



TROMBOFILIA, ¿CUÁNDO, QUÉ PRUEBAS Y A QUIÉN?

MARÍA REYES GUTIÉRREZ-TOUS

Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hepatología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

RESUMEN

Se revisan los factores trombofílicos, tanto congénitos como adquiridos, y se definen la prevalencia y el riesgo trombótico de cada uno: déficit de antitrombina III, de proteínas C y S, factor V Leiden y mutación de la protrombina 20210, entre las anomalías con una probada base genética; hiperhomocinemia, aumento de los factores VIII, IX, X y XI, disminución del receptor de la proteína C activada, aumento del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, resistencia a la proteína C activada no vinculada al Leiden y déficit de factor XII, en los que es bastante probable que exista un determinante genético.

La justificación del estudio de trombofilia en un individuo que ha presentado un episodio de trombosis es la valoración del riesgo trombótico en relación con la posibilidad de re-trombosis.

El cribado de hipercoagulabilidad puede estar justificado en mujeres con pérdidas fetales y otras patologías del embarazo, si se considera el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en posteriores gestaciones en las que sean portadoras de trombofilia.

En los pacientes con enfermedad tromboembólica (ETE), en los que se haya detectado alguna trombofilia congénita en el estudio familiar, se trata de identificar entre los familiares en primera línea a los portadores asintomáticos de cada anomalía, a fin de realizar en ellos una adecuada profilaxis en las situaciones de riesgo trombótico. La ETE es una enfermedad frecuente y potencialmente mortal, y, a menudo, la muerte súbita es una forma de presentación. Solamente con la valoración del riesgo y la aplicación de una correcta profilaxis se podrá disminuir su incidencia.

Palabras clave: Trombofilia. Riesgo trombótico. Cribado de hipercoagulabilidad.

ABSTRACT

Hereditary and acquired thrombophilic factors are reviewed. The following deficits are commented: antithrombin III deficit, proteins C and S deficit, factor V Leiden deficit, prothrombin 20210 mutation, hyperhomocysteinemia, increased of factors VIII, IX, X, XI, decreased of the activated protein C receptor, increased of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), resistance to activated protein C and joint to factor V Leiden, and low levels of factor XII, emphasizing the prevalence and risks factors. The value of the thrombotic risk in relation to recurrent event is the justification of study of thrombophilia, in the subject who had suffered a thrombosis.

Screening of thrombophilia in women with fetal loss and other obstetric complications is justified.

Treatment with heparin in those pregnant woman who are thrombophilic is emphasized. In those patients with thrombosis and hereditary thrombophilia a family study to detect asymptomatic carriers is suggested in order to implement therapy to avoid thrombophilic risk. The thromboembolic venous disease is common and deadly condition that often causes sudden death. To know the thrombophilic risk and to make a correct prophylaxis may decrease the incidence.

Key words: Thrombophilia. Thrombophilic risk. Screening of thrombophilia.

En 1996, un grupo de expertos¹ en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió la trombofilia como la tendencia a desarrollar tromboembolia, que puede ser genéticamente determinada, adquirida o bien con ambos condicionantes.

FACTORES CONGÉNITOS

Los factores de riesgo genéticos de enfermedad tromboembólica (ETE) son los que se conocen como trombofilia hereditaria, hay algunos con una base genética confirmada y otros con un posible condicionante hereditario (tabla 1).



Tabla 1>

Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Determinados genéticamente	Con probable base genética
Déficit de AT-III	Hiperhomocistinemia
Déficit de PC	Aumento de los factores VIII, IX, X y XI
Déficit de PS	Disminución del receptor de la PC activada
Factor V Leiden	Aumento del TAFI
Mutación de la protrombina 20210	Resistencia a la PC activada (no vinculada al factor V Leiden)
	Déficit de factor XII

AT-III: antitrombina III; PC: proteína C; PS: proteína S; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.

Déficit de antitrombina III

La antitrombina III (AT-III) es uno de los anticoagulantes naturales más importantes del sistema de coagulación, regula la formación del coágulo de fibrina; es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado que inhibe fundamentalmente a la trombina (fig. 1) y a otras proteínas de la coagulación como los factores Xa, XIa y IXa, su acción es potenciada por la heparina; posee un centro reactivo (arg 393-ser 394) para su unión con la serinproteasa sobre la que actúa. La prevalencia del déficit de AT-III en la población general es baja, entre un 0,02 y un 0,2%, en un grupo de pacientes no seleccionados con ETE venosa (ETEV) está en alrededor de un 1%, y en pacientes seleccionados puede llegar hasta un 6-7%. El déficit de AT-III puede ser del tipo I, con disminución tanto de la actividad como del valor antigénico de AT-III, o bien del tipo II, en el cual solamente existe una alteración funcional y el valor antigénico es normal. A su vez, las anomalías funcionales pueden ser de 3 formas: las que afectan al centro reactivo de la AT-III, las que implican al lugar de unión con la heparina o bien las que implican ambas funciones². La gran mayoría de los pacientes son heterocigotos, con unos valores de AT-III entre un 40 y un 70%; los casos homocigotos son muy raros y presentan clínica tromboótica en edad infantil, generalmente son del tipo II, pues los casos del tipo I homocigotos suelen ser incompatibles con la vida.

