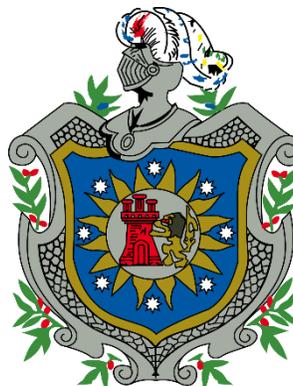


**Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez**

**Managua, Nicaragua**



**Tesis para optar al Título de Especialista en Medicina Interna**

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

**Autor: Dr Saúl Alexander Iván Estrada**

**Residente de Tercer Año**

**Tutor: Dr Ramón Ulises López Funes**

**Especialista en Medicina Interna**

**Marzo, 2018**

## Índice

<b>Agradecimiento</b>	<b>1</b>
<b>Dedicatoria</b>	<b>2</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>6</b>
<b>Justificación</b>	<b>12</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>13</b>
<b>Objetivos</b>	<b>14</b>
<b>Marco Conceptual</b>	<b>15</b>
<b>Diseño metodológico</b>	<b>22</b>
<b>Resultados</b>	<b>41</b>
<b>Análisis de Resultados</b>	<b>44</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>48</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>50</b>
<b>Anexos</b>	<b>54</b>
<b>A) Instrumento de recolección de datos</b>	<b>54</b>
<b>B) Consentimiento Informado</b>	<b>57</b>
<b>C) Tablas</b>	<b>58</b>
<b>D) Gráficos</b>	<b>68</b>

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por darme la vida, empeño y sabiduría y permitir que mis sueños se hagan realidad.

A mi madre Martha Joan Estrada, por ser la fuente de amor incondicional y el principal apoyo durante toda mi vida en todas y cada una de mis metas. Sin ella ninguna hubiese sido posible.

A Marissa Naomi, por permitirme ser tu ejemplo.

Al Dr Adrián Coulson Romero, por ser mi ejemplo a seguir y por cuya vocación tomé la decisión de estudiar esta noble especialidad.

Al Dr Ulises López Funes, por su apoyo total para realizar este trabajo.

Al Dr Allan Pernudi, a la Lcda Luby Montelegre Roberts y Lcdo William Rodríguez, los mejores compañeros para la realización de esta investigación.

A Indira Fernanda, por darle el toque de amor especial a todos los días.

A María de Lourdes, por su amor durante toda la vida.

A mis pacientes, por ser todos ellos fuentes inagotables de conocimiento y valores.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo a Dios por ser el origen de todo. Para El honor y gloria eterna.

A mi madre, Martha Joan Estrada, por ser el origen de mi vida, por su amor incondicional. Sin ti esto no sería posible.

A Marissa Naomi Estrada, por ser la niña de mi vida.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Resumen**

**Introducción:** El desarrollo de la trombosis venosa es un fenómeno complejo y multifactorial en el cual los factores procoagulantes, congénitos y adquiridos, predominan, perpetuando un estado protrombótico. La presencia de una trombofilia congénita confiere un mayor riesgo de adquirir un tromboembolismo venoso. La mutación V de Leiden, descubierta por Owren en 1947, confiere un riesgo relativo de trombosis de 5-7 veces en heterocigotos hasta 80 veces en pacientes homocigotos respectivamente, siendo el territorio venoso profundo de los miembros inferiores el sitio anatómico más frecuente.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Caderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

**Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, tipo prevalencia. La muestra estuvo constituida por 31 pacientes. Se incluyeron Pacientes mayores de 18 años, que seabían leer y escribir, con Diagnóstico previo de Trombosis venosa profunda demostrado por ultrasonido doppler y/o Tromboembolismo pulmonar, evidenciado en Angiotomografía de Tórax y aquellos que aceptaron participar de forma voluntaria y bajo consentimiento informado.

**Resultados y conclusiones:** La frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa ez fue del 9.7%. La mayoría de los pacientes fueron representados por el sexo femenino, eran mayores de 50 años con nivel de escolaridad primaria y provenientes del área urbana. El 90.3% de los pacientes era portador de trombosis venosa profunda asilada, y en un 9.7% también presentaron tromboembolismo pulmonar. La presencia de mutación del factor V de Leiden tuvo una asociación estadísticamente significativa con el antecedente de trombosis en familiares de primer grado de los pacientes, así como la afectación de más de un territorio vascular, en este caso el territorio pulmonar.

## **Introducción**

La enfermedad tromboembólica venosa constituye la tercera causa de mortalidad de origen cardiovascular a nivel mundial, a través de sus dos expresiones clínicas, el tromboembolismo pulmonar, de mayor severidad, y la trombosis venosa profunda. Se estima que la incidencia anual de esta patología en menores de 40 años es de 1/10,000 anualmente, y en pacientes mayores de 75 años de 1/100 respectivamente. El desarrollo de la trombosis venosa es un fenómeno complejo y multifactorial en el cual los factores procoagulantes, congénitos y adquiridos, predominan sobre los factores anticoagulantes, perpetuando un estado protrombótico.<sup>4</sup>

La presencia de una trombofilia congénita confiere un mayor riesgo de adquirir un tromboembolismo venoso, así como la recurrencia de los mismos con el paso del tiempo. El factor V fue descubierto por el noruego Paul Owren, en 1947. Está codificado en el brazo largo del cromosoma 1, donde la mutación del exón número 10 origina el Factor V de Leiden. El estudio de esta trombofilia ha despertado gran interés por la comunidad científica, porque este hallazgo es la causa de la resistencia a la proteína C activada, que a su vez es el factor de riesgo más común para el desarrollo de trombosis, con una frecuencia del 3 al 15% a nivel mundial, donde la frecuencia de la expresión genética de esta mutación varía según el grupo étnico, desde un 9.5 % en caucásicos hasta < 1% en asiáticos y africanos. Por otro lado, el tipo de mutación es determinante para la expresión clínica, porque el riesgo relativo de trombosis es desde 5-7 veces en heterocigotos hasta 80 veces en pacientes homocigotos respectivamente, siendo el territorio venoso profundo de los miembros inferiores el sitio anatómico más frecuente. Cuando el defecto genético se asocia a otras trombofilias congénitas y otros factores adquiridos, el riesgo de trombosis también incrementa.<sup>4</sup>

Existen estudios que demuestran el papel de la mutación del factor V de Leiden más allá de la enfermedad tromboembólica, en el desarrollo de otro tipo de

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

patologías, entre ellas obstétricas, con una frecuencia de abortos del 28 a 30% en mujeres portadoras de la mutación, así como el riesgo relativo de 1.8 a 2.9 veces la probabilidad de desarrollar preeclampsia severa. De igual manera se están realizando estudios para determinar la relación de la mutación con trombosis en otros sitios vasculares, y su repercusión en síndromes coronarios agudos, enfermedad cerebro vascular, así como el sinergismo con otras trombofilias como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>1,15</sup>

La presente investigación tiene como objetivo determinar la frecuencia y el tipo de mutación V de Leiden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la clínica de anticoagulación del hospital Roberto Calderón Gutiérrez, la expresión clínica de la mutación y su relación con otros factores protrombóticos adquiridos.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Antecedentes**

### ***A nivel Mundial***

En el sudeste de Turquía, desde septiembre de 1999 a octubre del año 2000, se investigaron 61 pacientes con Trombosis Venosa para determinar la prevalencia de la mutación del factor V de Leiden. La mutación fue positiva en el 24.6% (15) de los pacientes (22.9% -14- heterocigotos y 1.6%- 1- homocigoto). Los episodios trombóticos fueron TVP en los miembros inferiores en 57 pacientes, TEP en 3 y 1 paciente con trombosis venosa cerebral. El 41% tenía antecedentes de episodios trombóticos previos y el 15% tenía antecedentes familiares de trombosis.<sup>6</sup>

Con el objetivo de reportar la frecuencia de la mutación V de Leiden en pacientes con Lupus en Hungría y la repercusión de ella en el desarrollo de enfermedad trombótica arterial y venosa, con o sin la presencia de síndrome antifosfolípido, se desarrolló un estudio en 120 pacientes con lupus. El 13% presentó positividad para la mutación, comparable a la población caucásica general sin lupus de ese país. La incidencia de trombosis venosa entre los pacientes portadores de la mutación fue mayor (OR de 1.7) que en los pacientes sin mutación (38 vs 29%). De igual manera, la mutación del factor V se asoció a pérdidas fetales (OR 3.9, IC de 1.2 a 10.2, p de 0.02) y mayor prevalencia de Enfermedad vascular cerebral, anomalías valvulares cardíacas y síndrome de Raynaud que en aquellos pacientes con Lupus con o sin anticuerpos antifosfolípidos pero sin la mutación. Desde el punto de vista terapéutico, se concluyó que la mutación V de Leiden conlleva un mayor riesgo de por vida para tromboembolia, y ese defecto genético asociado a Lupus debería ser una consideración para regímenes de anticoagulación más prolongados.<sup>14</sup>

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo en 9 hospitales de Suiza para evaluar si la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de protrombina G20210A estaban asociados a Tromboembolismo venoso recurrente en 354 pacientes mayores de 65 años con su primer episodio de trombosis venosa no

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

provocada, en ausencia de inmovilización (fractura de las extremidades inferiores, el antecedente de viajes en sedestación durante más de seis horas), cirugía mayor reciente, terapia oral con estrógenos, terapia activa contra cáncer en los últimos 3 meses y (cirugía, quimioterapia, radioterapia o cuidados paliativos).<sup>12</sup>

El resultado principal era Trombosis venosa recurrente durante el seguimiento. Se utilizaron regresión de riesgo competitiva, ajustándose esta para la edad, sexo y períodos de anticoagulación como covariable. El 9.0% de los pacientes tenía mutación del Factor V Leiden y el 3.7% del gen G20210A de protrombina. Con 36 meses de seguimiento, los pacientes con mutación V de Leiden y de la gen G20210A de la protrombina tuvieron una incidencia acumulada de trombosis recurrente en el 12.9% y 18.5% respectivamente, comparado con 16.75% de los pacientes sin mutación. Después del ajuste ni el factor V de Leyden (sub-hazard ratio 0.98; 95% CI, 0.35-2.77) ni el gen de protrombina G20210A (sub-hazard ratio 1.15; 95% CI, 0.25-5.19) estuvieron asociados con trombosis recurrente. Se concluyó que realizar la detección de estos defectos genéticos no son de beneficio en pacientes ancianos con un primer episodio de trombosis venosa no provocada.

12

Se realizó un estudio descriptivo en el hospital de Khartoum, de Sudán, durante el período de Diciembre de 2012 a Mayo de 2013 con el objetivo de determinar la tasa de mutación del Factor V de Leiden, entre las mujeres sudanesas con trombosis venosa profunda durante el embarazo y el puerperio. El 94.2% de las pacientes eran puérperas. La mutación de tipo heterocigótica estuvo presente en el 4.3% de las pacientes. La edad media de las pacientes era 21.7 y la paridad promedio de 1.7 hijos.<sup>1</sup>

Con el objetivo de determinar si el tipo de sangre solo y en combinación con la mutación del factor V de Leiden y la protrombina G20210A estaba asociado al riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso e infarto del miocardio en la población general, se llevó a cabo un estudio de dos cohortes Danesas y se

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

determinó que el riesgo atribuible para el desarrollo de tromboembolismo venoso fue de 20% para aquellos pacientes con antígenos no O, 10% para aquellos con mutación del factor V de Leiden y del 1% para la protrombina G20210 A. <sup>15</sup>

En la ciudad de Lazio, Italia, se desarrolló un estudio con el fin de evaluar la prevalencia de trombofilias congénitas o adquiridas en pacientes diagnosticados con trombosis venosa superficial de los miembros inferiores. De 73 pacientes estudiados, el 79.4% (58) presentaron trombosis de la vena safena mayor y un 13.6 % (10) de la vena safena mayor, así como un 12.3% (9) de asociación a Trombosis venosa profunda. El 35% (26) tuvieron un factor desencadenante como embarazo, terapia hormonal, inmovilización prolongada, linfangitis o trauma. En 76% (46) presentó trombofilia, de los cuales el 51% (31) presentaron la mutación V de Leiden (14 homocigotos y 17 heterocigotos), seguido por un 38.3% de pacientes con mutación del gen MTHR c667 T, un 8.3% tenía anticuerpos antifosfolípidos positivos y un 3.3% de la mutación del gen 20210 A de protrombina. <sup>10</sup>

En España, se realizó un estudio para comparar dos cohortes españolas con el objetivo de comparar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden y el gen 20210 A de protrombina tanto en pacientes sanos como portadores de Trombosis venosa profunda y así estimar el riesgo de TVP asociado a cada una de ellas. La frecuencia de mutación de Leiden fue de 19% en pacientes con trombosis venosa versus un 10% de presencia en población sana. Se encontró un OR= 2,41 de desarrollar TVP en presencia de la mutación V de Leiden con un IC del 95%( 0,63-9,19 para una p=0,199). <sup>3</sup>

