

Valores de referencia para la actividad de los factores hemostáticos en la población mexicana

Jesús Hernández-Juárez,^{*,**} Manuel Moreno-Hernández,^{*} Tania Ricardo-Moreno,^{*} América García-González,^{*} Ethel A. García-Latorre,^{**} José Rubicel Hernández-López,^{*} Eduardo Ramírez-San Juan,^{***} Antonio Alvarado-Moreno,^{*} Irma Isordia-Salas,^{*} Abraham Majluf-Cruz^{*}

^{*}Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS.

^{**}Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, ^{***}Laboratorio de Farmacología, Departamento de Fisiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

Reference values for blood coagulation factor activity in the Mexican population

RESUMEN

ABSTRACT

Introduction. During the fluid phase of hemostasis, fibrinogen is converted into fibrin, but other hemostatic factors are required. Reference values of hemostatic factors are established by manufacturers producing reagents using individuals with a specific genetic background. **Objective.** To establish reference values for hemostatic factors in the Mexican indigenous and Mestizo populations. **Material and methods.** We carried out a cross-sectional, descriptive study of healthy adult Mexicans. Clotting activity was evaluated using coagulometric assays. Blood donors were informed about the nature of the study and informed consent was obtained prior to blood being drawn. The protocol was approved by the Ethics Committee of our institution. **Results.** One hundred and twenty samples were assayed (60 females and 60 males). Fibrinogen was higher in mestizos and in females. Reference values for factor XII ranged from 40-170% in indigenous subjects and from 36-159% in mestizos. Factor VIII ranged from 57-160% in indigenous subjects and from 51-209% in mestizo subjects. Reference values for the other hemostatic factors were also clearly different from the commercial reference values. Reference values for hemostatic factors in the Mexican population are different from traditionally used commercial reference values. There were significant differences between indigenous and mestizo Mexicans in the concentration of hemostatic factors with a tendency among mestizos to have higher factor concentrations. Low levels of plasma factor XII are frequent and perhaps may represent a risk factor for thrombotic events. Using these reference values may individualize the reposition of factors in Mexican hemophilic patients.

Key words. Hemostatic factors. Hemophilia. Mexican population. Mexican indigenous. Reference values.

Introducción. Durante la fase fluida de la hemostasia, el fibrinógeno es convertido a fibrina, pero otros factores hemostáticos son requeridos. Los valores de referencia de los factores hemostáticos son establecidos por los fabricantes de los reactivos usando individuos con una base genética específica. **Objetivo.** Establecer los valores de referencia para los factores hemostáticos en la población indígena y mestiza mexicana. **Material y métodos.** Estudio transversal y descriptivo en adultos mexicanos sanos, se evaluó la actividad de los factores usando pruebas coagulométricas. Los donadores de sangre fueron informados acerca del estudio y el consentimiento informado fue obtenido antes de que la muestra fuera tomada. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. Ciento veinte muestras fueron analizadas (60 mujeres y 60 hombres). **Resultados.** El fibrinógeno fue más alto en los mestizos y en las mujeres. Los valores de referencia para el factor XII oscilaron de 40-170% en indígenas y de 36-159% en mestizos. El factor VIII osciló de 57-160% en indígenas y de 51-209% en mestizos. Los valores de referencia para los otros factores hemostáticos también fueron diferentes de los valores de referencia comerciales. Los valores de referencia de los factores hemostáticos en la población mexicana son diferentes de los valores comerciales de referencia tradicionalmente usados. Existen diferencias significativas entre indígenas y mestizos mexicanos en la concentración de factores hemostáticos con una tendencia entre los mestizos para tener concentraciones más altas. Los niveles plasmáticos bajos de factor XII son frecuentes y probablemente representen un factor de riesgo para sufrir eventos trombóticos. Usando estos valores de referencia quizá se individualizará la reposición de factor en los pacientes hemofílicos mexicanos.

Palabras clave. Factores hemostáticos. Hemofilia. Población mexicana. Indígenas mexicanos. Valores de referencia.