En el déficit de AT-III tipo I se han descrito múltiples defectos moleculares: deleciones, inserciones o mutaciones puntuales; en el tipo II lo más habitual suele ser la mutación puntual con sustitución de un solo aminoácido, con resultado de un codón *stop* en la mayoría de los casos; se han descrito

más de 100 mutaciones²⁻⁴ y continúan incorporándose otros hallazgos de numerosos investigadores⁵. El riesgo relativo de presentar un episodio de trombosis venosa en los individuos con déficit heterocigoto de AT-III es aproximadamente de 5 a 8 veces superior al que corresponde según el estrato de edad⁶, aunque podría ser más elevado, pues las estimaciones están influidas por la baja prevalencia de esta anomalía.

Déficit de proteína C

La proteína C (PC) es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado dependiente de la vitamina K, y se activa por el complejo trombinatrombomodulina produciéndose la escisión del enlace arginina (arg) leucina (leu) (169-170), esta activación se potencia por la presencia del receptor endotelial de la PC activada. Una vez activada, la PC precisa de la proteína S (PS) como cofactor para ejercer su efecto anticoagulante degradando a los factores VIIIa y Va (fig. 1). En el déficit de PC se describen 2 fenotipos: el tipo I, con disminución tanto de la actividad funcional como del valor antigénico, y el tipo II, donde la actividad funcional está disminuida y el valor antigénico es normal.

Se han descrito numerosos defectos moleculares y aunque la mayoría corresponden a mutaciones puntuales, en el tipo I puede haber deleciones o inserciones⁷; las mutaciones que afectan al dominio GLA son generalmente causantes de las deficiencias tipo II.

Las diferencias entre las familias respecto del número de individuos que presentan trombosis se podrían explicar por la presencia en ellos de más de

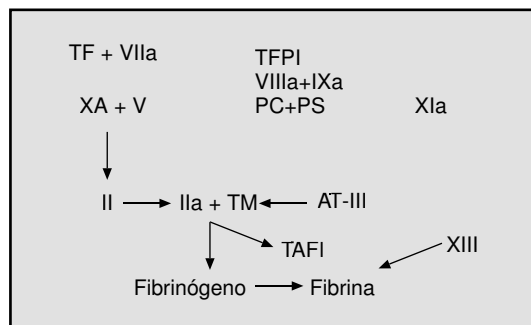


Figura 1 >

Activadores/inhibidores de la coagulación. TF: factor tisular; TFPI: inhibidor del factor tisular; PC: proteína C; PS: proteína S; AT-III: antitrombina III; TM: trombomodulina; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; activa inhibe.

un defecto molecular que condiciona déficit de PC⁸, o bien que afecta a otro gen^{9,10}.

La prevalencia del déficit de PC heterocigoto está entre un 0,2 y un 0,5% en la población general, en pacientes con ETEV no seleccionados puede llegar a un 3%. El riesgo de trombosis asociado al déficit de PC heterocigoto se estima de 2 a 6 veces más que la población no afectada⁶⁻¹¹; los individuos homocigotos o dobles heterocigotos presentan valores muy bajos de PC (2%) y generalmente se asocia a coagulopatía neonatal (púrpura fulminans), que es letal si no se diagnostica y se trata adecuadamente.

Déficit de proteína S

La PS es una glucoproteína que depende de la vitamina K, se sintetiza en el hígado y también en las células endoteliales así como en los megacariocitos, aunque en muy pequeña cantidad en estos últimos; actúa como cofactor formando un complejo con la PC activada en superficie de fosfolípidos, y potencia la adherencia a ellos; la PS solamente es activa en su forma libre (40%), el 60% restante circula unido a la fracción 4b del complemento (C4b-BP); los valores de PS varían con el sexo y la edad, disminuyen en el embarazo y con los anticonceptivos orales; en las situaciones con aumento de los reactantes de fase aguda, con aumento de la fracción 4b del complemento, puede detectarse una disminución de la PS libre. Se describen 3 fenotipos¹²: el tipo I, con descenso de los valores antigénicos de

PS total y libre, y baja actividad; el tipo II, con valores antigénicos de PS total y libre normales, y actividad disminuida, y el tipo III, con valor antigénico de PS total normal y disminución de los valores de antígeno de PS libre y de la actividad; la determinación analítica para cuantificar la actividad de la PS está influida por numerosos factores como la presencia de anticoagulante lúpico, la resistencia a la PC activada con o sin Factor V Leiden, entre otros, y se cuestiona si en realidad los tipos II y III no serán el mismo.

En el déficit de PS se han descrito defectos moleculares muy variados, numerosas mutaciones, deleciones e inserciones, y en otros pacientes estudiados no se ha detectado ninguna alteración molecular^{12,13}.

La prevalencia del déficit de PS, aunque los datos no son muy concluyentes, se estima que es inferior al déficit de PC, y oscila entre un 0,02 y un 0,03% en la población general, y aumenta hasta un 2% en pacientes no seleccionados con trombosis⁶. El riesgo de presentar una trombosis asociado al déficit de PS, es algo menor que en el déficit de PC, de 2 a 5 veces más que en los no portadores, aunque en ambas el episodio trombótico suele producirse antes de los 45 años y puede ser espontáneo, pero generalmente precisa un factor de riesgo circunstancial^{6,14,15}.