***En el continente Americano:***

En el estado de Alabama, se realizó un estudio para reportar la prevalencia de la mutación V de Leiden en pacientes europeo americanos y afroamericanos

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

residentes de Alabama, que estaban en el programa de anticoagulación por eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Se reclutaron 317 pacientes entre Abril 2003 y Abril 2005. La frecuencia global de pacientes heterocigotos fue de 4.9%, no se encontraron homocigotos. Los pacientes homocigotos con eventos trombóticos fueron más frecuentes en los pacientes europeos americanos con 8.6% en comparación con los afroamericanos, con 1.4% ( $p = 0.004$ ). La frecuencia fue significativamente mayor entre pacientes con enfermedad trombótica venosa ( $p = 0.014$ ) que arterial ( $p = 0.020$ ). Los pacientes europeo americanos, tuvieron aproximadamente 6.3 veces más probabilidad de haber experimentado un evento trombótico venoso que uno arterial.<sup>8</sup>

Se realizó un estudio en el hospital Universitario de Botucatu, de Sao Paulo, Brasil, con el objetivo de estudiar la prevalencia de las principales trombofilias hereditarias y adquiridas en pacientes con trombosis venosa superficial. Sesenta y seis pacientes fueron evaluados, se encontró que el 95.5% eran caucásicos, 62.1% eran del sexo femenino. Las pruebas moleculares determinaron que el 34.2% de los paciente eran heterocigotos para el factor V de Leiden, 23.6% eran heterocigotos para la mutación del Factor II, el 7.8% tenían deficiencia del factor antitrombina, 2.6% tenían déficit de la proteína S y 2.1 de la proteína C.<sup>7</sup>

En Venezuela, se realizó una investigación con el objetivo de comparar la frecuencia simple o combinada de mutaciones en el factor V (Leiden) y protrombina (G20210A) en 140 sujetos de la ciudad de Valencia. Se dividieron a los pacientes en 3 grupos. El primer grupo pacientes (G-I) consistió en 45 referidos por un centro cardiológico con historia de hipertensión e isquemia miocárdica, el segundo grupo paciente (G-II) fueron 44 con historia de trombosis venosa y el grupo control (G-III) 51 personas saludables. La prevalencia de factor V Leiden en G-I fue 6,6%, 2,2% homocigotas ( $p = 0,6627$ ), y 6,7% heterocigotas para protrombina G20210A ( $p = 0,0993$ ), mientras que en G-II, 18,2% fueron portadores del factor V Leiden ( $p = 0,0407$ ) y 2,3% para protrombina G20210A, todos

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

heterocigotas ( $p = 0,4632$ ). No fueron detectados portadores de mutación de la protrombina G20210A en G-III, pero 3,9% fue heterocigota para el factor V Leiden. Los resultados muestran que el factor V Leiden, es más frecuente en los pacientes con historia de trombosis venosa.<sup>9</sup>

En el occidente de Venezuela se realizó un trabajo de investigación con el objetivo de determinar la prevalencia de la Resistencia a la Proteína C activada y su asociación con el Factor V Leiden en poblaciones indígena y de raza negra. La prevalencia de Resistencia a la Proteína C activada fue de 1,25% (1/80) en indígenas (el caso era heterocigoto para Factor V Leiden) y 4,4% (4/91) en la raza negra (un individuo resultó ser heterocigoto para factor V Leiden). Ninguno de los pacientes con Resistencia a la Proteína C activada tenía antecedentes personales o familiares de trombosis.<sup>17</sup>

Con el objetivo de determinar la prevalencia de los polimorfismos en el factor V de Leiden y la mutación de la protrombina G20210A en la población Chilena y su asociación con tromboembolismo arterial y venoso se realizó un estudio de casos y controles con 149 casos (87 con trombos arteriales y 62 venosos), confirmados por tomografía, electrocardiograma, enzimas cardíacas o doppler, dependiendo del caso y 160 controles sanos. La mutación del Factor V de Leiden fue encontrada en el 5.2% de los pacientes con trombosis y en el 1.3% de los controles sanos ( $p < 0.04$ ). La mutación heterocigota para la proteína protrombina G20210A se encontró en el 5.4% de los pacientes y solo en el 2.5% de los controles.<sup>13</sup>

Se realizó un estudio en Honduras con el objetivo de estimar la prevalencia de los factores de riesgo asociados con trombofilia en una muestra de población saludable. Se procesaron 93 muestras de participantes de ambos sexos entre las edades de 17 a 70 años, sin antecedentes de eventos trombóticos ni padecimientos agudos o crónicos como diabetes, lupus eritematoso sistémico, cáncer, trastornos mieloproliferativos, patologías hepáticas o renales. La

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

frecuencia de la mutación de la protrombina G20210A fue de 2.15 % en forma heterocigota, y no se detectó ningún caso de factor V Leiden.<sup>16</sup>

Se realizó una investigación para determinar la presencia de las mutaciones actor V Leiden y Protrombina G20210A en pacientes Salvadoreños con diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda y analizar las implicaciones clínicas de los hallazgos. De los 38 pacientes a los que se le realizó el test genético, el 100% presentó la variante wild type para ambos genes. No se encontraron las variantes mutadas en heterocigosidad ni homocigosidad.<sup>2</sup>

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Justificación**

Las enfermedades tromboembólicas tienen un origen multifactorial, con causas genéticas y adquiridas, dentro de los factores genéticos, el más común es la mutación del factor V de Leiden. El diagnóstico molecular es un campo en constante expansión en la actualidad que permite conocer la causa genética de las diferentes trombofilias, anteriormente llamadas primarias por la ausencia de una causa evidente (estasis venosa o lesión endotelial).

Según las guías actuales de manejo de las trombofilias, es necesario realizar el tamizaje para trombofilias en pacientes jóvenes con trombosis o en sitios anatómicos inusuales, con recurrencias, durante el embarazo o en mujeres con eventos obstétricos adversos inexplicados. El hallazgo de una trombofilia constituye la piedra angular para la evaluación de riesgo individual y definir el tipo de seguimiento, probabilidad de recurrencia y estrategias de prevención en pacientes seleccionados.

El presente estudio tiene como fundamento formular un antecedente en el abordaje de los pacientes para la búsqueda de la mutación del factor V de Leiden mediante estudios de genética molecular y con ello sentar las bases para el abordaje basado en criterios de pacientes que se sospeche una trombofilia como causa de hipercoagulabilidad.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Planteamiento del Problema**

El factor V es una de las enzimas limitantes en el proceso de mantener un balance hemostático normal. La mutación V de Leiden, es la trombofilia congénita más frecuente, gracias a su descubrimiento, en la actualidad hasta un 50 % de los pacientes con enfermedad tromboembólica se les ha aislado mediante estudios genéticos la presencia de al menos una trombofilia, cuya frecuencia de presentación en la población general es susceptible de presentar variaciones que dependen de factores como el grupo étnico, la edad, las características hereditarias, entre otras. En Nicaragua no se han realizado este tipo de estudio que determine la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en pacientes con enfermedad tromboembólica, por lo que se plantea el siguiente problema:

¿Cuál es la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Caderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017?

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Determinar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Caderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

### **Objetivo Específico:**

1. Describir las características socio biológicas de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Caderón Gutiérrez.
2. Investigar los antecedentes personales y familiares de enfermedad tromboembólica de los pacientes.
3. Describir las características clínicas de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación.
4. Determinar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, en los pacientes con enfermedad tromboembólica por medio de **Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa.**
5. Identificar la frecuencia de otros factores protrombóticos en la aparición de enfermedad tromboembólica venosa de los pacientes.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Marco Conceptual**

### **Definición de trombofilia**

Según la OMS, es la predisposición que tiene un individuo a desarrollar una patología tromboembólica, y esta tendencia así como la expresión clínica individual de la misma depende de la interrelación de factores genéticos, ambientales y características clínicas particulares adquiridas.

### **Clasificación de las Trombofilias**

#### **Según el origen:**

##### **Congénitas**

- Mutaciones: Factor V Leiden, Gen de la Protrombina, Metil-Tetrahidrofolato Reductasa, Hiperhomocisteinemia.
- Déficit de Factores Anticoagulantes: Proteína C, Proteína S, Proteína Z, Antitrombina III.
- Polimorfismos de Genes: Enzima Convertidora de la Angiotensina, Inhibidor del Activador del Plasminógeno.

##### **Adquiridas**

- Primarios
  - Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos
- Secundarios
  - Desbalance coagulación/Fibrinólisis
    - Sepsis
    - Neoplasias
    - Embarazo
    - Anticonceptivos orales/ terapia de remplazo hormonal
  - Anomalías Plaquetarias
    - Trombocitopenia Inducida por Heparina

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

- Síndromes mieloproliferativos crónicos
- Anomalías vasculares y reológicas
  - Hiperviscosidad
  - Superficies artificiales
  - Estasis venoso
  - Púrpura Trombocitopénica trombótica
  - Vasculitis

### **Criterios para realizar la detección de una Trombofilia**

- Pacientes con historia de ETEV recurrente.
- Primer episodio trombótico venoso a los 45-50 años o menos.
- Primer episodio trombótico no provocado a cualquier edad
- Primer episodio trombótico en un sitio inusual
- Primer episodio trombótico relacionado con embarazo y puerperio, anticonceptivos orales o terapia hormonal de remplazo.
- Mujeres con dos o más pérdidas de embarazo y en niños con trombosis venosa o arterial.
- Miembros de la familia de un individuo con defecto de la coagulación conocido o mutación del FV Leiden.
- Mujeres asintomáticas que pertenezcan a familias trombofílicas que estén embarazadas, que pretendan recibir terapia hormonal o embarazarse.
- Mujeres con eclampsia severa inexplicada, restricción intrauterina de crecimiento, síndrome de hemólisis-enzimas hepáticas elevadas-plaquetas bajas (HELLP) y abruptio placentae.

### **Fases de la coagulación**

Iniciación

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

El factor tisular o tromboplastina (III) se expresa en el endotelio de manera normal a nivel de la membrana celular. Cuando se produce una lesión endotelial el factor tisular entra en contacto con el factor VII circulante y se forma el complejo FT/FVII el cual tiene la capacidad de activar al factor IX, X y V, así como a otros factores procoagulantes y anticoagulantes. El factor X permanece en la luz endotelial activando al factor V y permitiendo junto al factor Va la activación de trombina lo cual es un paso esencial para la activación del f VIII y la activación plaquetaria previo a la fase de amplificación.

**Fase de Amplificación:**

La trombina generada durante la fase de iniciación se convierte en un potente activador plaquetario, las cuales exponen sus fosfolípidos de membrana y la posterior liberación de los gránulos plaquetarios alfa que constituyen también factor V activado el cual es completamente encendido por la trombina y el factor Xa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de Von Willebrand (FvW) del factor VIII para activarlo posteriormente. Las plaquetas reclutadas proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación.

**Fase de Propagación:**

El factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando en complejo de tenasa. El complejo de «tenasa» activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente a través de la acción del complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El complejo de tenasa se cree que es 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa. El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

## Diagrama del proceso de coagulación

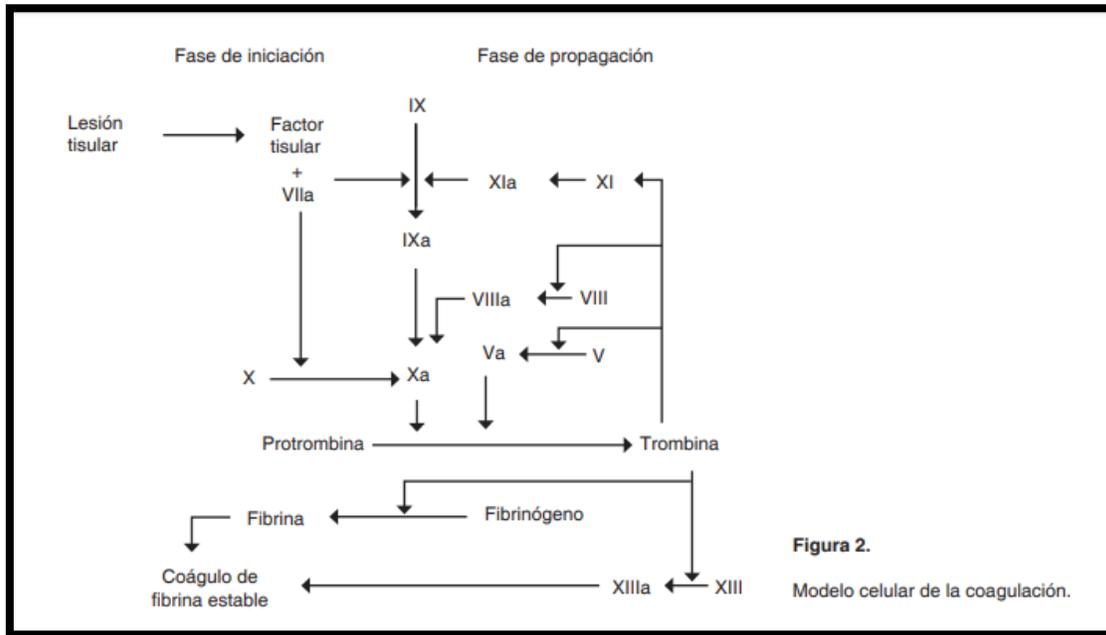


Figura 2.