INTRODUCCIÓN

El sistema de la coagulación comprende al endotelio vascular, a una fase celular y una fase plasmática, la cual incluye a la hemostasia y a los subsistemas anticoagulantes. Todos estos sistemas funcionan en equilibrio y, además, están altamente regulados. Bajo condiciones normales el endotelio mantiene la sangre en estado líquido; sin embargo, después de un estímulo apropiado favorece la hemostasia, la cual detiene la hemorragia.¹⁻⁸ La hemostasia depende de la vasoconstricción, activación plaquetaria y de la fase fluida de la hemostasia que forma una red de fibrina haciendo resistente el coágulo plaquetario. En la fase fluida de la hemostasia el fibrinógeno se convierte en fibrina,^{6,7} la cual inmediatamente se polimeriza con el fin de que las células sanguíneas queden inmersas en el coágulo. Para tener una red de fibrina eficiente y resistente se requieren nueve factores plasmáticos adicionales (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII), así como el factor tisular (FT). Después de una lesión vascular el FVII se une al FT, complejo que permite iniciar una serie de reacciones enzimáticas que culminan en la formación de trombina.⁶⁻⁸

Las coagulopatías son defectos en la fase fluida de la hemostasia caracterizadas por eventos hemorrágicos. Estas entidades se deben principalmente a anomalías cuantitativas o cualitativas de la síntesis de los factores hemostáticos^{9,10} y se clasifican como primarias (las cuales son principalmente hereditarias) o secundarias (las cuales son principalmente adquiridas).¹¹ Para realizar el diagnóstico y la clasificación apropiados de las deficiencias hereditarias es necesario determinar certeramente la concentración plasmática del factor deficiente.

Los valores de referencia de la actividad hemostática para todos los factores de coagulación han sido establecidos por las compañías que producen los reactivos necesarios para realizar las pruebas. La mayoría de estas compañías, si no es que todas, no son mexicanas y sus valores de referencia empíricamente oscilan de 50 a 150% o de 60 a 150%, dependiendo de la casa comercial que produce los reactivos. Por lo tanto, en México no se tiene información acerca de los valores de referencia de los factores hemostáticos obtenidos de la misma población mexicana. Como consecuencia, por ejemplo, es posible que desde siempre el diagnóstico y tratamiento de las hemofilias hereditarias, las cuales dependen de la actividad plasmática del factor deficiente, no se basara en datos contundentes derivados de nuestra misma población.

OBJETIVO

El objetivo fue establecer los valores de referencia para la actividad de los factores hemostáticos en la población indígena y mestiza mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

En este estudio transversal, descriptivo, pareado por edad y sexo, se analizaron las poblaciones indígena y mestiza mexicana.

Criterios de inclusión

Se incluyeron mujeres y hombres adultos mexicanos. Para ser considerados como indígenas, los participantes debían pertenecer a uno de los grupos indígenas que residen en la República Mexicana. Los individuos se consideraron indígenas cuando cumplieron los siguientes criterios:

- Hablar una lengua nativa como primer idioma (español como segundo).
- Vivir en una población indígena.
- Considerarse a sí mismos como indígenas.
- Ser portadores del grupo sanguíneo O,^{12,13} porque todas las poblaciones indígenas mexicanas son 100% portadores de este grupo sanguíneo.¹³

Si se sospechaba de una mezcla inter-étnica el individuo continuaba siendo elegible para el estudio. La población mestiza mexicana fue seleccionada de individuos sanos viviendo en la República Mexicana.

Para ser incluidos en el estudio todos los participantes tenían que tener una evaluación hemostática normal basada en el tiempo de protrombina (TP) y en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Se excluyeron los individuos en quienes un familiar directo había sido estudiado. También se excluyeron a los individuos con historia de hemorragia, con defectos hemostáticos conocidos, enfermedad hepática, alcoholismo moderado a grave, desnutrición moderada a grave y mujeres bajo tratamiento hormonal o embarazadas. Individuos de la misma familia no fueron incluidos.

Recolección de las muestras

La recolección de las muestras de la población indígena y mestiza se hizo de agosto 2008 a julio 2009. Para todas las muestras empleadas en este