Factor V Leiden

En 1994 Bertina et al¹⁶, demostraron que al menos el 80% de los individuos con resistencia a la PC activada presentaban una mutación en el exón 10 del gen del factor V (1694 G→A), con el resultado de la sustitución arg 506 glutamina (gln) en la molécula del factor V.

El factor V actúa como cofactor del factor Xa para pasar la protrombina a trombina (fig. 1); la sustitución arg 506 gln en la molécula del factor V tiene como consecuencia una resistencia a la acción proteolítica inducida por la PC activada¹⁶.

La prevalencia de la mutación del factor V Leiden es muy alta en la población de origen caucásico¹⁷⁻¹⁹, comparada con los déficits de anticoagulantes naturales, AT-III, PC o PS, y prácticamente inexistente en la raza negra y en las orientales¹⁸⁻²⁰; os-

cila entre un 2 y un 15%, y es más prevalente en los países del norte de Europa y mucho menos en el sur; en España la presenta alrededor el 3% de la población sana²¹ y hasta un 18% de los pacientes no seleccionados con trombosis²².

Numerosos trabajos avalan que la presencia del factor V Leiden se relaciona con ETEV y se estima que el riesgo relativo de presentar un episodio trombotico en los portadores heterocigotos es de 6,4 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,21-13,04) veces más que el de los no portadores^{13-15,22-27} y en los individuos homocigotos puede llegar hasta 40 u 80 veces más²⁸.

El primer episodio trombotico suele ocurrir por encima de los 45 años¹⁸ y generalmente está propiciado por un factor circunstancial añadido (inmovilización, cirugía, embarazo, toma de anticonceptivos orales, etc.)²⁹; el factor V Leiden se asocia más a trombosis venosa profunda que a embolia pulmonar³⁰.

Se han descrito otros polimorfismos en la molécula del factor V (factor V Cambridge, factor V HR2), además de la mutación arg 506 gln o factor V Leiden, asociados en su mayoría a resistencia a la PC activada y a incremento del riesgo trombotico³¹⁻³⁴; recientemente, se ha publicado que la coexistencia de la anomalía genética que condiciona deficiencia de factor V y la mutación correspondiente a factor V Leiden³⁵ o bien factor V HR2^{35,36}, ambas en forma heterocigótica, experimenta una potenciación del riesgo trombotico en cada caso, que ha venido en denominarse pseudohomocigótico; todos estos hallazgos se deben evaluar más ampliamente.

Mutación de la protrombina G20210A

La mutación G por A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina fue descrita por Poort et al³⁷ hace menos de 10 años, y se relaciona con ETEV³⁸; en el 87% de los individuos portadores de esta mutación se observa un incremento de los valores de la actividad de protrombina, que por sí misma es reconocida como un factor de riesgo para ETEV³⁷⁻³⁹. Otras mutaciones, menos documentadas que la G20210A, se han descrito para el gen de la protrombina⁴⁰. La frecuencia de portadores heterocigotos de la mutación de la protrombina G20210A

en la población general se estima en alrededor del 2% (0,5-4%), dependiendo de las etnias; es más frecuente en el sur de Europa que en el norte^{21,39}; la prevalencia en individuos con ETEV oscila entre el 5 y el 18%^{22,37}.

El riesgo de presentar un episodio trombotico relacionado con la presencia, en forma heterocigótica, de la mutación de la protrombina G20210A es 3,15 (IC del 95%, 1,7-5,84) veces más^{22-24,35,41} que el de los no portadores.

Los portadores heterocigóticos de ambas mutaciones, factor V Leiden y G20210A de la protrombina tienen un riesgo incrementado de ETEV de 20 (11,1-36,1) veces más^{24,42,43} que los individuos que no tienen estas anomalías genéticas.

Hiperhomocistinemia

Los valores moderadamente aumentados de homocisteína se relacionan con ETEV, con un factor de riesgo relativo de 2 a 3 veces más que los individuos con cifras normales de homocisteína^{44,45}; más recientemente se considera que la hiperhomocistinemia se asocia a recurrencia de ETEV^{46,47}.

El frecuente polimorfismo 5,10 del gen de la metiltenetetrahidrofolatorreductasa (MTHFR) C677T, produce una variante termolábil de la enzima con disminución de su actividad y resultado de leve a moderado hiperhomocistinemia, sobre todo en los individuos homocigotos y particularmente cuando coincide con la situación de deficiencia de ácido fólico⁴⁸.

La prevalencia del fenotipo TT del polimorfismo 677 de la MTHFR está entre el 13 y el 16%, tanto en individuos sanos como en pacientes con ETEV^{21,22,49}.

La coexistencia de hiperhomocistinemia con factor V Leiden o mutación de la protrombina G20210A, incrementa el riesgo de ETEV de entre 20 a 50 veces más^{50,51}.