Modelo celular de la coagulación.

Tomado de Flores- Rivera Oscar Iván. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 37. Supl. 2 Octubre-Diciembre 2014.

## Factor V

Fue descubierto por el noruego Paul Owren, en 1947, es una glicoproteína de una sola cadena de 330 kilodaltons con una concentración plasmática de 20 mmol/L (0.007g/L). Es producido a nivel hepático y un 25 % se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas, desde donde es liberado a la circulación posterior a su activación.

El factor V se codifica en el brazo corto del cromosoma 1 y codifica una preproteína de 2224 aminoácidos, comparte un 40% de su estructura con el factor VIII.

Durante la hemostasia normal, la Proteína C activada limita la formación del coágulo por inactivación proteolítica de los factores Va y VIIIa; para su actividad requiere ser activada por la trombina para convertirse en APC, activación que es

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

más eficiente en presencia de trombomodulina y de un receptor de proteína C endotelial.

La proteína S es una glucoproteína dependiente de la vitamina K que actúa como cofactor no enzimático y hace que los factores Va y VIIIa sean más accesibles a la escisión mediada por la APC; durante la hemostasia normal, la APC hidroliza el factor V activado y el factor VIII activado produciendo su inactivación. El factor V activado participa en la activación de la protrombina, haciendo parte del complejo protrombinasa. Si esto no ocurre, se considera que hay resistencia a la proteína C activada.

### **Mutación del factor V de Leiden**

La mutación del factor V de Leiden, fue descrita por primera vez en 1993 por Dahlback. Se estudiaron pacientes en los cuales se encontró una resistencia a la actividad proteolítica de la proteína C activada, la cual es una serinproteasa que realiza la proteólisis de los factores V y VIII activados había una mutación del gen que lo codifica, que produce la sustitución del aminoácido arginina en la posición 506 por glutamina.

El FV Cambridge, se origina cuando la proteína del FV sufre un cambio de arginina a treonina en el residuo 306, produciendo una alteración en el segundo punto de corte por parte de la APC, lo que da como resultado la resistencia a la APC.

En el FV Hong Kong, se da un cambio de arginina a glicina en la posición 306 de la proteína del FV, la cual no está asociada a resistencia a la proteína C activada.

El factor V de Liverpool está dado por el cambio de una tiamina a una citosina en la posición 1250 también conocida como FV-Ile359Thr.

### **Epidemiología**

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

El 3 al 15% de la población caucásica presenta resistencia al efecto anticoagulante de la Proteína C activada, debido a la presencia del factor V de Leiden. Por otra parte, la mutación V de Leiden está presente en el 20-50% de los pacientes con Trombosis venosa profunda. En los portadores heterocigotos, el riesgo de sufrir un evento trombótico es de 3 a 7 veces y en los homocigotos es de 80 veces con respecto a la población general.

La prevalencia de esta anomalía genética en la población española se estima que oscila entre el 3 y el 5%

### **Fisiopatología**

El Factor V circula en el plasma como un cofactor con poca actividad procoagulante. En presencia de trombina es activado (Factor V activado, FVa) y funciona como cofactor del Xa en la activación de la protrombina. El factor Va es regulado por la proteína C activada en conjunto con la proteína S activada para favorecer la degradación por proteólisis y limitar la cadena de la coagulación de esta manera.

Una mutación puntual en el gen del factor V, conocida como el factor V de Leiden, condiciona el remplazo de la Arginina en su posición 506 y lo sustituye por Glutamina. Este sitio de sustitución corresponde a uno de los tres sitios de clivaje del factor V activado dependientes de proteína C. La consecuencia es el desarrollo de resistencia a la acción de la proteína C activada, lo que condiciona un desbalance en el equilibrio por y anticoagulante y con ello un estado de hipercoagulabilidad de por vida que incrementa la probabilidad de trombosis venosa profunda de 3 a 7 veces aún en población heterocigota, con respecto a la población sin la mutación.

### **Características clínicas.**

Los pacientes que tienen la mutación del factor V de Leiden tienen un riesgo relativo de trombosis que va desde 5-7 veces en heterocigotos hasta 80 veces en

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

pacientes homocigotos respectivamente, siendo el territorio venoso profundo de los miembros inferiores el sitio anatómico más frecuentemente afectado. Solo por características clínicas es imposible determinar quién es portador de la mutación, sin embargo existen predictores que aumentan la sospecha de una trombofilia congénita (pacientes menores de 50 años, mayores de 50 años sin asociación a neoplasia u otro factor evidente, trombosis en sitios anatómicos poco frecuentes, recurrencia de la trombosis, complicaciones obstétricas a repetición).

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal. Nombre Común: Estudio de Prevalencia.

**Área de estudio:** El área de estudio se encuentra en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, corresponde a la clínica de anticoagulación donde son atendidos los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

**Período.** La información fue recolectada y procesada durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

**Universo:** El universo está constituido por el total de pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) que recibían seguimiento por terapia de anticoagulación en la clínica correspondiente.

**Muestra:** Esta sección se divide en dos partes: a) cálculo del tamaño de la muestra; y b) selección de la técnica de muestreo.

a) Cálculo del tamaño de la muestra:

Se utilizó el Sample Size Calculator for Prevalence Studies (SSCPSversion1001) (Calculadora para el tamaño de la muestra en estudios de prevalencia). Según estudios de la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, en estudios a nivel mundial y Latinoamericano, la prevalencia oscila de 5 a 10%, por lo tanto se realizará el cálculo con los siguientes datos:

- Nivel de Confianza: 95%
- Prevalencia Esperada: 5% (0.05)
- Tamaño de la Población: 53 pacientes activos en el censo mensual de asistencia, con un error de 0.05 y con la corrección para un Universo Finito conocido, el tamaño de la muestra debe ser de 31 pacientes.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

La fórmula para calcular el tamaño de la muestra en estudios de prevalencia con universo finito conocido utilizada por el SSCPS versión 1001 es:

$$n' = \frac{NZ^2P(1-P)}{d^2(N-1) + Z^2P(1-P)}$$

- n': tamaño de la muestra con corrección para población finita
- N: tamaño de la población
- Z: Z para un nivel de confianza
- P: proporción esperada (si la prevalencia es 5% P=0.05) y
- d: precisión o error (si la precisión es 5%, entonces d= 0.05).

b) Selección del Tipo de Muestreo:

Se utilizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se seleccionaron a los pacientes a medida que asistían a su consulta de seguimiento en la clínica de anticoagulación del Hospital.

#### **Criterios de selección de la muestra:**

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que sepan leer y escribir.
- Pacientes con Diagnóstico previo de Trombosis venosa profunda demostrado por ultrasonido doppler y/o Tromboembolismo pulmonar, evidenciado en Angiotomografía de Tórax.
- Aquellos que aceptaron participar de forma voluntaria y bajo consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acepten participar voluntariamente.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

- Pacientes con enfermedad tromboembólica asociada al diagnóstico de Neoplasia y con tratamientos de quimioterapia en los últimos seis meses.
- Pacientes con cuestionarios y fichas llenados de forma incompleta y registros incompletos en su expediente clínico.

### **Métodos, Técnicas y Procedimientos para la recolección de la información.**

A cada paciente con Enfermedad tromboembólica venosa que cumplía con los criterios de selección, cuando asistía a su consulta, se le invitó a participar en el estudio, se leyó la Carta de autorización del estudio y a los que aceptaron participar se les aplicó la ficha de recolección de datos. Se siguió el siguiente Flujograma:

Los instrumentos de evaluación empleados son:

1. Un cuestionario que abarca las características Sociodemográficas de los pacientes, antecedentes personales y familiares de trombosis, características clínicas del paciente al momento de la trombosis y la presencia de factores asociados.
2. Ficha de resultado de biología molecular para reportar la presencia o ausencia de la mutación V de Leiden.

#### **1. Cuestionario**

Es un cuestionario estructurado, conformado por preguntas abiertas y cerradas, consta de los siguientes acápite:

Datos sociodemográficos: Abarca las variables: edad, sexo, estado civil, escolaridad y procedencia.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Antecedentes: Se preguntó por el antecedente personal y familiar de enfermedad tromboembólica venosa, y en el caso de las pacientes femeninas, de eventos obstétricos adversos como aborto, parto pre término o mortinatos.

Características clínicas de los pacientes: Tipo de enfermedad tromboembólica, sitio anatómico de la trombosis, tipo de anticoagulación recibida al diagnóstico y al mantenimiento.

Factores asociados a enfermedad tromboembólica.

2. Reporte de Biología Molecular.

Presencia de la Mutación V de Leiden.

Tipo de Mutación (Heterocigota y Homocigota)

### **Lista de Variables**

Responden al Objetivo 1:

1. Edad

2. Sexo

3. Escolaridad

4. Estado Civil

5. Procedencia

Responden al Objetivo 2:

8. Antecedente personal de ETV.

9. Antecedente familiar de ETV.

10. Antecedente de eventos obstétricos adversos.

Responden al Objetivo 3:

11. Tipo de trombosis.

12. Sitio anatómico de la Trombosis.

13. Tipo de anticoagulación al diagnóstico

14. Tipo de anticoagulación de mantenimiento.

Responden al Objetivo 4:

15. Presencia de Mutación del Factor V de Leiden

16. Tipo de Mutación.

Responden al Objetivo 5:

17. Embarazo / Puerperio.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

18. Tabaquismo.
19. terapia de Reemplazo Hormonal
20. Enfermedad del Tejido Conectivo.
- 21: Hipertensión Arterial Crónica.
22. Diabetes Mellitus.
23. Enfermedad Renal crónica.
24. Índice de masa corporal.
25. Cirugía mayor reciente.
26. Trauma y/o fractura reciente.

### **Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Técnica de restricción de longitud de polimorfismos para la detección del FVL.**

Posterior a la recolección de datos en el instrumento, a los pacientes se les tomó una muestra de sangre previa asepsia y antisepsia de la región cubital con técnica de extracción al vacío, y se recolectaron 4 cc de sangres fresca en un tubo EDTA el cual se guardó en termo y se envió al laboratorio de Biología molecular para su procesamiento por el equipo conformado por el Dr. Allan Pernudi, MSc y los estudiantes Luvy Montealegre Roberts y William Rodríguez del último año de Bioanálisis clínico. La técnica de procesamiento de la muestra se describe a continuación.

#### Extracción de ADN

##### **CUADRO NO. 1: EXTRACCIÓN DE ADN**

<b>MATERIALES</b>	<b>REACTIVOS</b>	<b>EQUIPOS</b>
Columnas de purificación	Buffer AL	Bloque de calentamiento
Guantes desechables	Buffer AE	Campana de extracción
Gradilla	Buffer AW1	Centrifugadora
Puntas estériles para pipetas	Buffer AW2	Nanodrops
Tubo colector (2 ml)	Etanol (96-100%)	Pipetas con filtros hidrófobos graduadas en micro litros (1-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl).
Tubo eppendorf (1.5 ml)	Proteinasa K	Vórtex

La extracción de ADN se realizará a partir de 200 µL de sangre total con EDTA, mediante la utilización del QIAamp DNA Mini Kit, siguiendo el protocolo estandarizado por el Laboratorio de Biología Molecular MA. “Elmer Cisneros” *in memoriam*.

Antes de empezar realizar las siguientes actividades:

- Δ Equilibrar las muestras a temperatura ambiente (15-25°C).

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Δ Equilibrar Buffer AE a 37°C para la elución en el paso p).

El procedimiento para la extracción de ADN es el descrito a continuación:

- a) En un tubo eppendorf previamente rotulado añadir 20 µl de Proteinasa K, 200 µl de muestra sangre total y 200 µl del buffer AL.
- b) Mezclar en Vórtex durante 15 segundos.
- c) Incubar a 56°C por 10 minutos.
- d) Centrifugar brevemente hasta alcanzar 8,000 RPM.
- e) Agregar 200 µl etanol y mezclar durante 15 segundos en Vórtex.
- f) Centrifugar brevemente hasta alcanzar 8,000 RPM.
- g) Trasvasar el contenido del tupo eppendorf a una columna de purificación, sin mojar el borde. Cerrar con tapa.
- h) Centrifugar a 8,000 RPM por 1 minuto.
- i) Abrir cuidadosamente la columna de purificación y añadir 500 µl de buffer AW1 sin mojar el borde. Cerrar la tapa.
- j) Centrifugar a 8000 RPM durante 1 minuto.
- k) Colocar la columna en un tubo colector y desechar el tubo que contiene el filtrado.
- l) Abrir cuidadosamente la columna de purificación y añadir 500 µl de buffer AW2 sin mojar el borde. Cerrar la tapa.
- m) Centrifugar a 13,500 RPM durante 3 minutos.
- n) Descartar el filtrado y centrifugar a 13,500 RPM por 1 minuto.
- o) Descartar el tubo colector. Trasvasar el contenido a un tubo eppendorf de 1.5 ml, previamente rotulado.
- p) Añadir 30 µl de buffer AE y dejar reposar por 5 minutos.
- q) Centrifugar a 8.000 RPM durante 1 minuto.
- r) Cuantificar el ADN extraído en Nanodrops, la relación 260/280 deberá estar entre 1.8 – 2.0 D.O.
- s) Guardar ADN a -20°C hasta su procesamiento.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

<b>CUADRO NO. 2: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA</b>		
<b>MATERIALES</b>	<b>REACTIVOS</b>	<b>EQUIPOS</b>
Guantes desechables	Agua grado PCR	Centrifugadora
Puntas estériles para pipetas	Buffer Y 10x (2mM de MgCl <sub>2</sub> )	Gradilla con control de temperatura
Tubo eppendorf (0.5 ml)	Enhancer 5x	Pipetas con filtros hidrófobos graduadas en microlitros (0,5-10 µl, 2-20 µl, 20-200 µl).
	dNTPs	Termociclador
	Primers 10x (F)	
	Primers 10x (R)	

Para la amplificación del polimorfismo se utilizarán primers y metodología descritos por Huber *et al.* (2000).