estudio, incluyendo su recolección, almacenamiento y análisis, se emplearon los mismos procedimientos. Las muestras de sangre de la población mestiza fueron obtenidas de donadores sanos que cumplieron con los criterios de la Norma Oficial Mexicana (NOM-003-SSA2-1993) entonces vigente para bancos de sangre. Las muestras sanguíneas se obtuvieron inmediatamente antes de la donación. También se obtuvieron muestras sanguíneas de individuos que pertenecían a organizaciones no gubernamentales. Todos los participantes fueron informados acerca de las características del estudio y el consentimiento informado siempre se obtuvo antes de la extracción sanguínea. La colección de las muestras de la población indígena fue, sin duda, el punto más complejo del estudio por las características sociales y culturales de estas poblaciones y por la dificultad que representó el arribo a la zona de muestreo. El grupo de trabajo se dirigió a la zona previamente establecida en días no hábiles con el propósito de facilitar el escrutinio. En los lugares escogidos, los cuales fueron previamente sensibilizados para la muestra por los investigadores, se procedió a la búsqueda de voluntarios que reunieron las condiciones requeridas. Nunca se tomó más de una muestra por familia y cada individuo dio su consentimiento informado.

Cuatro muestras sanguíneas del brazo fueron obtenidas usando un sistema de tubos al vacío silicizados conteniendo citrato de sodio 0.109 M (9:1, sangre: anticoagulante, vol/vol) (Vacutainer, Beckton Dickinson, Rutherford, NJ, USA). El plasma pobre en plaquetas (PPP) de los individuos indígenas y mestizos se obtuvo al centrifugar las muestras a 2,000 g por 15 min inmediatamente después de la extracción sanguínea. Se guardó atención especial para que ningún PPP permaneciera más de 3 h a temperatura ambiente, es decir, entre 18 y 25 °C antes de su congelamiento. El plasma pobre en plaquetas se separó usando pipetas Pasteur desechables. Las alícuotas se colocaron inmediatamente en tubos Eppendorf y fueron congeladas a -70°C hasta su procesamiento. El análisis de los PPP de las poblaciones indígena y mestiza se realizó de septiembre a octubre 2009 luego de recolectar el número total de las muestras sanguíneas. Los glóbulos rojos fueron usados para determinar el grupo sanguíneo de cada individuo.

Pruebas coagulométricas

Para realizar las pruebas de TP, TTPa y tiempo de trombina (TT) se usaron técnicas coagulométricas utilizando un equipo comercialmente disponible (STA-Compaq, Stago, Diagnostica Stago, Ansnieres,

France). El fibrinógeno se evaluó usando el método de Clauss de acuerdo con una técnica mundialmente aceptada (Diagnostica Stago). El grupo sanguíneo ABO y Rh fueron determinados de acuerdo con los criterios aceptados.

La actividad de los factores hemostáticos fue evaluada usando una prueba coagulométrica que requiere de un plasma deficiente de factor específico (Diagnostica Stago) de acuerdo con las técnicas ampliamente aceptadas.¹⁴ Las curvas de calibración se construyeron usando diluciones del plasma de calibración (1:10, 1:20, 1:40, 1:80). Con los resultados se construyó una gráfica semi-logarítmica con el objetivo de establecer el porcentaje de actividad de cada factor. Las diluciones (1:10, 1:20 y 1:40) fueron consideradas como 100, 50 y 25% de actividad del factor analizado, respectivamente. La actividad de todos los factores plasmáticos siempre fue comparada con la actividad de la muestra obtenida de una mezcla de plasmas.

En relación con la estabilidad de los reactivos, después de ser refrigerados se atemperaron (18-25 °C) por 30 min. Los viales que contenían tanto el plasma liofilizado deficiente en factor o el plasma citratado normal y patológico fueron reconstituidos con 1 mL de agua destilada. Todos los plasmas se mantuvieron a temperatura ambiente por 1 h con el objetivo de lograr una hidratación apropiada. Después de este tiempo, los plasmas fueron sutilmente homogeneizados. Una vez reconstituidos, los reactivos son estables por 8 h entre 15 y 19 °C.

Tamaño de la muestra

Se analizaron 120 muestras de cada grupo de estudio de acuerdo con las recomendaciones del protocolo C28-A3 del Clinical Laboratory Standards Institute (USA, 2008).¹⁵