Existen otras causas genéticas de hiperhomocistinemia menos prevalentes, que afectan a otras enzimas, como la metioninasintetasa, la cistationesintetasa y el déficit de MTHFR¹³.

Aumento de los factores VIII, IX, X, XI y fibrinógeno

El factor VIII desempeña un papel importante en la cascada de la coagulación, es un cofactor del factor IXa necesario para activar al factor X; valores altos de factor VIII se asocian a un riesgo incrementado de trombosis^{52,53}, valores de factor VIII:C > 150 U/dl tienen un riesgo asociado de ETEV de 5 a 6 veces más que los individuos con valores de factor VIII < 100 U/dl⁵⁴. No está totalmente definido que existan determinantes genéticos involucrados en los valores aumentados de factor VIII^{13,55,56}. Después de tener un primer episodio de trombosis, los valores elevados de factor VIII son un factor de riesgo de recurrencia⁵⁷. Para definir el valor adecuado de factor VIII en un paciente, al igual que del factor de Von Willebrand, los resultados se deben ajustar según la edad y el grupo sanguíneo (los individuos de grupo o tienen unos valores de factor VIII y factor de Von Willebrand inferiores que los pertenecientes a los restantes grupos)⁵⁵.

Los valores aumentados de factor IX y de factor XI se asocian a ETEV, y el factor de riesgo es similar y en torno a 2^{58,59}. El riesgo de ETEV para valores de factor IX > 129% (90 percentiles) es 2,3 (1,6-3,5) veces mayor respecto a los individuos con valor inferior al referido; para el factor XI el riesgo de tener un episodio de ETEV es de 2,2 (1,5-3,2) veces mayor cuando la cifra de factor XI supera los 90 percentiles (121%), comparado con los que tienen cifras inferiores a este límite.

El riesgo relativo a ETEV del aumento de factor X es algo menor que en los factores IX y XI, y se estima en 1,6 (1,1-2,4) veces superior cuando los valores son > 126% (90 percentiles) que los individuos con cifras normales del factor X; no se ha evidenciado relación entre los polimorfismos del gen del factor X y los valores de actividad⁶⁰. Valores altos de fibrinógeno son un factor de riesgo de ETEV⁵⁵; individuos con cifras > 500 mg/dl de fibrinógeno tienen un riesgo de ETEV de 4,3 (1,7-10,5) veces más que los de su mismo estrato de edad con valores de fibrinógeno normal.

Resistencia a la proteína C activada (no vinculada a factor V Leiden)

Se ha demostrado que la resistencia a la PC activada por sí misma es un factor de riesgo de

ETEV, esté vinculada o no a la presencia del factor V Leiden^{61,62}; cuando no se detecta factor V Leiden, se puede deber a otros polimorfismos genéticos, como el factor V Cambridge o el haplotipo HR2^{31-34,63}, o bien a causas adquiridas como el embarazo⁶⁴ o la toma de anticonceptivos orales⁶⁵.

Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, receptor de la proteína C activada

El inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) disminuye la fibrinólisis, por tanto inclina el balance coagulación-fibrinólisis hacia la producción de fibrina, y se considera el aumento del valor del TAFI un factor predisponente a la ETEV⁶⁶. Se estima que el riesgo de ETEV relativo a aumento del TAFI es 1,7 veces más que en los sujetos con cifras normales. Los valores del antígeno del TAFI tienen una gran variabilidad individual, que no parecen explicarse por factores medioambientales y sí pueden serlo por determinantes genéticos^{67,68}.

El receptor endotelial de la PC (EPCR) aumenta la activación de la PC por el complejo trombina-trombomodulina⁶⁹; el valor del EPCR se puede determinar genéticamente, por tanto, los polimorfismos en el gen del EPCR se podrían considerar un factor de riesgo de ETEV⁷⁰.

Disminución del factor XII

El factor XII de la coagulación plasmática es una serina-proteasa que se produce y secreta por los hepatocitos y clásicamente se considera involucrada con la vía intrínseca de la coagulación, la fibrinólisis y el sistema del complemento; los pacientes con deficiencia congénita del factor XII, se identifican principalmente por un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado en una analítica preoperatoria; sin embargo, estos pacientes no muestran una tendencia hemorrágica, más bien se ha descrito en ellos una predisposición trombótica^{71,72}. Kanaji et al⁷¹ y los investigadores del proyecto GAIT⁷³ han estudiado la relación entre los valores plasmáticos de factor XII y los diferentes genotipos del polimorfismo C46T del gen del factor XII, y encuentran diferencias significativas entre los valores plasmáticos y los 3 tipos de alelos: C/C, 170+/-38%, C/T, 141+/-29%, TT, 82+/-19%⁷¹.



FACTORES ADQUIRIDOS

Entre los factores de riesgo adquiridos de ETE, el más reconocido clásicamente es el anticuerpo antifosfolípido (AAF), que se define por la presencia de anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina^{74,75}; actualmente se reconoce la existencia de otros complejos proteínas-fosfolípidos o cofactores hacia los cuales van dirigidos estos anticuerpos, algunas de éstas son: la β_2 -glucoproteína-1, la protrombina, la anexina V y otras. Existen estudios que avalan que determinados polimorfismos de estas proteínas podrían estar relacionados con una mayor susceptibilidad a la formación de AAF⁷⁵. En reuniones de consenso internacional se revisan los criterios clínicos y analíticos que definen el síndrome antifosfolípido^{76,77}.

De los pacientes portadores de AAF, entre un 20 y un 30% tienen ETE, arterial o venosa; de éstos, entre un 14 y un 29% tienen una recurrencia del episodio trombótico en los próximos 4 años⁷⁵, con un riesgo relativo de *odds ratio* (OR) de 10,5.

Gestación/puerperio, toma de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo normal en los sistemas de coagulación-fibrinólisis, a fin de preparar una correcta hemostasia en el momento del alumbramiento, condicionan en la mujer gestante un estado hipercoagulable, que aumenta con la edad gestacional y se mantiene e incluso se intensifica durante el puerperio, y aunque la ETEV no es muy frecuente durante el embarazo⁷⁸, en el Reino Unido la embolia pulmonar (EP) se considera la principal causa de muerte materna⁶⁴; por ello es muy importante su prevención y el conocimiento de las interacciones de los diferentes factores de riesgo. El estado de hipercoagulabilidad propio de la gestación está definido en relación con el sistema de coagulación por un aumento de los factores procoagulantes^{64,79}, fundamentalmente antígeno de Von Willebrand, factor V, factor VII, factor VIII y fibrinógeno, que condiciona una resistencia a la PC activada adquirida; respecto a los inhibidores del sistema de coagulación^{64,79}, en el embarazo normal se detecta una disminución de la PS total y libre, y los otros anticoagulantes naturales (AT-III y PC) permanecen

en valores normales. En la fibrinólisis^{64,79} también se efectúa un cambio paulatino durante la gestación, que viene definido por un aumento de los inhibidores del activador tisular del plasminógeno, el inhibidor principal o PAI-1 y el de tipo placentario o PAI-2; todos estos cambios descritos, se expresan globalmente con parámetros como son los complejos trombina-antitrombina (TAT), los fragmentos 1-2 de la protrombina y sobre todo los dímeros-D.

Además del estado de hipercoagulabilidad, durante la gestación tienen lugar también los otros factores fisiopatológicos de la célebre tríada de Virchow^{64,79,80}, es decir la estasis venosa y el daño endotelial de los vasos pélvicos. Las mujeres con trombofilia congénita tienen un riesgo incrementado de presentar ETEV durante el embarazo^{78,79}, se considera de un 13,1 (5,0-34,2) para los déficits de AT-III, PC y PS, valorados de forma conjunta⁷⁸; las portadoras heterocigotas para el factor V Leiden durante la gestación/puerperio tienen un riesgo para ETEV 10,6 (5,6-20,4) veces mayor; en las gestantes portadoras heterocigotas para la mutación G20210A de la protrombina, el riesgo es más débil, se estima en 2,9 (1,0-8,6) veces superior⁷⁸.

Cuando están asociadas ambas mutaciones, factor V Leiden y mutación G20210A de la protrombina, el riesgo de ETEV durante el embarazo y el puerperio es mucho más elevado, no proporcionado a la suma de los riesgos de las mutaciones valoradas de forma independiente^{43,81}.

La gestante portadora de AAF, también tiene un riesgo incrementado de ETE durante el embarazo y el puerperio. Clásicamente, la presencia de AAF se ha relacionado con abortos de repetición y otras patologías del embarazo^{82,83} (crecimiento intrauterino retardado, *abruptio*, preeclampsia/eclampsia, etc.), pero en la última década hay múltiples publicaciones que refieren estas alteraciones en pacientes con trombofilia congénita (déficit de anticoagulantes naturales, factor V Leiden y mutación de la protrombina 20210, polimorfismo C46T en el gen del factor XII⁸⁴⁻⁹⁰).

El uso de anticonceptivos orales (AO) se asocia a un incremento del riesgo de presentar un episodio de ETEV entre 3 y 6 veces superior respecto a las mujeres que no los consumen; esto se atribuye a un fenómeno de resistencia a la acción proteolítica de la PC activada inducida por los AO^{43,65,91}; este riesgo

es 2 veces superior en los anticonceptivos de tercera generación respecto a los de segunda⁶⁵.

Cuando el uso de AO se produce en una mujer portadora heterocigota de factor V Leiden el riesgo de ETEV se incrementa hasta 10,25 veces, y 7,14 veces más en el caso de las portadoras de la mutación de la protrombina G20210A²⁵ comparado con las mujeres que no poseen estos polimorfismos. Respecto a la repercusión en la hemostasia de la administración de la terapia hormonal sustitutiva (TSH), está descrito que produce una disminución de la AT-III, de la PC y de la PS, y del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)⁹¹; como consecuencia de todo ello, en la THS se observa un aumento de los marcadores de hipercoagulabilidad (factor VIII, factor VIIa, fragmentos 1 + 2 de la protrombina, dímeros-D, complejos trombina-antitrombina, etc.)^{91,92}; estos cambios están más relacionados con la THS oral, que cuando la vía de administración es transdérmica, en la que apenas se observan alteraciones significativas.

La THS incrementa el riesgo de trombosis en 2 veces; durante el primer año de tratamiento este aumento del riesgo puede ser hasta de 5 veces superior⁹³.

La justificación del estudio de trombofilia en un individuo que ha presentado un episodio de trombosis es, en primer lugar, la valoración del riesgo trombótico en relación con la posibilidad de re-trombosis; la presencia de anticuerpos antifosfolípidos⁷⁵, y el déficit de anticoagulantes naturales (AT-III, PC y PS), que presentan un alto índice de recurrencias espontáneas⁹⁴, también las anomalías combinadas⁹⁵ (déficit de PC, PS y factor V Leiden o mutación de la protrombina 20210) o bien un déficit de anticoagulante natural o polimorfismo trombofílico con aumento de factor VIII⁵⁵⁻⁵⁷, hiperhomocistinemia^{50,51}.

Para tomar una decisión respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, los datos que nos aporte el estudio de trombofilia se deben valorar en el contexto de las circunstancias del episodio trombótico (espontáneo o bien en relación con factores asociados permanentes o transitorios). Respecto a las pruebas que deben integrar el estudio de trombofilia, actualmente se acepta que son en las que existe un nivel de evidencia suficiente de su relación con la ETE (tabla 2), teniendo en cuenta no

sólo su factor de riesgo trombofílico, sino también su prevalencia⁹⁶⁻⁹⁸. En una reciente revisión de Registro Internacional de Enfermedad Tromboembólica (RIETE)⁹⁸, se describe cómo en los sujetos menores de 50 años la anomalía más frecuente es la resistencia a la PC activada (vinculada o no al Leiden) y en los mayores de esa edad la presencia de valores moderadamente elevados de homocisteína.

El cribado de hipercoagulabilidad puede estar justificado en mujeres con pérdidas fetales y otras patologías del embarazo, si se considera el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en posteriores gestaciones en las que sean portadoras de trombofilia⁹⁷⁻⁹⁹.

En los pacientes con ETE en los cuales se haya detectado alguna trombofilia congénita en el estudio familiar, se trata de identificar entre los familiares en primera línea a los portadores asintomáticos de dicha anomalía⁹⁷⁻⁹⁹, a fin de realizar en ellos una adecuada profilaxis en las situaciones de riesgo trombótico.

La mayoría de los grupos, aceptan actualmente que a todo individuo que haya presentado al menos un episodio de TVP/TEP, se le debe realizar un estu-

Tabla 2>

Pruebas incluidas en el estudio de trombofilia

Tiempo de protrombina, actividad, INR
Tiempo de tromboplastina parcial activado
Fibrinógeno
Dímeros-D
Tiempo de trombina
Estudio de anticuerpo antifosfolípido
Pruebas coagulométricas para detección de anticoagulante lúpico ^{76,77}
Pruebas antigénicas para detección de anticardiolipinas y anticuerpos antifosfolípidos de carga negativa (fosfatidilserina, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, etc.)
AT-III (determinación funcional y antigénica)
PC (determinación funcional y antigénica)
PS total y libre (ambas determinaciones antigénicas)
Resistencia a la PC activada
Homocisteína
Factor V Leiden (si la prueba de resistencia a la PC activada es anormal)
Mutación de la protrombina G20210A

AT-III: antitrombina III; INR: International National Ratio;
PC: proteína C; PS: proteína S.

Tabla 3>

¿En qué momento se debe realizar el estudio de trombofilia?

Pasados 4 o 6 meses del episodio agudo, 1 mes después de retirar la anticoagulación oral

Si hay historia familiar positiva, TVP de repetición o cuadro clínico catastrófico, poner HBPM durante 3-4 semanas para extraer el estudio, y después reiniciar la anticoagulación

TVP: trombosis venosa profunda; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Tabla 4>

Circunstancias durante las cuales no se debe realizar el estudio de trombofilia

Fase aguda de episodio trombótico

Tratamiento con heparina en PC

Tratamiento anticoagulante oral

Gestación/puerperio

PC

PC: proteína C.

dio de trombofilia sin limitaciones por la edad ni las circunstancias concurrentes con éste, exceptuando las trombosis relacionadas con enfermedad neoplásica activa⁹⁷⁻¹⁰⁰.

El tratamiento de la fase aguda de la trombosis es el mismo, tenga el paciente o no trombofilia, por tanto en nada nos ayudará disponer de este dato de forma precoz; se ha de tener en cuenta que diversos parámetros de la coagulación se ven afectados en esta fase, por lo que los resultados obtenidos en esas circunstancias se deben interpretar con suma cautela. Cuando se tenga que realizar una valoración del riesgo de recaída para establecer la duración del tratamiento anticoagulante, es el momento adecuado para el estudio (4 o 6 meses después del episodio agudo) (tablas 3 y 4).

En la actualidad se acepta que la ETE en su fisiopatología se adapta a un modelo multifactorial, y el episodio trombótico es el resultado o “punto final” de la interacción de factores genéticos entre sí o con otros medioambientales¹⁰⁰.

La ETE es una enfermedad frecuente y potencialmente mortal, independientemente de otros condicionantes de comorbilidad (cáncer, enfermedad cardíaca o hepática crónica, etc.), y la muerte súbita es, a menudo, una forma presentación⁶⁴⁻¹⁰¹; solamente si se reduce la incidencia de la tromboembolia venosa se podrá disminuir la EP fatal¹⁰⁰; para ello es preciso valorar el riesgo y aplicar una correcta profilaxis⁹⁶⁻¹⁰².

Bibliografía

- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochakov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia. Part I. *Thromb Haemost.* 1996;76:651-2.
- Lane DA, Olds R, Boisclair M. Antithrombin III mutation database: first update. *Thromb Haemost.* 1993;70:361-9.
- Lane DA, Bayston T, Olds R. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1997;77:197-211.
- Bayston TA, Lane DA. Antithrombin: molecular basis of deficiency. *Thromb Haemost.* 1997;78:339-343.
- Takenaga M, Horinouchi K, Shirieda K, Fukudome T, Fujimoto T. A novel nonsense mutation in the AntiThrombin III gene (Ser365to Stop) causing Deep and Mesenteric Venous Thromboses. *Thromb Haemost.* 2001;85:570-1.
- Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood.* 1995;85:2756-61.
- Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutation, 1995 update. On behalf of the Subcommittee On Plasma coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995;73:876-889.
- Koleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. *Semin in Haematology.* 1997;34:256-64.
- Scott TB, Bovill EG, Callas PW, et al. Genetic screening of candidates genes for a prothrombotic interaction with type I Protein C. *Thromb Haemostas.* 2001;85:82-7.
- Gutiérrez Tous MR, Couto Caro C, Simón Pilo I, Urdanbide-lus Aza C. Déficit de proteína C, polimorfismos de la protrombina G20210A y de la metilene tetrahydrofolato reductasa C677T: Estudio familiar. *Jornadas de la AAHH 2004. Libro de las Jornadas.*
- Van der Meer JLM, Koster T, Brandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 1997;78:631-5.
- Grandville S, Borgel D, Ireland H, et al. Protein S deficiency: a database of mutation. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1997;77: 1201-14.

13. Simioni P. The molecular genetics of familial venous thrombosis. *Bailliere's Clinical Haematology*. 1999;12:479-503.
14. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of Protein S. *Blood*. 2000;95:1935-41.
15. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risk of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998;92:2353-8.
16. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation Factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369:64-7.
17. Rees DC. The population genetics of Factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol*. 1996;95:579-86.
18. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Sem Thromb Haemost*. 1998;24:367-79.
19. Taher A, Khalil I, Shamseddine A, El-Ahdab F, Bazarbachi A. High prevalence of Factor V Leiden Mutation among healthy individuals and patients with deep venous thrombosis in Lebanon: in the Eastern Mediterranean region the area of origin of this mutation? *Thromb Haemost*. 2001;86:723-4.
20. Bennett JA, Palmer LJ, Musk AW, Erber WN. Prevalence of Factor V Leiden and Prothrombin 20210 Mutations in indigenous Australians. *Thromb Haemost*. 2001;86:1592-3.
21. Gutiérrez Tous MR, Couto Caro MC, García-Donas G, Simón Pilo I. Prevalencia de los polimorfismos genéticos asociados a trombofilia en población sana del sur de España. *Med Clin*. 2004;122:556-7.
22. Gutiérrez MR, García-Donas G, Couto C, Simón I, Urdanbide C. Factor de riesgo trombofílico en polimorfismos. *Haematologica*. 2004;89:161.
23. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. Venous Thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342:1503-6.
24. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1999;81:198-202.
25. Emmerich J, Rosendaal FR, Castanet M, et al. Combined effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210 on the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:809-16.
26. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128:15-20.
27. Simioni P, Tormene D, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood*. 2002;99:1938-42.
28. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factors V Leiden. *Blood*. 1995;85:1504-8.
29. Ekhoft EM, Rosendaal FR, Vandenbrouke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000;83:408-11.
30. Manten B, Westendorp RG, Koster T, Reitsma PH, Rosendaal FR. Risk factor profiles in patients with different clinical manifestation of venous thromboembolism: a focus on the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost*. 1996;76:510-3.
31. Hoekema L, Castoldi E, Tans G, et al. Functional properties of Factor V and Factor Va encoded by the R2 gene. *Thromb Haemost*. 2001;85:75-81.
32. Benson JM, Ellingsen D, El-Jamil M, et al. Factor V Leiden and Factor V R2 allele: High-throughput analysis and association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:1188-92.
33. Williamson D, Brown K, Ludington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood*. 1998;91:1140-4.
34. Ten Cate AJ, Van de Hock YT, Reitsma PH, Ten Cate H, Smits P. Mutation screening for thrombophilia: two cases with Factor V Cambridge without activated Protein C resistance. *Thromb Haemost*. 2002;87:919-20.
35. Lunghi B, Scanavini D, Castoldi E, et al. The factor V Glu 1608 Lys mutation is recurrent in familial thrombophilia. *J Thromb Haemost*. En prensa 2005.
36. Faioni EM, Castaman G, Asti D, Lussana F, Rodeghiero F. Association of factor V deficiency with factor V HR2. *Haematologica*. 2004;89:195-200.
37. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698-703.
38. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998;92:1119-24.
39. Ceelie H, Bertina RM, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Vos HL. Polymorphism in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels. *Thromb Haemost*. 2001;85:1066-70.
40. Wylenzek M, Geinsen C, Stapenhorst L, Wielckens K, Klingler KR. A novel point mutation in the 3' region of the Prothrombin gene at position 20221 in a Lebanese/Syrian family. *Thromb Haemost*. 2001;85:943-4.
41. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79:706-8.
42. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutation in the gene of Factor V or Prothrombin or both. *Br J Haematol*. 2000;111:1223-9.
43. Mannucci PM. Aspects of the clinical management of hereditary thrombophilia: a personal perspective. *Haemostasis*. 2000;30:11-5.
44. Kluijtmans LL, Den Heijer M, Reitsma PH, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1998;79:254-8.
45. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Reseach*. 1993;71:337-59.
46. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81:165-79.
47. Guba SC, Fonseca V, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Sem Thromb Haemost*. 1999;25:291-309.
48. Froot P, Blom H, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*. 1995;10:111-3.
49. De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, Zappacosta B, Leone G. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Sem Thromb Haemost*. 2000;26:305-11.
50. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden- effect of thrombosis. *N England J Med*. 1996;334:763-8.
51. De Stefano V, Zap Acosta B, Persichilli S, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol*. 1999;106:564-8.

52. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:152-5.
53. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R. High prevalence of elevated factor levels in patients referred for thrombophilia screening. *Thromb Haemost*. 1997;77:825-8.
54. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of Factor VIII and Fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost*. 1999;81:680-3.
55. Tripodi A. Levels of coagulation factors and venous thromboembolism. *Haematologica*. 2003;88:705-11.
56. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Rosendaal FR, et al. High Factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphism in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *Br J Haematol*. 2001;115:156-8.
57. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457-62.
58. Van Hylckama Vlieg A, Van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of Factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2000;95:3678-82.
59. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000;324:696-701.
60. De Viser MCH, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR, Bertina RM. Factor X levels, Polymorphism in the promoter region of factor X, and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2001;85:1011-7.
61. Rodeghiero F, Tosi A. Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden mutation are independent risk factor for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 1999;130:643-50.
62. De Viser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated Protein C in the absence of Factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1999;93:1271-6.
63. De Viser MCH, Guash JF, Kamphuisen PW, Vos HL, Rosendaal FR, Bertina RM. The HR2 haplotype of factor V: effects on Factor V levels, normalized activated protein C sensitivity ratios and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000;83:577-82.
64. Greer IA. Thrombosis in Pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353:1258-65.
65. Greaves M, Preston FE. Rebuttal to: oral contraceptives and venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;85:932-4.
66. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood*. 2000;95:2855-9.
67. Henry M, Aubert H, Morange PE, et al. Identification of Polymorphism in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence the plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood*. 2001;97:2053-8.
68. Tregouet DA, Aubert H, Henry M, et al. Combined segregation-linkage analysis of plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels with TAFI gene polymorphism. *Hum Genet*. 2001;109:191-7.
69. Simmonds RE, Lane DA. The endothelial cell protein C receptor: a candidate genetic risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost*. 2001;86:939-41.
70. Von Depka M, Czwilina A, Roswith E, et al. Prevalence of a 23bp insertion in exon of the endothelial cell Protein C Receptor gene in venous thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86:1360-2.
71. Kanaji T, Okamura T, Osaki K, Kuroiwa M, Shimoda K, Hamasaki N, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-Untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood*. 1998;91:2010-14.
72. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46 C-T polymorphism in the factor XII gene (F 12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:597.
73. Soria A. A quantitative trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombosis disease. *Am J Human Genet*. 2002;70:567-74.
74. Farquharson RG, Siobhan Q, Greves M. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol*. 2002;100:408-13.
75. Field SL, Brighton TA, McNeil HP, Chesterman CN. Recent insight into antiphospholipid antibody-mediated thrombosis. *Baillier's Clinical Haematology*. 1999;12:407-22.
76. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharren I. Criteria for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants: An Update On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1995;74:1885-90.
77. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-11.
78. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*. 2002;87:791-5.
79. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of Pregnancy-related venous Thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86:800-3.
80. Zuazu-Jausoro, Pérez-Ceballos E, Candela-García MJ, Lozano ML. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica durante la gestación y en pediatría. *Angiología*. 2003;55:94-9.
81. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW. Prothrombin and Factor V Mutation in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000;342:374-80.
82. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the Antiphospholipid antibody syndrome a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*. 1997;337:154-60.
83. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of Antiphospholipid Antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 1991;78:1108-11.
84. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol*. 2000;96:45-9.
85. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor IIa20210 mutations. *Haematologica*. 2002;87:177-81.
86. Von Kries R, Junker R, Oberle D, Kosch A, Nowak-Gottl U. Foetal Growth Restriction in children with prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost*. 2001;86:1012-6.
87. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Golberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1565-7.
88. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347:19-25.
89. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:412-24.

90. Gutiérrez Tous MR, