución a este desenlace<sup>19</sup>.

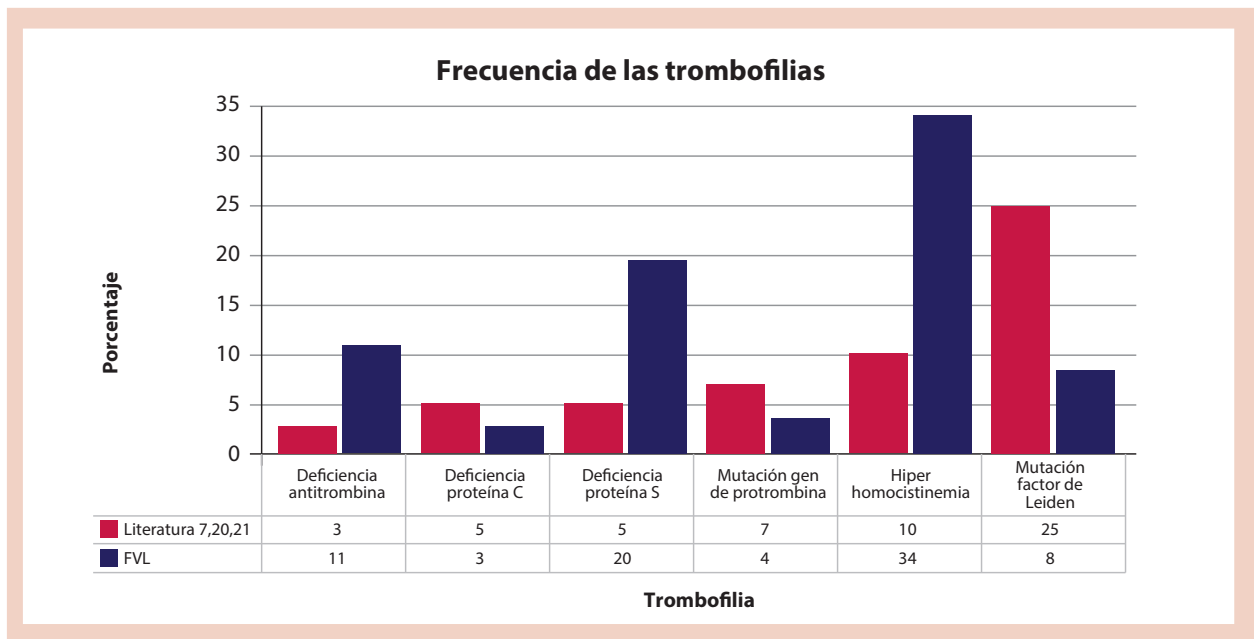
Con respecto a las otras trombofilias, se pudo observar que las frecuencias para las deficiencias de antitrombina III y proteína S fueron mayores a las reportadas en la literatura (figura 3). Dichos resultados deben ser vistos con cautela, ya que estas proteínas pueden estar disminuidas de manera adquirida por diferentes razones: reducción de la síntesis, como es el caso de la enfermedad hepática; incremento en su consumo, como en la trombosis aguda, coagulación intravascular diseminada, sepsis severa, trauma, malignidad, cirugía mayor y circulación extracorpórea; o por aumento en el aclaramiento, como en el síndrome nefrótico y en la utilización de heparinas<sup>4</sup>.

Las pruebas, realizadas en la institución donde se desarrolló el estudio, fueron por colorimetría y

algunas tomadas en el momento de la trombosis, lo que supone la posibilidad de falsos positivos. La recomendación general es que los exámenes se deberían diferir hasta dos semanas luego de completar la terapia anticoagulante oral<sup>20</sup>. En cuanto a la homocisteína, las frecuencias del estudio fueron similares a las obtenidas en trabajos previos, sin embargo, hay gran controversia en la literatura acerca de la asociación de esta alteración con trombosis. Las mutaciones no funcionales de los genes que codifican las enzimas implicadas en su metabolismo han sido asociadas a síndrome de hiperhomocisteinemia, en cuyas características se incluye la trombosis venosa.