Control de calidad

Para el control de calidad interno se usó una mezcla de plasmas de 20 donadores de sangre sanos (10 hombres y 10 mujeres), considerando los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente y usando las técnicas previamente descritas para evaluar el fibrinógeno, TP y TTPa. Esta información fue necesaria para evidenciar una posible anormalidad hemostática en estos individuos. La mezcla de plasmas se hizo después. Se prepararon alícuotas de 1 mL e inmediatamente fueron congeladas a -70 °C. Se usó un plasma control y otro plasma patológico, ambos comerciales. Usando estos resultados, se construyeron

las gráficas de control de Levey-Jennings que fueron interpretadas en cada prueba.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva para evaluar las características generales de las poblaciones estudiadas. Los resultados del análisis de las variables hemostáticas fueron analizados usando medidas de tendencia central y dispersión. Se estableció la distribución de las variables usando la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov. Los percentiles 2.5 y 97.5 fueron usados para establecer los valores de referencia para las variables no paramétricas. Se consideró el porcentaje de actividad como un valor no paramétrico. Por otro lado, se usó la media y la desviación estándar para establecer los valores de referencia de las variables paramétricas. La comparación de las variables biológicas de los grupos se realizó usando la prueba U de Mann-Whitney. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $P < 0.05$.

Consideraciones éticas

Este estudio se hizo usando muestras sanguíneas de donadores de sangre previamente informados acerca de la naturaleza del estudio. Los sujetos fueron informados y un consentimiento informado fue obtenido antes de la extracción sanguínea. Los procedimientos realizados durante este estudio estuvieron en conformidad con las políticas éticas actuales requeridas en México y de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

RESULTADOS

Para el análisis de la población indígena se obtuvieron muestras sanguíneas de cinco diferentes estados de la República Mexicana: Oaxaca, Puebla, Veracruz, Estado de México y Distrito Federal, así como de individuos pertenecientes a diferentes grupos indígenas: náhuatl, mixteco, zapoteco, mazateco y popoloca. Ciento veinte muestras de plasma fueron analizadas incluyendo 60 mujeres y 60 hombres. La edad media del grupo total fue 37 años (rango: 18-52 años). El grupo sanguíneo 0+ estuvo presente en 100% de los individuos indígenas. Para la población mestiza también se analizaron 120 muestras sanguíneas de donadores de sangre: 60 mujeres y 60 hombres. La edad media para este grupo fue 32 años (rango: 18-54 años). La distribución de los grupos sanguíneos en la población mestiza fue similar a la

previamente descrita en México, con el grupo sanguíneo 0+, el más frecuentemente encontrado, mientras que el grupo sanguíneo AB- fue el menos frecuente. La distribución de las variables fue anormal para las pruebas TTPa ($P > 0.2$) y FIX ($P > 0.178$) en la población indígena. Otras pruebas con una distribución normal entre las poblaciones indígena y mestiza fueron el TT ($P > 0.052$ y $P > 0.064$, respectivamente), FVII ($P > 0.079$ y $P > 0.127$, respectivamente) y FX ($P > 0.149$ y $P > 0.190$, respectivamente). El resto de las variables analizadas mostraron una distribución anormal.

Los resultados para las pruebas de TP, TTPA y TT se muestran en el cuadro 1. Estos resultados permitieron seleccionar a la población de estudio. El cuadro 2 muestra el análisis para el fibrinógeno. Los valores oscilaron entre 254 y 451 mg/dL y de 240 a 565 mg/dL en la población indígena y mestiza, respectivamente. La concentración de fibrinógeno fue más alta para la población mestiza y para las mujeres en ambas poblaciones. El cuadro 3 muestra los resultados de la actividad de los factores hemostáticos. Los valores mínimos y máximos fueron 28 y 280% para los factores XII y VIII, respectivamente. Los valores de referencia para la actividad del FXII oscilaron entre 40 y 170% en la población indígena y de 36 a 159% en los mestizos. Para el FVIII los valores de referencia oscilaron de 57 a 160% en la población indígena y de 51 a 209% en los mestizos. Los valores de referencia para los otros factores hemostáticos también fueron claramente diferentes de aquellos obtenidos por las compañías comerciales (Cuadros 2-5). Las concentraciones plasmáticas de los factores II, VII y X fueron más altas en los mestizos, pero más bajas que aquellos obtenidos para el FV y FXI en la población indígena (Cuadro 3). Cuando se compara la concentración plasmática de los factores hemostáticos entre los sujetos indígenas y mestizos después de relacionarlos por género, se encontró que los hombres mestizos tenían niveles significativamente más altos de FII y FX que los hombres indígenas. Para las mujeres, los factores II, VII, X y XII también fueron significativamente más altos en mestizos (Cuadro 4). En contraste, las mujeres indígenas tuvieron niveles significativamente más altos de FXI que las mujeres mestizas.