En cada corrida montar los controles correspondientes:

- Δ Para preparar un control negativo, reemplazar el ADN con agua grado reactivo.
- Δ Para preparar un control no mutado, utilizar ADN de paciente previamente detectado como no portador del polimorfismo G1691A.
- Δ Para preparar un control positivo, utilizar ADN de paciente previamente detectado con el polimorfismo G1691A.

Reconstitución de Primers

- a) Centrifugar tubos con primers liofilizados tanto Forward como Reverse (Ver en Anexos No. 2 las especificaciones de primers para amplificación del Gen F5).

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

- b) Para llevarlos a una concentración de 100x, agregar a cada tubo 250 µl de agua grado PCR.
- c) Dejar reposar por 5 minutos.
- d) Para preparar 50 µl de volumen a una concentración de 10x, usar 5 µl de primers 100x y 45 µl de agua grado PCR.
- e) Hacer alícuotas tanto para primers Forward como Reverse.

**Mix para PCR**

- a) Calcular la cantidad de componentes para la PCR usando el siguiente cuadro:

<b>CUADRO NO. 3: MIX PARA PCR</b>	
<b>COMPONENTE</b>	<b>VOLUMEN POR MUESTRA (µl)</b>
Buffer Y 10x (2mM de MgCl <sub>2</sub> )	5
Enhancer 5x	10
dNTPs	1
Primers 10x (F)	1.5
Primers 10x (R)	1.5
Taq Polimerasa (2.5 UI)	0.5
ADN	Equivalente a 300 ng/µl en muestras de pacientes y controles no mutados. Y a 150 ng/µl en controles positivos.
Agua grado reactivo	A completar volumen final
<b>VOLUMEN FINAL</b>	<b>50</b>

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

b) Programar el Termociclador según se indica a continuación:

**CUADRO NO. 4: PERFIL DE TEMPERATURA PARA AMPLIFICAR EL GEN**

**F5 MEDIANTE PCR.**

<b>Desnaturalización</b>	Temperatura (°C)	95
	<b>Amplificación</b>	Tiempo (minutos)
<b>Extensión final</b>	Número de ciclos	40
	94 °C durante 1 minuto	
	55 °C durante 1 minuto	
	72 °C durante 1 minuto	
<b>Elongación</b>	Temperatura (°C)	72
	Tiempo (minutos)	05
<b>Enfriamiento</b>	Temperatura (°C)	04

Digestión con enzima de restricción

Se usó la enzima de restricción *Hind III* (Ver Anexo No. 3 las especificaciones de *Hind III*).

a) Calcular la cantidad de componentes para la digestión con enzimas de restricción usando el siguiente cuadro:

**CUADRO NO. 5: MIX PARA DIGESTIÓN CON ENZIMA DE RESTRICCIÓN**

<b>COMPONENTE</b>	<b>VOLUMEN POR MUESTRA (µl)</b>
Producto de PCR (ADN amplificado)	26
Buffer 10x	3
Enzima <i>Hind III</i>	1
<b>VOLUMEN FINAL</b>	<b>30</b>

b) Incubar a 37°C ya sea por 2 horas o durante toda la noche.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

c) Inactivar la enzima a 80 °C por 20 minutos.

Electroforesis en gel de agarosa

**CUADRO NO. 6: ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA**

<b>MATERIALES</b>	<b>REACTIVOS</b>	<b>EQUIPOS</b>
Beaker (500 ml)	Agarosa	Cámara de electroforesis
Guantes desechables	Bromuro de etidio	Fuente de poder
Gradilla	Ladder (100 bp)	Microondas
Parafilm	Loading buffer (6x)	Impresora
Puntas estériles para pipetas	TBE 1x	Pipetas con filtros hidrófobos graduadas en microlitros (0.5-10 µl, 2-20 µl, 10-100 µl).
Probeta (100 mL)		Transiluminador

- Limpiar y acomodar la cámara de electroforesis y el peine a usar.
- Para preparar un gel de agarosa al 3.0%, pesar 2.4 gramos de agarosa en la balanza analítica, hacerlo en un Beaker de 250 ml.
- Agregar 80 µl de buffer TBE 1x (Tris base, ácido bórico y EDTA con pH de 7.2) medirlo en una probeta de 100 µl.
- Añadir una pequeña cantidad de TBE 1x (alrededor de 30 µl). Y luego, la cantidad restante de TBE 1x.
- Disolver la agarosa calentando la mezcla en microondas durante 2 minutos y 30 segundos.
- Dejar enfriar la agarosa hasta que no se observe emisión de vapor.
- Agregar 3 µl de bromuro de etidio, mezclar vigorosamente.
- Verter la agarosa en la plataforma de electroforesis y dejar solidificar por 30 minutos.
- Remover cuidadosamente el peine.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

- j) Agregar en la cámara, TBE 1x hasta cubrir el gel (~1 mm por encima del gel).
- k) Atemperar productos de amplificación digeridos con la enzima de restricción y el marcador de peso molecular (100 bp).
- l) En un trozo de Parafilm mezclar las muestras de ADN, controles y marcadores de peso molecular, hacer esto de la siguiente manera:
  - a. En el pozo 1 colocar 3 µl de Ladder (100 bp) con 1 µl de Loading Buffer (6x).
  - b. En pozo 2 colocar 8 µl de producto digerido y 2.0 µl de Loading Buffer (6x).
  - c. En el siguiente pozo después de haber montado todas las muestras de ADN colocar 8 µl de control positivo y 2.0 µl de Loading Buffer (6x).
  - d. En el pozo que sigue colocar 8 µl de control negativo y 2.0 µl de Loading Buffer (6x).
- m) Colocar cables correspondientes a la cámara para que suministren el voltaje necesario.
- n) Cerrar la cámara de electroforesis y programar el equipo a 120 V por 1 hora y 40 minutos.
- o) Examinar el gel en luz UV, colocándolo sobre el Transiluminador para visualizar las bandas correspondientes al fragmento digerido (que se verifica por el tamaño que presenta).

---

**CUADRO NO. 7: INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA ESTANDARIZADA**

---

<b>TAMAÑO DEL FRAGMENTO OBTENIDO</b>	<b>INTERPRETACIÓN</b>
Un fragmento de 241 bp	Individuo normal.
Un fragmento de 241 bp, 209 bp (la banda restante de 32 bp producido por <i>Hind III</i> en individuos con FVL no se logra observar en el gel de electroforesis).	Individuo heterocigoto para el polimorfismo G1691A.
Un fragmento de 209 bp (la banda restante de 32 bp producido por <i>Hind III</i> en individuos con FVL no es observable).	Individuo homocigoto para el polimorfismo G1691A.

---

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

### Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Indicador	Valor	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que se realiza el estudio.	Años cumplidos	Número de años	19-29 30-39 40-49 50-59 60 o más
Sexo	Características fisiológicas y anatómicas que se adquieren desde el nacimiento.	Referido por el Paciente en el Cuestionario	Femenino Masculino	
Escolaridad	Nivel académico del paciente al momento del estudio.	Referido por el paciente en el cuestionario	Analfabeto Sabe Leer y Escribir Primaria Secundaria Técnico Universitario	
Estado civil	Es la situación de hecho o conyugal actual de la persona en relación con las leyes actuales del país	Referido por el paciente en el cuestionario	Soltero Acompañado Casado Divorciado Viudo	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Procedencia	Caracterización del domicilio del paciente al momento del estudio, en lo que respecta a su pertenencia al área rural o urbana.	Referido por el paciente en el cuestionario	Urbano Rural	
Antecedente Personal Previo de Tromboembolia venosa	El paciente tiene episodios previos de Trombosis venosa profunda o Tromboembolismo pulmonar	Referido por el paciente en el cuestionario	Si No	
Antecedente Familiar de Tromboembolia venosa	El paciente tiene familiares en primer o segundo grado de consanguinidad con episodios previos de Trombosis venosa profunda o Tromboembolismo pulmonar	Referido por el paciente en el cuestionario	Si No	
Antecedentes ginecoobstétricos adversos	Las pacientes femeninas presentaron eventos obstétricos adversos como Aborto, parto pretérmino, mortinatos, desprendimiento prematuro de placenta.	Referido por las pacientes en el cuestionario	Si No	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Tipo de Enfermedad tromboembólica	Tipo de Manifestación clínica con la que se diagnosticó la enfermedad tromboembólica.	Obtenido a partir del expediente clínico	TVP aislada TEP aislada TVP + TEP	
Sitio Anatómico	Sitio anatómico venoso donde se originó la trombosis al momento del diagnóstico.	Obtenido a partir del expediente clínico	VCI Ileofemoral Femoropoplíteo Infrapoplíteo Miembros superiores Arterias Pulmonares	
Embarazo/Puerperio	La Trombosis venosa profunda o pulmonar se desarrolló en el contexto de Embarazo o Puerperio alejado.	Obtenido a partir del expediente clínico	Si No	
Tabaquismo Crónico	El paciente tiene hábito tabáquico activo, regular y significativo al momento del desarrollo de la trombosis venosa.	Referido por el paciente en el cuestionario	Si No	
Terapia Hormonal	Las pacientes femeninas que estaban en terapia hormonal incluyendo Terapia de remplazo y anticonceptivos hormonales.	Referido por la paciente en el cuestionario	Si No	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Enfermedad del Tejido Conectivo	Pacientes que tenían enfermedad del tejido conectivo (Lupus generalizado, Artritis reumatoide) al momento del diagnóstico.	Referido por la paciente en el cuestionario y obtenido a partir del expediente clínico.	Si No	
HTA crónica	Pacientes que tenían Hipertensión arterial crónica conocida al momento del diagnóstico de la trombosis.	Referido por la paciente en el cuestionario y obtenido a partir del expediente clínico.	Si No	
Diabetes Mellitus	El paciente tiene Diabetes Mellitus previa al diagnóstico de la trombosis venosa.	Referido por la paciente en el cuestionario y obtenido a partir del expediente clínico.	Si No	
Enfermedad Renal Crónica	El paciente tiene el antecedente de enfermedad renal crónica según las guías KDIGO al momento del diagnóstico de trombosis.	Obtenido a partir del expediente clínico.	Si No	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Índice de masa corporal	Es el cociente del peso en Kilogramos entre la altura en metros elevada al cuadrado.	Referido por el paciente.	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III	kg/mtr2
Cirugía mayor reciente	Cirugía que involucra cavidad craneal, torácica, abdominal o vascular proximal en los 30 días previos al diagnóstico de trombosis.	Referido por el paciente	Si No	
Trauma/Fractura reciente	Presencia de trauma o fractura que meritara la inmovilización de una extremidad por más de 72 horas en los 30 días previos al diagnóstico de trombosis.	Referido por el paciente	Si No	
Mutación del factor V de Leiden	Presencia de la mutación del Factor V de Leiden, resultado obtenido por Reacción en cadena a la polimerasa en tiempo final.	Obtenido a través de PCR	Positivo Negativo	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Tipo de Mutación	Mutación de uno o los dos alelos del factor V.	Obtenido a través de PCR	Heterocigot o Homocigoto	
------------------	--	--------------------------	--------------------------	--

**Procesamiento de la información.**

Para procesar los datos se construyó una Base en el Paquete Estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 22.0), donde se introdujeron los datos sociodemográficos de los pacientes, los antecedentes personales y familiares de trombosis, las características clínicas y los resultados de biología molecular con respecto a la presencia de Mutación V de Leiden. Las tablas obtenidas se trasladaron al programa Microsoft Excel Office 2007 para la elaboración de los gráficos.

**Plan de Tabulación y Análisis.**

Se realizaron dos tipos de análisis:

1) El descriptivo: se obtuvieron las frecuencias y porcentajes de las variables sociodemográficas, los antecedentes personales y familiares de trombosis, las características clínicas y la presencia de Mutación V de Leiden, mediante el análisis univariado y la presentación en tablas de distribución de frecuencia.

2) El análisis inferencial consistió en obtener las asociaciones entre las variables Sociodemográficas, los antecedentes personales y familiares de trombosis, las características clínicas y lo resultados de biología molecular con respecto a la presencia de Mutación V de Leiden, utilizando el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas y cuantitativas. Los resultados se consideran significativos cuando el estadístico resultó menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). Se realizó un análisis bivariado que se presenta en tablas de contingencia.

**Cruce de Variables**

- Frecuencia de la mutación V de Leiden según el sexo de los pacientes.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

- Frecuencia de la mutación V de Leiden según la edad de los pacientes.
- Frecuencia de la mutación V de Leiden según el antecedente personal de Enfermedad tromboembólica venosa.
- Frecuencia de la mutación V de Leiden según el antecedente familiar de Enfermedad tromboembólica venosa.
- Frecuencia de la mutación V de Leiden según la presencia de antecedentes ginecoobstétricos adversos.
- Frecuencia de la mutación V de Leiden según el tipo y número de territorios con trombosis
- Frecuencia de la mutación V de Leiden según los factores asociados a trombosis adquiridos de los pacientes

#### Consideraciones Éticas

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se les explicó el estudio y se les entregó un consentimiento Informado, en la cual se les explicó los fines de la investigación y se aseguró el anonimato de los participantes, los que aceptaron de forma voluntaria participar en el estudio a firmaron el consentimiento.

## **Resultados**

Según los hallazgos de la investigación, en lo que respecta a las características generales, el 83.9% de los pacientes son del sexo femenino, el 58% tenía 58 años o más y un 54.8% cursó la primaria. El 64.6 % de la población tenía una relación de hecho estable y la gran mayoría pertenecía al casco urbano con un 96.8%. En cuanto a la ocupación, el 61.3% de la muestra declaró ser ama de casa.

Se evaluaron los antecedentes de los pacientes, el 83.9% no tenían antecedentes previos de enfermedad tromboembólica, sin embargo, el 25.8% tenía familia con antecedentes trombosis venosa profunda, y en el caso de las pacientes femeninas, un 42.3% de ellas refirió haber presentado algún evento obstétrico adverso.

Se revisaron las características clínicas de los pacientes y se encontró que un 90 % tenía una trombosis venosa profunda aislada, en contraste a un 10 % que además presentó Tromboembolismo pulmonar. Con respecto a los sitios anatómicos implicados por orden de frecuencia, en primer lugar fue el Femoropoplíteo con 42%, seguido del Infrapoplíteo con 39%, y luego el Ileo femoral con 13%, un 9.7% presentó trombos en las arterias pulmonares y el 6% de las venas de los miembros superiores.

En cuanto a los factores asociados a enfermedad tromboembólica encontrados en esta muestra, el 22.6% hacía uso del tabaco, el 39% de los pacientes tenía sobrepeso, un 35% tenía un peso normal y un 23% Obesidad grado 1. De igual manera el 22.6% eran hipertensos crónicos, el 12.9% eran diabéticos, el 6.5% era portador de enfermedad autoinmune (1 caso de Lupus eritematoso generalizado y uno de artritis reumatoidea, un 3.2% tenía enfermedad renal crónica (Kdigo g3b) solo un paciente tenía cirugía mayor reciente (colecistectomía en el mes previo al estudio) y ningún paciente tenía trauma en los últimos días previos al episodio de trombosis. En el caso de las pacientes femeninas, solo había una paciente puérpera alejada, correspondiente al 3.8% de la muestra y a su vez solo una paciente utilizaba anticonceptivos orales previo al desarrollo de trombosis.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

En cuanto a la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden un 9.75 (3 pacientes) fueron positivos, todos ellos heterocigotos, no se encontraron pacientes homocigotos en esta muestra.

Al realizar el cruce de variables se encontró que la frecuencia de la mutación del factor V según el sexo, fue de un 66.6% (2) de pacientes femeninos y un 33.3% (1) masculino. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre sexo y presencia de mutación (Chi 2: 0.727, p: 0.606).

En el caso de los grupos etáreos, el 33.3% de los pacientes tenía entre 18 – 29 años y un 66.6% tenían entre 50-59 años. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre grupo etáreo y presencia de mutación (Chi 2: 3.67 p: 0.312).

Al revisar los antecedentes de los pacientes, se encontró que el 100% (3) de los pacientes con mutación de Leiden no tenían antecedentes personales previos de trombosis. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedente personal de trombosis y presencia de mutación (Chi2: 0.639, P: 0.291).

De igual manera, se investigaron los antecedentes familiares de trombosis de los pacientes y el 100% de los pacientes positivos para la mutación tenían familiares con episodios previos de trombosis y se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedente familiar de trombosis y presencia de mutación (Chi2: 9.549, P: 0.003).

En el caso del antecedente de eventos obstétricos adversos en función de la presencia de la mutación V de Leiden, ninguna de las pacientes positivas tenía dichos antecedentes. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedentes obstétricos adversos y presencia de mutación (Chi2: 1.589, p: 0.492).

Se valoró la presencia de mutación y su relación con el número de territorios vasculares afectados, se encontró que el 66% (2) de los pacientes positivos para la mutación tuvieron 2 o más territorios vasculares trombosados, específicamente Trombosis venosa profunda de miembros inferiores y de arterias pulmonares. No hubo

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

asociación estadísticamente significativa entre la presencia de mutación y un mayor número de territorios vasculares afectados ( $\chi^2$ : 12.341,  $p$ : 0.007).

En el caso de los factores asociados a trombosis en los pacientes con la mutación del factor V de Leiden, se encontró que ninguno era hipertenso, ni diabético, ni tenía hábito tabáquico significativo, de igual manera ninguno tenía el antecedente de cirugía reciente ni enfermedad renal crónica. Solo uno de los pacientes presentaba enfermedad del tejido conectivo (Lupus eritematoso generalizado).

## **Análisis de Resultados**

La mayoría de los pacientes son del sexo femenino y eran mayores de 50 años, dato que se correlaciona con el perfil epidemiológico de estudios internacionales en los cuales está establecido que la enfermedad tromboembólica venosa, aumenta su frecuencia a medida que aumenta la edad por los fenómenos de estasis venosa con insuficiencia valvular que se dan con el envejecimiento así como la mayor probabilidad de hipercoagulabilidad secundaria a neoplasias, sedentarismo y múltiples comorbilidades propios de este grupo etáreo. De igual manera el sexo femenino es más frecuentemente afectado por el efecto procoagulante hormonal y en el caso de las pacientes adultas mayores, es debido a la estasis en sistemas venosos insuficientes por múltiples embarazos, obesidad etc. Con respecto a las características sociodemográficas la mayoría de la muestra estudiada tiene bajo nivel socioeconómico, basado en el predominio del nivel de escolaridad primaria, la mayoría no tiene un salario formal por ser amas de casa pese a que casi todos los pacientes habitan en el casco urbano.

Al analizar los antecedentes de los pacientes es evidente que la mayoría no ha experimentado recurrencias de trombosis venosa; sin embargo llama la atención que uno de cada cuatro pacientes ha tenido antecedentes familiares de trombosis venosa profunda y que el 42.3% de las pacientes femeninas habían presentado eventos obstétricos adversos (aborto, parto pretérmino), los últimos dos factores, según las guías internacionales para el diagnóstico y manejo de trombofilias, aportan criterios suficientes para iniciar un programa de búsqueda dirigida de una trombofilia primaria.

Es importante destacar que la gran mayoría de los pacientes presentó trombosis venosa profunda aislada, lo que ya está establecido como la principal manifestación clínica de la mutación del Factor V de Leiden y solo 1 de cada 10 pacientes presentó la complicación más grave de la enfermedad que es el tromboembolismo pulmonar, fenómeno que también está asociada a la mutación de Leiden, pero en menor proporción, según los investigadores suecos, se conoce como la paradoja del factor V

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

de Leiden, que coincide con lo establecido en la literatura internacional, inclusive en de los pacientes positivos para la mutación en el presente estudio.

El 42% de los pacientes presentó trombosis venosa profunda proximal (territorio Femoropoplíteo), siendo el sitio anatómico más frecuentemente afectado según las estadísticas internacionales el territorio venoso distal, lo que se convierte en un factor más a favor de realizar el tamizaje de trombofilias en esta población, por ser un sitio anatómico menos frecuente uno de los predominantes.

Es llamativo que para la muestra en estudio al momento de investigar factores de riesgo adquiridos la mayoría de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad (lo que se corresponde con un estilo de vida sedentario), 1 de cada 4 pacientes tenía hábito tabáquico activo y 1 de cada 3 tenía factores de riesgo cardiovascular clásicos asociados (Diabetes mellitus e hipertensión). No fue significativo para este grupo el antecedente de cirugía reciente ni de encamamiento prolongado, los que según escalas clínicas validadas internacionalmente (Ginebra y Wells), son importantes predictores para enfermedad tromboembólica.

Se determinó que la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, en esta población fue de 9.75 (3 pacientes), todos ellos heterocigotos. Comparando este resultado con estudios internacionales se infiere que la frecuencia es tan alta como la obtenida en países europeos, y a nivel regional se ha encontrado frecuencias tan bajas como cero por ciento en Honduras y el Salvador, países que tienen un perfil étnico similar al de Nicaragua. La causa de estos resultados se deben principalmente al tamaño pequeño de la muestra y su relación con los criterios de exclusión, en los cuales se excluyeron pacientes oncológicos que son tomados en cuenta en estudios internacionales, este último detalle con el objetivo de purificar la muestra en estudio y aumentar la probabilidad de casos positivos.

Al realizar el cruce de variables se encontró que la frecuencia de la mutación del factor V según el sexo, fue de un 66.6% (2) de pacientes femeninos y un 33.3% (1) masculino. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre sexo y

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

presencia de mutación. El sexo no es un factor determinante para la herencia ni para la expresión clínica de la mutación (Chi 2: 0.727, p: 0.606).

En el caso de los grupos etáreos, el 33.3% de los pacientes tenía entre 18 – 29 años y un 66.6% tenían entre 50-59 años. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre grupo etáreo y presencia de mutación. En estudios internacionales la edad juega un papel importante con respecto a la expresión clínica de la mutación, los pacientes positivos presentan trombosis a edades temprana (< 50 años) y los de mayor edad se caracterizan por recurrencia (Chi 2: 3.67 p: 0.312).

Al revisar los antecedentes de los pacientes, se encontró que el 100% (3) de los pacientes con mutación de Leiden no tenían antecedentes personales previos de trombosis. Es probable que la población en estudio no tiene otras trombofilias y otros factores adquiridos, que en conjunto permiten la expresión clínica de la mutación a edades tempranas.

De este dato se pueden inferir dos situaciones, la primera es que la mutación sea de nueva aparición en los pacientes estudiados, o que debido al bajo nivel socioeconómico de los antecesores la enfermedad tromboembólica haya pasado desapercibida sin diagnosticar, y el segundo factor a tomar en cuenta es el tamaño pequeño de la muestra, ya que la mutación de Leiden, tiene un componente hereditario importante que se manifiesta como antecedentes familiares de trombosis positivo (Chi2: 0.639, P: 0.291).

De igual manera, se investigaron los antecedentes familiares de trombosis de los pacientes y el 100% de los pacientes positivos para la mutación tenían familiares con episodios previos de trombosis y se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedente familiar de trombosis y presencia de mutación. De este dato se pueden inferir el componente hereditario típico de la mutación observado en otros países y no se trate de una mutación de novo (poco probable) (Chi2: 9.549, P: 0.003).

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

En el caso del antecedente de eventos obstétricos adversos en función de la presencia de la mutación V de Leiden, ninguna de las pacientes positivas tenía dichos antecedentes. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedentes obstétricos adversos y presencia de mutación. Lo que quiere decir que para esta población la mutación de Leiden no explica los fenómenos obstétricos adversos ocurridos. Se necesitan realizar otros estudios como anticuerpos antifosfolípidos, entre otros. (Chi2: 1.589, p: 0.492).

Se valoró la presencia de mutación y su relación con el número de territorios vasculares afectados, se encontró que el 66% (2) de los pacientes positivos para la mutación tuvieron 2 o más territorios vasculares trombosados, específicamente Trombosis venosa profunda de miembros inferiores y de arterias pulmonares. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de mutación y un mayor número de territorios vasculares afectados, fenómeno que ya se ha demostrado en estudios internacionales, principalmente europeos, conocido como la paradoja de Leiden, en la cual los pacientes con mutación del factor V tienen mayor probabilidad de TVP pero no se correlaciona con aumento significativo de los casos de TEP. (Chi2: 12.341, p: 0.007).

En el caso de los factores asociados a trombosis en los pacientes con la mutación del factor V de Leiden, se encontró que ninguno era hipertenso, ni diabético, ni tenía hábito tabáquico significativo, de igual manera ninguno tenía el antecedente de cirugía reciente ni enfermedad renal crónica. Solo uno de ellos presentaba enfermedad del tejido conectivo (Lupus eritematoso generalizado), por lo que se concluye que en los pacientes con trombosis positivos para la mutación, no hay una causa adicional que justifique la presencia de trombosis de manera significativa.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Conclusiones**

La frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asistieron a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez fue del 9.7%.

La mayoría de los pacientes fueron representados por el sexo femenino, eran mayores de 50 años con nivel de escolaridad primaria y provenientes del área urbana.

El 90.3% de los pacientes era portador de trombosis venosa profunda asilada, y en un 9.7% también presentaron tromboembolismo pulmonar.

La presencia de mutación del factor V de Leiden tuvo una asociación estadísticamente significativa con el antecedente de trombosis en familiares de primer grado de los pacientes, así como la afectación de más de un territorio vascular, en este caso el territorio pulmonar.

No se encontró asociación estadística entre mutación del factor V de Leiden y el antecedente de complicaciones obstétricas en esta población.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Recomendaciones**

### **A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN Managua:**

- 1) Continuar promoviendo la aplicación de las técnicas de biología molecular, para el diagnóstico de la mutación del factor V de Leiden y las diversas trombofilias asociadas.

### **Al Hospital Roberto Calderón Gutiérrez:**

- 1) Realizar por medio del programa de residencias médicas un protocolo para el abordaje de pacientes con probables trombofilias, basado en criterios de selección, que permita establecer además del diagnóstico, el riesgo individual de complicaciones y recurrencia, así como el diseño de estrategias de prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

### **Al Ministerio de Salud de Nicaragua:**

- 1) Integrar inicialmente a nivel central, las técnicas de biología molecular que permitan el diagnóstico de los pacientes con trombofilias congénitas.
- 2) Elaborar y estandarizar protocolos de diagnóstico y manejos de pacientes con trombofilias.
- 3) Promover mediante el uso de estas técnicas diagnósticas, el registro estadístico de los pacientes con trombofilias, con el objetivo de conocer el perfil epidemiológico en países como Nicaragua, donde el predominio del mestizaje no permite predecir la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden que ya se ha establecido en otros continentes como Europa o Asia.

## **Bibliografía**

1. Abass Awad-Elkareem, Salaheldein G. Elzaki, Hanan Khalid, Mual S. Abdallah & Ishag Adam (2017): A low rate of factor V Leiden mutation among Sudanese women with deep venous thrombosis during pregnancy and puerperium, Journal of Obstetrics and Gynaecology, DOI: 10.1080/01443615.2017.1306033  
Obtenido en: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1306033>
2. Castillo Escobar, Juan Alfredo; Mejía Bautista, Melissa Alejandra; Sosa Soto, Giordano José. Variantes genéticas del Factor V y Protrombina presentes en pacientes salvadoreños con Trombosis Venosa Profunda y su relevancia clínica. Tesis presentada para optar al título de Doctorado en Medicina. Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador, 20 de enero de 2017.  
Obtenido en: <http://www.redicces.org.sv/jspui/bitstream/10972/3110/1/0002466-ADTESCV.pdf>
3. Francés, Francesc y cols. Comparación de las frecuencias de los alelos factor V Leiden (G1691A) y protrombinaG20210A entre pacientes con trombosis venosa profunda y población general mediterránea española. Rev Méd Chile 2006; 134: 13-20.  
Obtenido en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v134n1/art02.pdf>
4. Gerry A.F. Nicolaes and Björn Dahlbäck. Factor V and Thrombotic Disease: Description of a Janus-Faced Protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Of the American Heart Association. 2002;22:530-538;  
Obtenido en: <http://atvb.ahajournals.org/content/22/4/530>
5. Hernández-Cuervo, Helena y cols. Genotipos frecuentemente asociados a trombofilias biomédicas 2014;34,132-142

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Obtenido de  
file:///C:/Users/Victoria2016/Desktop/Tipos%20de%20Mutación%20V.pdf)

6. Kalkanli, Sevgi PhD y cols. Factor V Leiden Mutation in Venous Thrombosis in Southeast Turkey. *Angiology* 57:193–196, 2006

Obtenido en:  
[http://login.research4life.org/tacsgr0journals\\_sagepub\\_com/doi/pdf/10.1177/000331970605700209](http://login.research4life.org/tacsgr0journals_sagepub_com/doi/pdf/10.1177/000331970605700209)

7. Lima Sobreira, Marcone y cols. An Unexpectedly High Rate of Thrombophilia Disorders in Patients with Superficial Vein Thrombosis of the Lower Extremities. *Annals of Vascular Surgery. Ann Vasc Surg* 2017; -: 1–6

Obtenido en: [http://ac.els-cdn.com/S0890509616308974/1-s2.0-S0890509616308974-main.pdf?\\_tid=d2c3ac28-7b26-11e7-8447-00000aab0f02&acdnat=1502079413\\_a4f9a0bdea6aa05edf05d2b4b81bf707](http://ac.els-cdn.com/S0890509616308974/1-s2.0-S0890509616308974-main.pdf?_tid=d2c3ac28-7b26-11e7-8447-00000aab0f02&acdnat=1502079413_a4f9a0bdea6aa05edf05d2b4b81bf707)

8. Limdi, Na y cols. Racial differences in the prevalence of Factor V Leiden mutation among patients on chronic warfarin therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 37(2): 100–106.

Obtenido en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1829476/pdf/nihms12834.pdf>

9. López, Trina y cols. Frecuencia de la mutación del factor V Leiden y protrombina G20210A en pacientes con tromboembolismo venoso. *Salus*, vol. 11, núm. 3, diciembre, 2007, pp. 37-40

Obtenido en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375938985008>

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

10. Lucchi, Gabriella y cols. Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia (original article) *Phlebology*. 2017 Jan 1:268355517690643. doi: 10.1177/0268355517690643. 0(0) 1–4  
Obtenido en: [http://login.research4life.org/tacsgr0journals\\_sagepub\\_com/doi/pdf/10.1177/0268355517690643](http://login.research4life.org/tacsgr0journals_sagepub_com/doi/pdf/10.1177/0268355517690643)
11. Max Méndez-López y cols. Trombofilia Primaria: Mejorando el Diagnóstico Basado en Evidencia. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2013 Julio-Diciembre, Volumen 15, N.º 2  
obtenido de. [file:///C:/Users/Victoria2016/Desktop/tamizaje%20trombofilia%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Victoria2016/Desktop/tamizaje%20trombofilia%20(1).pdf)
12. Méan, Marie y cols. Do Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations Predict Recurrent Venous Thromboembolism in Older Patients? *The American Journal of Medicine*, Vol -, No -, - 2017  
Obtenido en: [http://ac.els-cdn.com/S0002934317306058/1-s2.0-S0002934317306058-main.pdf?\\_tid=9240cf72-7e10-11e7-97fb-00000aacb35d&acdnat=1502399713\\_1010443ec24aac1fd3c544a6a63bc69a](http://ac.els-cdn.com/S0002934317306058/1-s2.0-S0002934317306058-main.pdf?_tid=9240cf72-7e10-11e7-97fb-00000aacb35d&acdnat=1502399713_1010443ec24aac1fd3c544a6a63bc69a)
13. Palomo, Iván y cols. Factor V Leiden y mutación de la protrombina G20210A en pacientes con trombosis venosa y arterial. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1425-1433.  
Obtenido en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n12/art03.pdf>
14. Regéczy, Nóra M.D y cols. The Leiden Mutation of Coagulation Factor V in Hungarian SLE Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 6, 1: pp. 41-45 , First Published Jan 1, 2000.

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

Obtenido en:  
[http://login.research4life.org/tacsgr0journals\\_sagepub\\_com/doi/pdf/10.1177/107602960000600107](http://login.research4life.org/tacsgr0journals_sagepub_com/doi/pdf/10.1177/107602960000600107)

15. Sode, Birgitte F. MD PHD y cols. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. CMAJ, March 19, 2013, 185(5)

Obtenido en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602271/pdf/185e229.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602271/pdf/185e229.pdf)

16. Vanega, Milena y cols. Factores de riesgo de tromboembolismo venoso en la población hondureña. Revista Ciencia y Tecnología, N° 16, junio 2015

Obtenido en: <https://www.lamjol.info/index.php/RCT/article/viewFile/2177/1971>

17. Vizcaíno, Gilberto y cols. Prevalencia de la resistencia a la Proteína C activada en poblaciones indígena y negra del occidente de Venezuela. Invest Clin 41(1): 29-36, 2000.

Obtenido en:

<http://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/10207>

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

## Anexos

### 1. Instrumento de recolección de datos.

Mutación del Factor V de Leiden, en pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de Anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre del año 2017.



### CUESTIONARIO

Número de Expediente \_\_\_\_\_

Número de Cuestionario:

\_\_\_\_\_

Fecha de llenado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Viudo

1. Edad \_\_\_\_\_ años

6. Procedencia: \_\_\_\_\_

2. Sexo: Femenino

Urbano

Masculino

Rural

3. Escolaridad: Sabe leer y escribir

### Antecedentes

Primaria Incompleta

1. Antecedente Personal Previo de

Tromboembolia venosa Si\_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

Primaria Completa

Secund. Incompleta

Secund. Completa

Universidad

Técnico Superior

2. Antecedente familiar de

tromboembolia venosa Si\_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

4. Estado Civil: Soltero

3. En caso de sexo Femenino,

antecedente de Eventos

obstétricos adversos Si\_\_\_\_\_ No

Acompañado

Casado

Divorciado

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

\_\_\_\_\_   
 Cuál?\_\_\_\_\_

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

1. Tiempo de Diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda\_\_\_\_\_
2. Manifestación clínica de enfermedad tromboembólica

TEP+ TVP	
TEP+ TVP distal	
TVP aislada	

**3. Sitio Anatómico:**

Vena Cava Inferior	
Ileofemoral	
Femoropoplíteo	
Infrapoplíteo	
Miembros Superiores	
Arterias pulmonares (TEP)	

**4. ¿Hay afectación de más de un territorio vascular?**

SI\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

**5. Tipo de Anticoagulación indicada De Inicio**

- Heparina \_\_\_\_\_ no Fraccionada\_\_\_\_\_
- HBPM \_\_\_\_\_

- Otro\_\_\_\_\_

**6. Tipo de Anticoagulación indicada de mantenimiento**

- Heparina \_\_\_\_\_
- Antagonista de la Vita K \_\_\_\_\_
- Otros\_\_\_\_\_

**7. Factores Asociados**

1. Embarazo /puerperio Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
2. Tabaquismo Si\_\_\_\_\_ no\_\_\_\_\_ Índice Tabáquico \_\_\_\_\_
3. Terapia de remplazo hormonal Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
4. Enfermedad del Tejido Conectivo Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ Otros\_\_\_\_\_
5. HTA crónica Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ Estadio\_\_\_\_\_
6. Diabetes Mellitus tipo 2 Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
7. Enfermedad Renal Crónica Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ KDIGO\_\_\_\_\_
8. Índice de Masa Corporal\_\_\_\_\_ Categoría \_\_\_\_\_
9. Cirugía Mayor reciente Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
10. Trauma/ Fractura reciente Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **Resultados De PCR**

<b>Resultado de la mutación del Factor V de Leiden</b>	
<b>Tipo de Mutación</b>	

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

## **2. Consentimiento Informado**

**Hospital Roberto Calderón Gutiérrez  
Departamento de Medicina Interna  
Carta de Autorización del estudio**

### **Estimado paciente**

Por este medio se le invita a participar en un estudio, que se realiza en el departamento de Medicina Interna, cuyo objetivo es Determinar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Caderón Gutiérrez.

Con este estudio se desean conocer las características clínicas de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la clínica de anticoagulación y Determinar la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden, como causa de Enfermedad tromboembólica. El estudio genético se llevará a cabo en el laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Nicaragua (UNAN- MANAGUA), por el equipo conformado por Dr. Allan Pernudi Msc en Hematología, Dr. Alexander Iván Estrada, residente de Medicina Interna, Br William Rodríguez y Bra. Luvy Roberts Montealegre, estudiantes de Quinto año de Bio-análisis Clínico.

Los autores se comprometen a que la información que usted entregue será utilizada solo para fines de la investigación y los datos se mantendrán anónimos y confidenciales.

Yo \_\_\_\_\_, acepto participar en el estudio y autorizo la recolección de los datos, dando fe que los datos que proporcione son verdaderos.

\_\_\_\_\_

**Firma del Paciente**

**“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”**

**Tablas**

**Tabla 1 Características generales de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

	<b>n = 31</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	26	83.9
Masculino	5	16.1
<b>Grupos Etáreos</b>		
18-29	6	19.4
30-39	6	19.4
40-49	1	3.2
50-59	9	29.0
>60	9	29.0
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	17	54.8
Secundaria	11	35.5
Superior	3	9.7
<b>Estado civil</b>		
Soltero	7	22.6
Acompañado	10	32.3
Casado	10	32.3
Viudo	4	12.9
<b>Procedencia</b>		
Urbano	30	96.8
Rural	1	3.2
<b>Ocupación</b>		
Estudiante	4	12.9
Ama de casa	19	61.3
Comerciante	2	6.5
Jubilados	3	9.7
Otros	3	9.7

**Tabla 2: Antecedentes de los pacientes con enfermedad tromboembólica que**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

n = 31

---

	N°	%
<b>Ant. Personal de Enf Tromboembólica</b>		
No	26	83.9
Si	5	16.1
<b>Ant. Familiar de Enf Tromboembólica</b>		
No	23	74.2
Si	8	25.8
<b>Ant. Gineco Obstétrico Adverso (n 26)</b>		
No	15	57.7
Si	11	42.3

---

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**Tabla 3: Características clínicas de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

<b>n = 31</b>		
	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de trombosis</b>		
TVP aislada	28	90
TEP+TVP proximal	3	10
TEP+TVP distal	0	0.0
<b>Sitio anatómico</b>		
VCI	0	0
Ileofemoral	4	13
Femoropoplíteo	13	42
Infrapoplíteo	12	39
Miembros superiores	2	6
Arterias pulmonares	3	9.7
<b>Número de sitios anatómicos</b>		
Uno	28	90.3
Dos o más	3	9.7

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**Tabla 4: Frecuencia de los factores adquiridos asociados a enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

**n = 31**

	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Tabaquismo</b>		
Si	7	22.6
No	24	77.4
<b>Terapia Hormonal/ ACOS N 26</b>		
Si	1	3.8
No	25	96.2
<b>Embarazo/ Puerperio N 26</b>		
Si	1	3.8
No	25	96.2
<b>Índice de Masa Corporal</b>		
Bajo peso	0	0
Normal	11	35
Sobrepeso	12	39
Obesidad 1	7	23
Obesidad 2	1	3
<b>HTA crónica</b>		
Si	7	22.6
No	24	77.4

**Continúa en la siguiente página.**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**Continuación Tabla 4: Frecuencia de los factores adquiridos asociados a enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

---

<b>Diabetes Mellitus 2</b>			
	Si	4	12.9
	No	19	61.3
<b>Enfermedad autoinmune</b>			
	Si	2	6.5
	No	29	93.5
<b>Enf renal Crónica</b>			
	Si	1	3.2
	No	30	96.8
<b>Cirugía Reciente</b>			
	Si	1	3.2
	No	30	96.8
<b>Trauma</b>			
	No	31	100.0

---

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 5: Frecuencia de la mutación V de Leiden, en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la Clínica de**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

n = 31

	N°	%
<b>Presencia de la mutación V de Leiden</b>		
Si	3	9.7
No	28	90.3
<b>Tipo de Mutación N = 3</b>		
Heterocigotos	3	100
Homocigotos	0	0

Fuente: Encuesta y expediente clínico.

Tabla 6: Frecuencia de la mutación V de Leiden, según el sexo de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

		n = 31		Chi 2: 0.727
		N (%)	N (%)	
		Femenino	Masculino	
<b>Resultado</b>	<b>Positivo</b>	2 (7.7)	1 (20)	<b>p: 0.606</b>
	<b>Negativo</b>	24 (92.3)	4 (80)	
<b>Total</b>		26	5.0	

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

Tabla 7: Frecuencia de la mutación V de Leiden, según la edad de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la Clínica

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

		N: 31				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
		18-29	30-39	40-49	50-59	>60
<b>Resultado</b>	Positivo	1 (33.3)	0	0	2 (66.6)	0
	Negativo	5	5	1	7	10
<b>Total</b>		6	5	1	9	10

**Chi 2: 3.67 p: 0.312**

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 8: Frecuencia de la mutación V de Leiden, según el antecedente personal de Enfermedad tromboembólica venosa de los pacientes que asistieron a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

		n: 31		<b>Chi2: 0.639</b>
		N (%)	N (%)	
		Ant ETV	Sin Ant ETV	
<b>Resultado</b>	Positivo	0	3 (100)	P: 0.291
	Negativo	5 (17.9)	23 (82.1)	
<b>Total</b>		26	5	

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 9: Frecuencia de la mutación V de Leiden, según el antecedente familiar de Enfermedad tromboembólica venosa de los pacientes que**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

asistieron a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

		n: 31		
		N (%)	N (%)	
		Ant Fam	Sin Ant Fam	Chi2: 9.549
Resultado	Positivo	3 (100)	0	P: 0.003
	Negativo	5 (17.9)	23 (82.1)	
<b>Total</b>		26	5	

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 10: Frecuencia de la mutación V de Leiden, según la presencia de antecedentes ginecoobstétricos adversos de las pacientes femeninas que asistieron a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

		n: 26		
		N (%)	N (%)	
		AGO adv	Sin AGO adv	
Resultado	Positivo	0	2 (100%)	Chi2: 1.589
	Negativo	11 (45.8)	13 (54.2)	
<b>Total</b>		11	15.0	p: 0.492

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 11: Frecuencia de la mutación V de Leiden según el tipo y número de territorios con trombosis de los pacientes que asistieron a la Clínica de**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.

		n: 31		
		N (%)	N (%)	
		TEP + TVP Proximal	TVP aislada	
Resultado	Positivo	2 (66.7)	1(33.3)	Chi2: 12.341  p: 0.007
	Negativo	1 (3.6)	27(96.4)	
<b>Total</b>		3	28.0	

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

**Tabla 12 Frecuencia de la mutación V de Leiden según los factores asociados a trombosis adquiridos de los pacientes que asistieron a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

		n: 31		
		N (%)	N (%)	
<b>Tabaquismo</b>		<b>Tabaco</b>	<b>Sin Tabaco</b>	
Resultado	Positivo	0	3 (100)	Chi2: 0.969  p: 0.20
	Negativo	21 (75)	7(25)	
<b>Total</b>		12	10.0	

**Continúa en la siguiente página**

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**Tabla 12 (Continuación) Frecuencia de la mutación V de Leiden según los factores asociados a trombosis adquiridos de los pacientes que asistieron a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**

<b>HTA</b>		<b>Con HTA</b>	<b>Sin HTA</b>	Chi2: 1.359
Mutación	Positiva	0	3 (100%)	
	Negativa	9	19	p: 0.252
Total		9	22	
<b>Diabetes Mellitus 2</b>		<b>Con DM</b>	<b>Sin DM</b>	
Mutación	Positiva	0	3 (100)	Chi2: 0.969
	Negativa	7	21	
Total		7	24	p:0.202
<b>ERC</b>		<b>Con ERC</b>	<b>Sin ERC</b>	
Mutación	Positiva	0	3 (100)	Chi2: 0.111
	Negativa	1(3.6)	27	
Total		1	30	p: 0.649
<b>Enf TC</b>		<b>con Enf TC</b>	<b>sin Enf TC</b>	
Mutación	Positiva	1 (33.3)	2(66.6)	Chi2: 3.997
	Negativa	1	27	
Total		2	29	p: 0.123
<b>Cirugía reciente</b>		<b>Si</b>	<b>No</b>	Chi2: 0.111
Mutación	Positiva	0	3 (100)	
	Negativa	1	27	p: 0.649
Total		1	30	

Fuente: Encuesta y revisión de expediente clínico.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

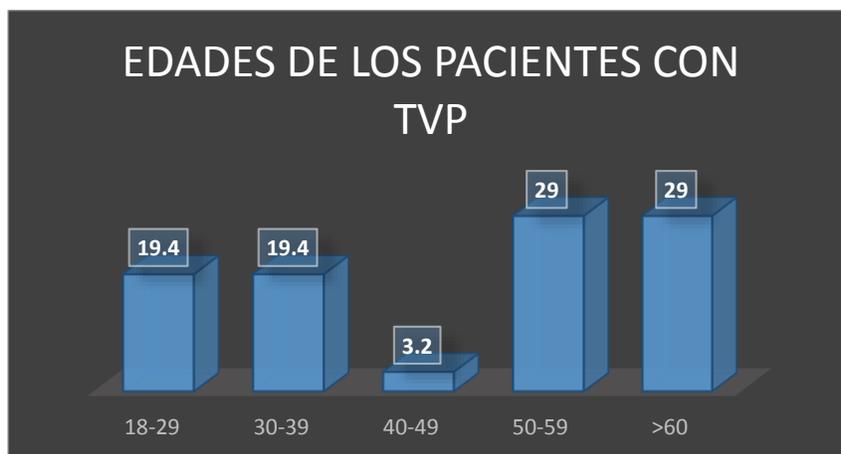
## Gráficos

1. **Sexo de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: Tabla 1.

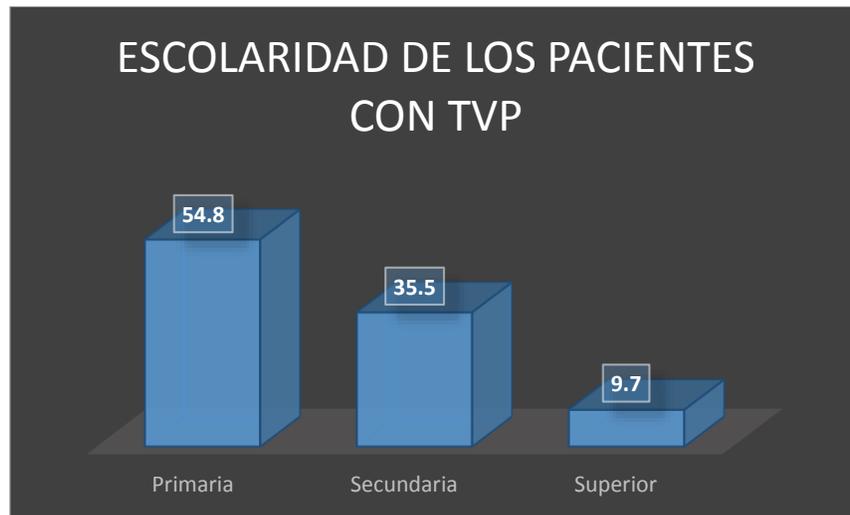
2. **Edad de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: tabla 1.

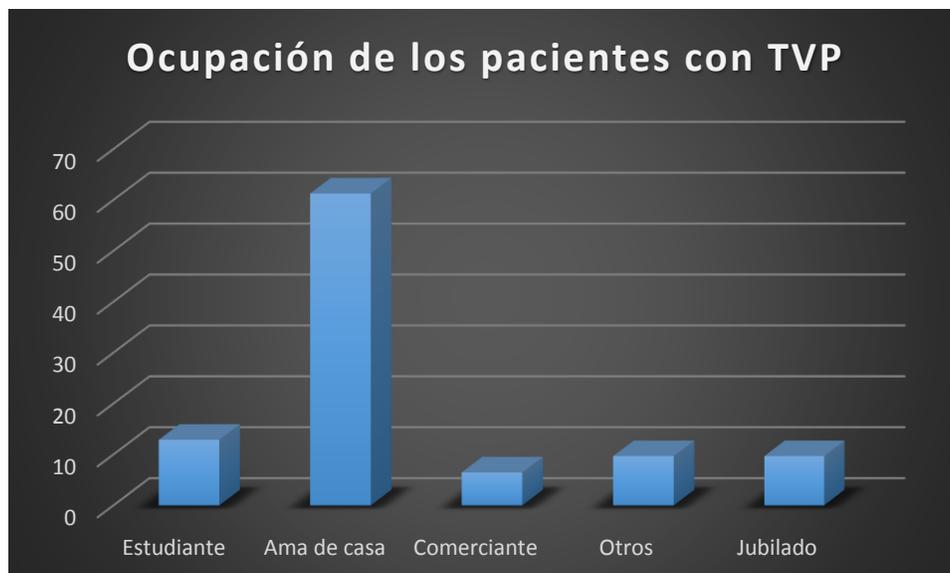
“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**3. Escolaridad de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: Tabla 1.

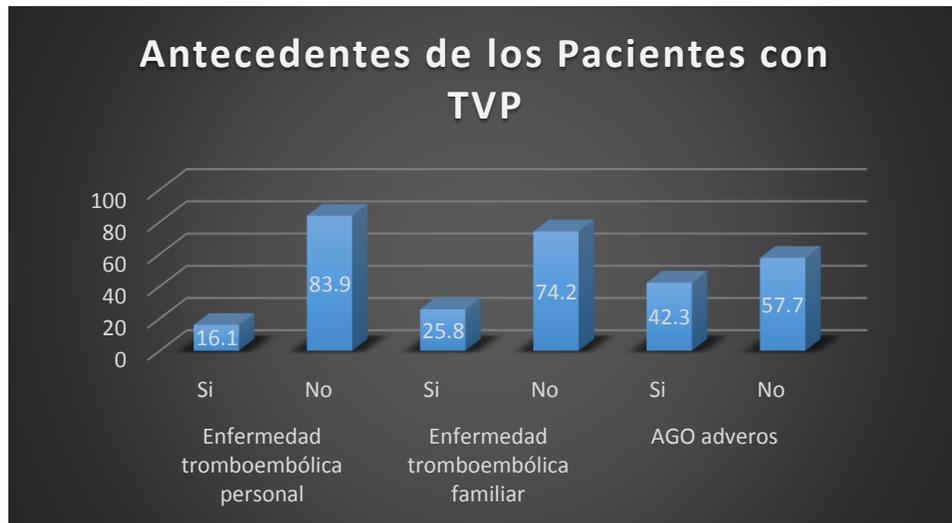
**4. Ocupación de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

Fuente: Tabla 1.

**5. Antecedentes de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: tabla 2.

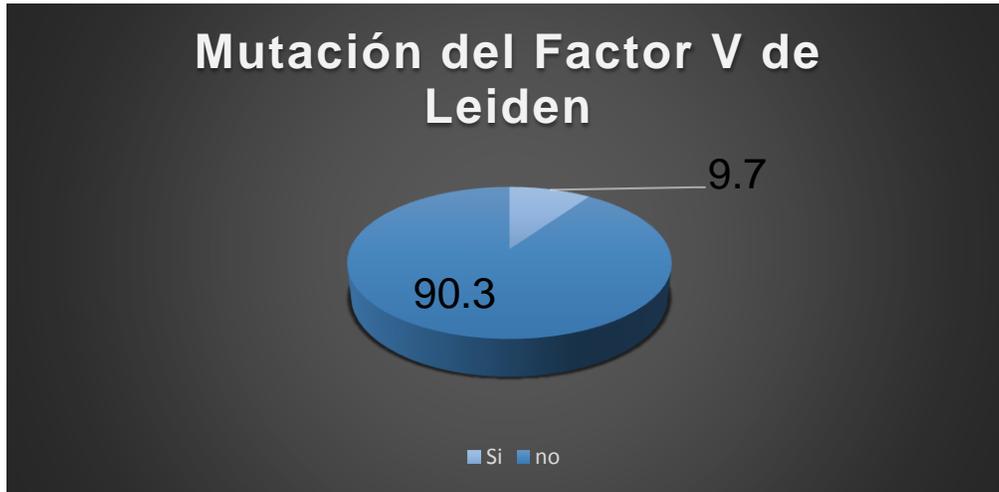
**6. Características clínicas de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: Tabla 3.

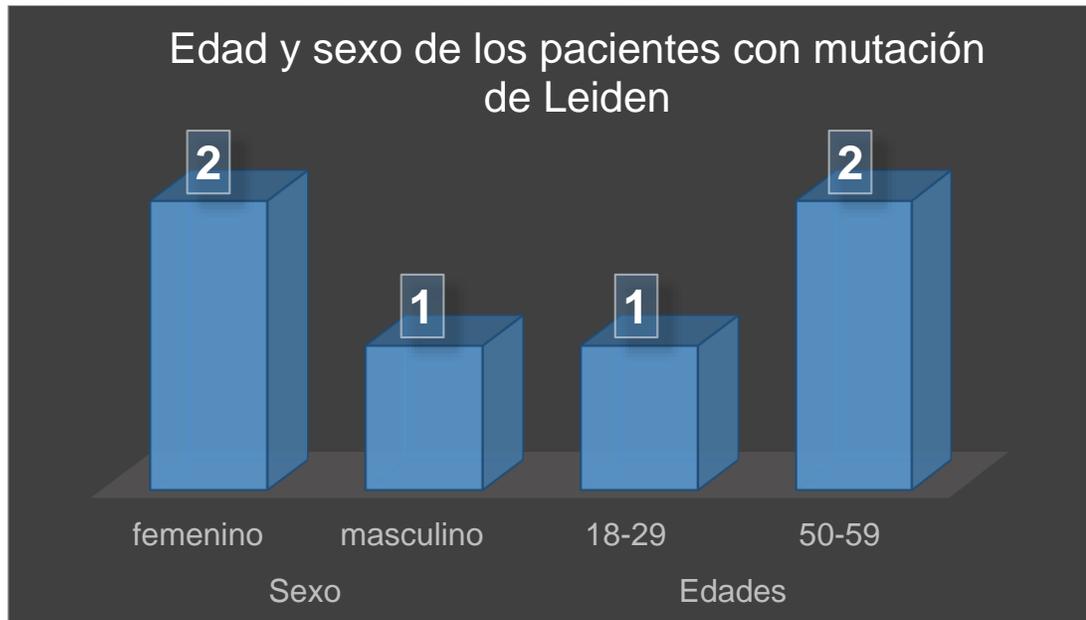
“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

7. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.



Fuente: Tabla 5.

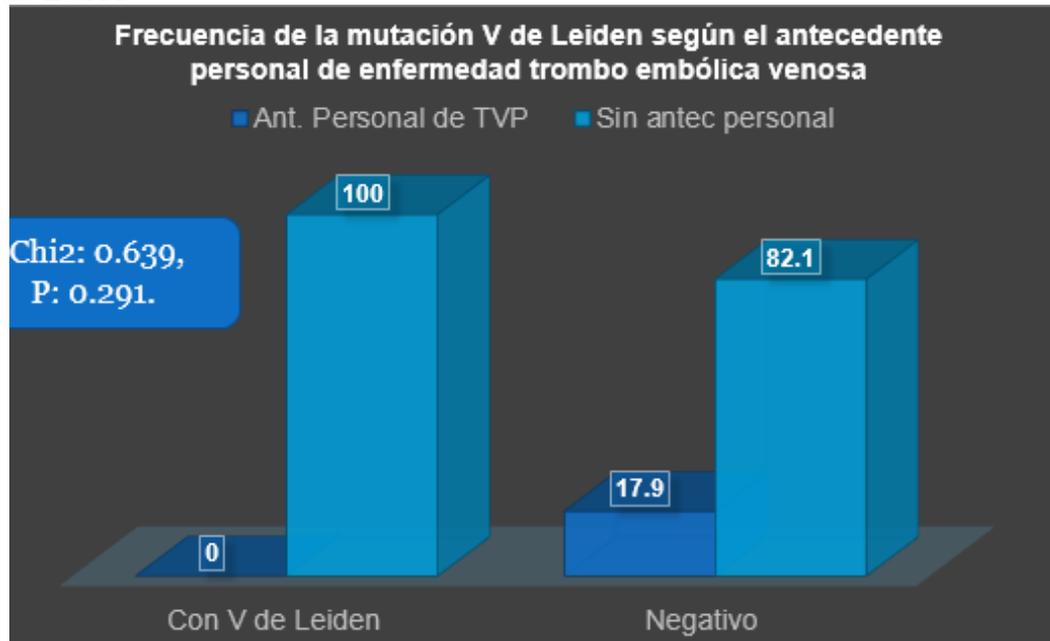
8. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, según la edad y el sexo de los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.



Fuente: tabla 6 y 7.

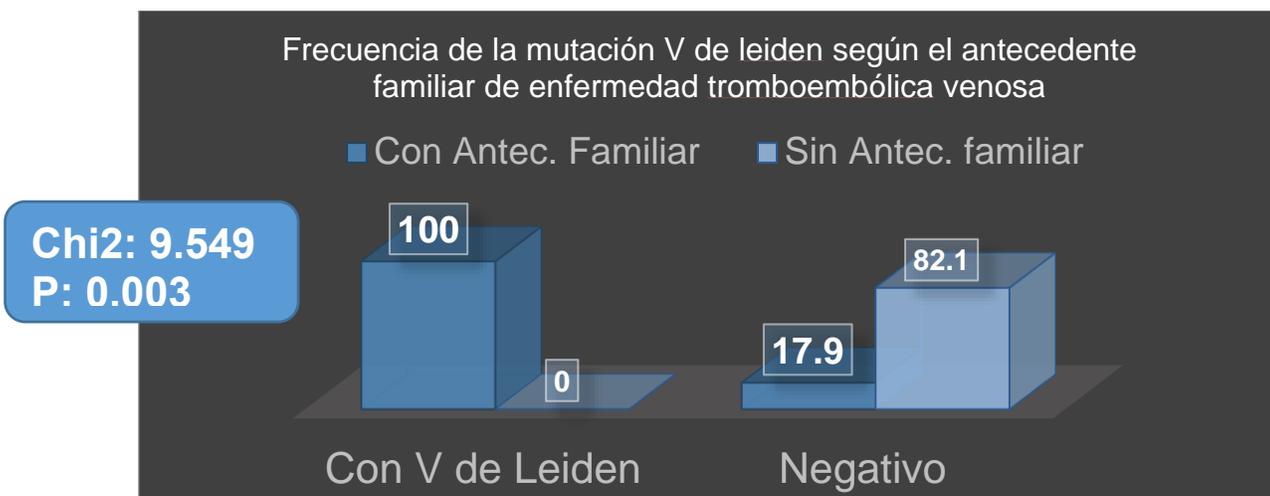
“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

9. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, según el antecedente personal de trombosis, en los pacientes con que asisten a la Clínica de anticoagulación durante los meses de Julio a Octubre de 2017.



Fuente: tabla 8.

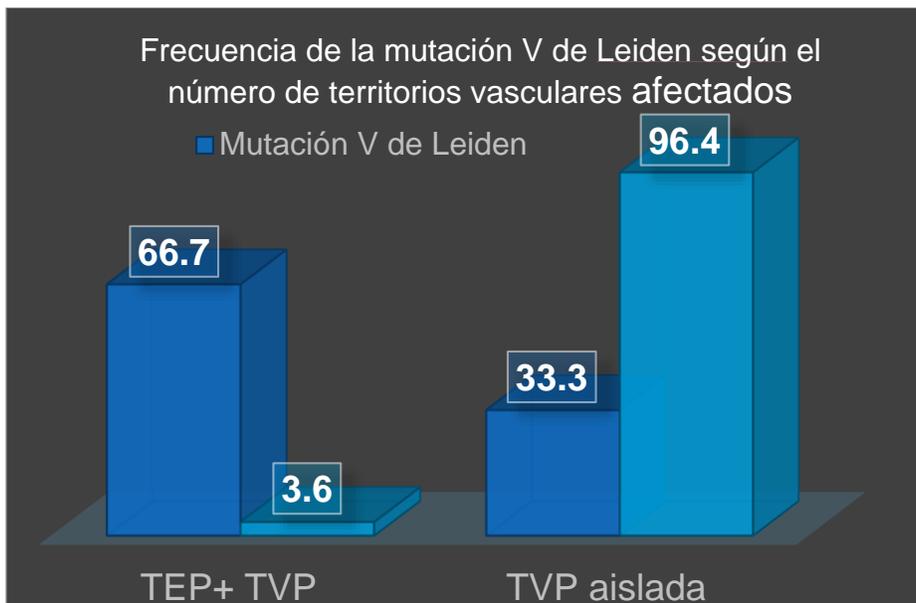
10. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, según el antecedente familiar de trombosis en los pacientes que asisten a la Clínica de anticoagulación, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.



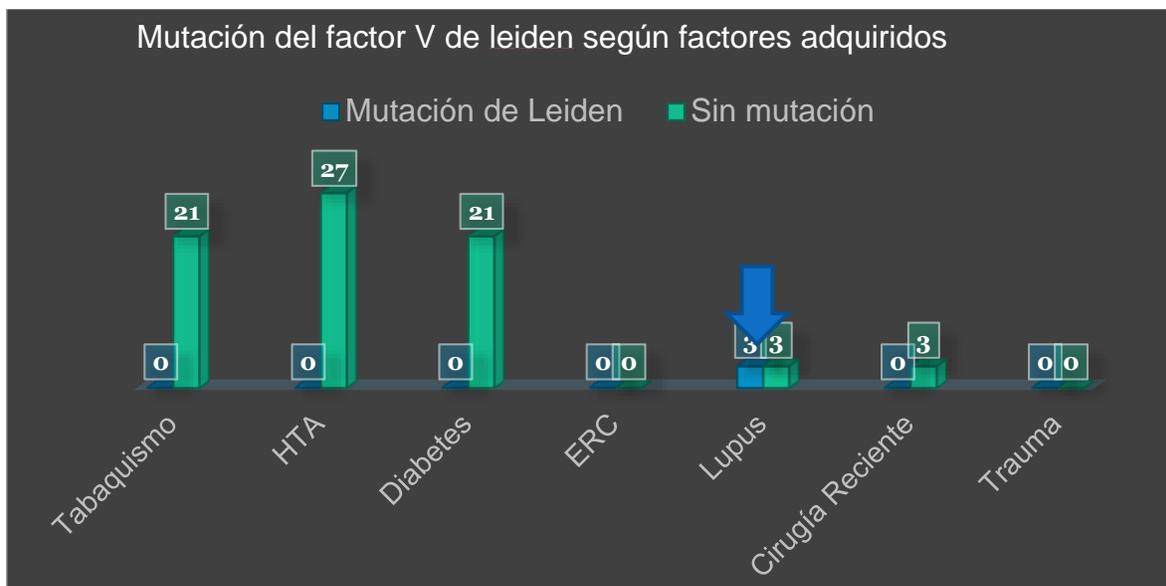
Fuente: Tabla 10.

“Mutación del Factor V de Leyden en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que asisten a la consulta de anticoagulación del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante los meses Julio a Octubre del año 2017.”

**11. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, según el número de territorios vasculares afectados en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



**12. Frecuencia de la Mutación del factor V de Leiden, según los factores adquiridos de riesgo de trombosis en los pacientes con enfermedad tromboembólica que asisten a la Clínica de anticoagulación, durante los meses de Julio a Octubre de 2017.**



Fuente: Tabla 12.