El método utilizado para la medición en el estudio fue la quimioluminiscencia y no se usaron métodos moleculares para verificar mutaciones enzimáticas. Por esta razón, otros componentes, como las deficiencias de vitamina B6, B12 y ácido fólico, podrían también llevar a niveles elevados de homocisteína y exacerbar las anormalidades de los sistemas enzimáticos descritos. Sin embargo, aunque la suplementación con estos elementos a menudo reduce los niveles de homocisteína, no ha demostrado disminuir el riesgo de trombosis<sup>21</sup>.

En conclusión, la frecuencia para el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina FII G20210A en trombosis idiopática es menor que la reportada



**Figura 3.** Frecuencia de trombofilias estudiadas comparadas con frecuencias en la literatura.  
 FVL: Fundación Valle del Lili

en la literatura mundial y para otras zonas de nuestro país; no obstante, son relativamente frecuentes y en algunos pacientes sin una causa aparente de su trombosis o con trombosis o abortos recurrentes podría ser importante evaluar la presencia de trombofilias, sin olvidar realizar siempre una búsqueda activa de eventos predisponentes, con el fin de disminuir los desenlaces adversos.

Dentro de las limitaciones, existe la posibilidad de presentarse un sesgo de selección, ya que los datos fueron extraídos de una institución de referencia, por

lo tanto, la frecuencia de la enfermedad puede inferirse como más alta de lo que realmente es y adicionalmente no representar a la población del Valle del Cauca. Puede haber un sesgo de información dado que se recolectaron datos de historias que no fueron realizadas pensando en el estudio, pudiendo existir problemas con la confiabilidad.

### Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

### Referencias

1. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289-96.
2. Ceresetto JM. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. *Clinics [Sao Paulo]* [internet]. 2016;71(1):36-46. Disponible en: [http://doi:10.6061/clinics/2016\(01\)07](http://doi:10.6061/clinics/2016(01)07)
3. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [internet]. 2004;439-56. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2004/1/439.abstract>
4. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med* [internet]. 2010;31(4):659-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.09.007>
5. Van Langevelde K, Flinterman LE, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012;120(5):933-46.
6. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016;91(1):46-9.
7. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* [internet]. 2011;13(1):1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116184> y <http://www.nature.com/articles/gim920112>
8. Torres JD, Cardona H, Álvarez L, Cardona-Maya W, Castañeda SA, Quintero-Rivera F, et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol*. 2006;81(12):933-7.
9. Buitrago LE, Casas CP, Solano MH. Trombosis inusuales y trombofilia, un problema difícil de abordar. Experiencia de cuatro años. *Acta Médica Colombiana*. 2013;38(3).
10. Lacayo-Leñero D, Hernández-Hernández D, Valencia-Martínez A, Barrales-Benítez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: a single tertiary referral hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(8):920-4.
11. Segers K, Dahlbäck B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*. 2007;98(3):530-42.
12. Sandoval C, De la Hoz A, Yunis E. Estructura genética de la población colombiana. *Rev Fac Med - Univ Nac Colomb* [internet]. 1993;41(1):3-14. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/27220>
13. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Colombia una nación multicultural: su diversidad étnica. [internet]. 2007. Disponible en: [https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia\\_nacion.pdf](https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia_nacion.pdf)
14. Franco RF, Santos SE, Elton J, Tavella MH, Zago MA. Prevalence of the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in different human populations. *Acta Haematol*. 1998;100(1):9-12.
15. Aznar J, Vayá A, Estellés A, Mira Y, Seguí R, Villa P, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000;85(12):1271-6.
16. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):366-9.
17. Desmarais S, de Moerloose P, Reber G, Minazio P, Perrier A, Bounameaux H. Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *Lancet*. 1996;347(9012):1374-5.
18. Van Mens TE, Levi M, Middeldorp S. Evolution of factor V Leiden. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):23-30.
19. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(7):1751-6.
20. Hoffman R, Benz E Jr, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology. Basic principles and practice*. 6ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 2013-2024
21. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):397-411.
22. Sveinsdottir SV, Saemundsson Y, Isma N, Gottsäter A, Svensson PJ. Evaluation of recurrent venous thromboembolism in patients with factor V Leiden mutation in heterozygous form. *Thromb Res* [internet]. 2012;130(3):467-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.020>
23. Eid SS, Shubeilat T. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR G677A among 594 thrombotic Jordanian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(6):417-21.