El cuadro 5 muestra que los niveles plasmáticos de FXII fueron más bajos en los hombres que en las mujeres en la población mestiza, mientras que las mujeres indígenas tuvieron los niveles plasmáticos más bajos de este factor. En adición, las mujeres indígenas tuvieron niveles plasmáticos más altos de FIX y FXI que los hombres de la misma población.

Cuadro 1. Valores de referencia para las pruebas TP, TTPa y TT en la población mexicana.

Población	Prueba	n	Vm (s)	VM (s)	Media (s)	DE (s)	Mediana (s)	VR (s)
Indígena	TP	120	12.4	16.2	NA	NA	13.5	12.5-14.8
Mestiza	TP	120	10.9	15.9	NA	NA	13.1	11.0-15.1
Indígena	TTPa	120	28.4	39.0	33.2	2.2	NA	29.5-38.1
Mestiza	TTPa	120	28.7	38.2	NA	NA	32.2	29.0-37.4
Indígena	TT	120	15.7	24.1	18.4	1.4	NA	16.3-21.9
Mestiza	TT	120	16.6	25.1	19.3	1.4	NA	16.6-22.0

TP: tiempo de protrombina. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada. TT: tiempo de trombina. NA: no aplica. Vm: valor mínimo. VM: valor máximo. DE: desviación estándar. VR: valores de referencia.

Cuadro 2. Valores de referencia para la concentración de fibrinógeno* en la población mexicana.

	Vm (mg/dL)	VM (mg/dL)	Mediana (mg/dL)	VR (mg/dL)	P
Indígenas vs. mestizos	229 201	522 642	343 388	254-491 240-565	< 0.001
Indígenas (hombres) vs. indígenas (mujeres)	229 258	460 522	330 356	239-439 270-499	0.014
Mestizos (hombres) vs. mestizos (mujeres)	201 207	642 595	368 400	237-535 286-565	0.064
Indígenas (hombres) vs. mestizos (hombres)	229 201	460 642	330 368	239-439 237-535	0.031
Indígenas (mujeres) vs. mestizos (mujeres)	258 207	522 595	356 400	270-499 286-565	0.002

Vm: valor mínimo. VM: valor máximo. VR: valores de referencia.

Cuadro 3. Valores de referencia para la actividad* de los factores hemostáticos en la población mexicana.

Factor	Indígenas				Mestizos				P
	Vm	VM	Mediana	VR	Vm	VM	Mediana	VR	
II	69	129	95	74-122	54	171	109	78-133	< 0.001
V	58	138	94	64-123	50	146	91	53-125	0.018
VII	53	182	102	60-157	44	236	115	62-163	0.014
VIII	48	186	92	57-160	43	280	92	51-209	0.798
IX	60	140	102	78-139	47	266	105	67-209	0.155
X	60	124	94	76-119	46	157	108	78-138	< 0.001
XI	60	157	98	64-142	39	182	85	51-158	0.001
XII	28	215	77	40-170	28	208	86	36-159	0.104

* Porcentaje de actividad. Vm: valor mínimo. VM: valor máximo. VR: valores de referencia.

DISCUSIÓN

El hecho de que los valores de referencia para las concentraciones plasmáticas de los factores hemostáticos en la población mexicana difieran significati-

vamente de aquellos establecidos por las compañías que comercializan los reactivos en el país, pareciera ser lógico aunque desafortunado, ya que estas compañías no mexicanas establecieron sus valores de referencia basados en los niveles plasmáticos de

Cuadro 4. Comparación de la actividad* de los factores hemostáticos en la población mexicana de acuerdo con el género.

Factor	Vm	Hombres indígenas			Vm	Hombres mestizos			P
		VM	Mediana	VR		VM	Mediana	VR	
II	69	129	94	75-125	54	171	109	72-149	< 0.001
V	63	127	95	74-122	52	141	91	54-120	0.067
VII	72	182	102	74-157	61	236	114	72-162	0.252
VIII	55	169	82	61-155	44	238	92	60-194	0.233
IX	69	123	95	77-123	47	213	103	69-209	0.101
X	75	121	93	78-120	46	157	112	76-145	< 0.001
XI	60	139	87	61-122	39	146	82	48-140	0.308
XII	39	215	97	47-152	29	154	78	36-147	0.067
<hr/>									
Mujeres indígenas					Mujeres mestizas				
II	74	123	97	74-120	77	132	108	82-126	< 0.001
V	58	138	93	64-123	50	146	88	54-123	0.143
VII	53	158	106	59-154	44	166	115	62-163	0.023
VIII	48	186	95	57-160	43	280	92	51-209	0.606
IX	60	140	107	81-140	58	266	109	67-199	0.387
X	60	124	94	76-114	75	137	107	79-130	< 0.001
XI	63	157	103	72-145	49	182	88	56-163	0.002
XII	28	210	67	40-170	28	208	92	52-175	< 0.001

* Porcentaje de actividad. Vm: valor mínimo. VM: valor máximo. VR: valores de referencia.

Cuadro 5. Actividad* de los factores hemostáticos en la población mexicana de acuerdo con la etnicidad.

Factor	Vm	Hombres indígenas			Vm	Mujeres indígenas			P
		VM	Mediana	VR		VM	Mediana	VR	
II	69	129	94	75-125	74	123	97	74-120	0.209
V	63	127	95	74-122	58	138	93	64-123	0.423
VII	72	182	102	74-157	53	158	106	59-154	0.735
VIII	55	169	82	61-155	48	186	95	57-160	0.092
IX	69	123	95	77-123	60	140	107	81-140	< 0.001
X	75	121	93	78-120	60	124	94	76-114	0.938
XI	60	139	87	61-122	63	157	103	72-145	< 0.001
XII	39	215	97	47-152	28	210	67	40-170	0.004
<hr/>									
Hombres mestizos					Mujeres mestizas				
II	54	171	109	72-149	77	132	108	82-126	0.444
V	52	141	91	54-120	50	146	88	54-123	0.759
VII	61	236	114	72-162	44	166	115	62-163	0.213
VIII	44	238	92	60-194	43	280	92	51-209	0.873
IX	47	213	103	69-209	58	266	109	67-199	0.245
X	46	157	112	76-145	75	137	107	79-130	0.284
XI	39	146	82	48-140	49	182	88	56-163	0.179
XII	29	154	78	36-147	28	208	92	52-175	0.034

* Porcentaje de actividad. Vm: valor mínimo. VM: valor máximo. VR: valores de referencia.

poblaciones con una genética diferente; es probable que los resultados para algunas de las pruebas de coagulación fueran inadecuados durante los últimos 50 años en México.

La población mexicana está compuesta por indígenas americanos y mestizos con una carga genética indígena y española, principalmente. Aunque se ha considerado que los grupos indígenas mexicanos son

diferentes desde un punto de vista socio-arqueológico, hay 98% de concordancia alélica entre ellos, un hecho que sugiere fuertemente que todos los individuos indígenas mexicanos son similares desde el punto de vista genotípico. Por otro lado, aunque se ha estimado que más de 85% de los genes no mexicanos tienen un origen español, otras mezclas genéticas deben ser consideradas (latinos, caucásicos, africanos, arábigos u orientales).¹² Por supuesto, debe recordarse que la genética española en el sur de España tiene un componente árabe importante.

Aunque hay técnicas modernas y sofisticadas para establecer el origen genético,¹⁶ es aceptado que los criterios socioculturales y la presencia del grupo sanguíneo 0 tienen un poder de certidumbre suficientemente alto para considerar a un individuo como indígena. Se usaron estos dos criterios para elegir a la población indígena.¹³ Por lo tanto, tenemos la certeza de que los resultados realmente representan el estado hemostático de la población indígena mexicana. Esto no fue un problema para la población mestiza porque un interrogatorio directo aplicado a estos individuos y una simple identificación de su fenotipo inmediatamente permitió identificar a un individuo mestizo.

Las diferencias encontradas para la concentración de los factores hemostáticos entre individuos indígenas y mestizos parecieran explicarse fácilmente por las diferencias genéticas entre ambas poblaciones. Se encontraron diferencias significativas en la concentración de los factores hemostáticos entre indígenas mexicanos y mestizos, así como entre hombres y mujeres. Hay suficiente evidencia que sugiere que la etnicidad influye en la concentración de los factores hemostáticos. Por ejemplo, en el Reino Unido, la población de origen africano tiene niveles plasmáticos más bajos de fibrinógeno comparados con los individuos caucásicos o asiáticos.¹⁷ También los niveles de fibrinógeno y FVII son más altos en los caucásicos comparados con los japoneses.¹⁸ Otro estudio demostró que hay diferencias en términos de factores hemostáticos y marcadores endoteliales, incluso después de ajustar para los factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales. En este mismo estudio se demostró que las poblaciones afroamericanas son más trombogénicas seguidas por las poblaciones hispana, caucásica y china.¹⁹ Recientemente se mostró que los genes africanos entre las poblaciones americanas e hispanas se asocian con niveles más altos de los factores hemostáticos, particularmente para el fibrinógeno.²⁰ Todos estos resultados sugieren fuertemente que la heterogeneidad genética es responsable de las diferencias étnicas observadas en términos de las variables hemostáticas entre las diferentes razas.

Los resultados sugieren sólidamente que las diferencias encontradas para las concentraciones de los factores hemostáticos entre las poblaciones indígena y mestiza tienen también una explicación genética. Ya que era muy probable que otros factores como la dieta y el consumo de alcohol pudieran influir en los resultados, se excluyeron todos los individuos con desnutrición moderada a grave y aquellos con alcoholismo moderado y grave. Debido a que el alcoholismo es un hallazgo frecuente en la población indígena masculina, la selección y reclutamiento de estos individuos fue difícil durante el estudio.

Las concentraciones plasmáticas de los factores hemostáticos son particularmente importantes porque pudieran estar asociados no sólo con una tendencia hemorrágica sino también con eventos trombóticos, venosos o arteriales. Se ha demostrado que el incremento genético del FVIII está asociado con infarto al miocardio, infarto cerebral y enfermedad tromboembólica venosa.²¹⁻²⁴ Más aun, los niveles plasmáticos altos de los factores hemostáticos pudieran ser un factor de riesgo para complicaciones prevalentes como la hipertensión y la diabetes mellitus. Por ejemplo, los pacientes diabéticos con daño microvascular tienen niveles más altos de inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1, fibrinógeno y factor de von Willebrand, así como niveles más bajos de proteína S.²⁵

Por otro lado, el significado de los niveles plasmáticos bajos de FXII como un factor de riesgo para complicaciones trombóticas arteriales y venosas es todavía controversial.^{26,27} El hecho de que se encontraran concentraciones bajas de este factor en la población indígena y mestiza al compararlas con los estándares internacionales es interesante. Tenemos la hipótesis de que los niveles bajos de FXII representen un factor de riesgo trombótico para la población mexicana.

En cuanto a las diferencias encontradas en la actividad de los factores hemostáticos al comparar hombres y mujeres no tenemos una explicación simple. Las mujeres de ambas poblaciones tuvieron niveles plasmáticos más altos de fibrinógeno comparados con los hombres indígenas o mestizos; estos resultados pudieran explicarse por las diferencias hormonales propias de cada sexo. Sin embargo, los demás resultados, los cuales son francamente diferentes, parecieran estar más relacionados con la herencia indígena. Queda claro que los hombres indígenas tienen niveles discretamente más bajos de FIX que las mujeres indígenas y que los hombres mestizos; asimismo, las concentraciones de FXI son más altas en las mujeres indígenas comparadas con

los hombres indígenas y mujeres mestizas. Por el contrario, no se observaron diferencias entre estos mismos factores entre los mestizos. Sin embargo, el hallazgo más interesante fue observar que entre las mujeres indígenas los niveles de FXII son significativamente más bajos, lo que sugiere fuertemente que la deficiencia de FXII en México tiene su origen entre las mujeres indígenas mexicanas.

CONCLUSIONES

Se establecieron los valores de referencia para los factores hemostáticos en la población mexicana. Debido a las diferencias encontradas cuando se compararon con los valores comerciales de referencia tradicionalmente usados, es altamente deseable usar inmediatamente estos valores en México porque la evaluación hemostática (o trombogénica) de un individuo mexicano con sospecha de hemorragia ahora pudiera ser más precisa. Por supuesto, el uso de estos valores de referencia ajustados para nuestra población quizá represente la oportunidad de individualizar la reposición terapéutica de un factor específico en los pacientes hemofílicos mexicanos. También se demostró que hay diferencias significativas entre la población mexicana indígena y mestiza en términos de las concentraciones plasmáticas de los factores hemostáticos con una tendencia entre los mestizos para tener concentraciones más altas. Se encontró que los niveles plasmáticos bajos de FXII son frecuentes y quizá represente un factor de riesgo para eventos trombóticos en nuestra población. Finalmente, aunque sólo se analizaron variables hemostáticas en este estudio, las diferencias encontradas entre las poblaciones indígena y mestiza pudieran sugerir que otras áreas biológicas evaluadas en los laboratorios clínicos podrían ser inadecuadamente evaluadas debido a la falta de valores de referencia basados en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado por una beca del CONACyT (M-12891). JH-J recibió una beca entre agosto 2007 y junio 2009, y una beca del Instituto Politécnico Nacional de agosto a diciembre de 2009. AM-C es un beneficiario de una beca de Fundación IMSS.

REFERENCIAS

- Mateen FJ, Shuaib A. Progress in clinical neurosciences: the antiplatelet agents and the role of the endothelium. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 270-9.
- Ho G, Broze GJ Jr, Schwartz AL. Role of heparan sulfate proteoglycans in the uptake and degradation of tissue pathway inhibitor-coagulation factor Xa complexes. *J Biol Chem* 1997; 272: 16838-44.
- Loskutoff DJ, Edgington TS. Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3903-07.
- Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743-6.
- Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348-52.
- Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29: 170-6.
- Furie B, Furie BC. Molecular and cell biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-06.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
- Jackson DP. Hereditary disorders of blood coagulation due to defective and deficient synthesis of protein. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1971; 82: 114-23.
- Ratnoff OD. Hereditary disorder of blood coagulation. Deficient synthesis versus defective synthesis. *J Chronic Dis* 1971; 24: 79-81.
- Hyatt HW Sr. Hemophilia and conditions producing hemorrhagic diatheses simulating hemophilia. A review. *J Natl Med Assoc* 1963; 55: 394-400.
- Majluf-Cruz A, Moreno-Hernandez M, Ruiz-de-Chavez-Ochoa A, Monroy-García R, Majluf-Cruz K, Guardado-Mendoza R, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden in Mexico. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 428-37.
- Lisker R, Ramirez E, Babinsky V. Genetic structure of autochthonous populations of Meso-America: Mexico. *Hum Biol* 1996; 68: 395-404.
- Zacharski R, Rosenstein R. Standardization of the one stage assay for factor VIII (antihemophilic factor). *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 280-6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Ed. 3 Approved Guideline, CSLI/NCCLS Document C28-A3.
- Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Zuñiga J, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández M, Rangel C, Villarreal-Garza C, et al. Distribution of HLA-B alleles in Mexican Amerindian populations. *Immunogenetics* 2003; 54: 756-60.
- Cook DG, Cappuccio FP, Atkinson RW, Wicks PD, Chitolie A, Nakandakare ER, Sagnella GA, et al. Ethnic differences in fibrinogen levels: the role of environmental factors and the beta-fibrinogen gene. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 799-806.
- Iso H, Folsom AR, Wu KK, Finch A, Munger RG, Sato S, Shimamoto T, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 925-34.
- Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2629-35.
- Lutsey PL, Wassel CL, Cushman M, Sale MM, Divers J, Folsom AR. Genetic admixture is associated with plasma hemostatic factor levels in self-identified African Americans and Hispanics: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 543-9.
- Majluf-Cruz A, Moreno-Hernandez M, Martínez-Esquivel N, Ruiz de Chávez-Ochoa AA, Coria-Ramírez E, Monroy-García R, Vela-Ojeda J, et al. Factor VIII activity among young Mexi-

- can patients with acute myocardial infarction. *Gac Med Mex* 2008; 144: 199-206.
22. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyák K, van Pampus EC, Koopman MM, Prins MH, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 79-84.
23. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5-9.
24. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000; 83: 10-3.
25. Madan R, Gupt B, Saluja S, Kansra UC, Tripathi BK, Guliani BP. Coagulation profile in diabetes and its association with diabetic microvascular complications. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 481-4.
26. Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med* 2006; 20; 203: 493-5.
27. Endler G, Marsik C, Jilma B, Schickbauer T, Quehenberger P, Mannhalter C. Evidence of a U-shaped association between factor XII activity and overall survival. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1143-8.

Reimpresos:

Abraham Majluf-Cruz

Apartado Postal 12-1100

México, D.F.

Tel./Fax: 01 55 5574-5626

Correo electrónico: amajlufc@gmail.com

Recibido el 21 de noviembre 2013.

Aceptado el 25 de febrero 2014.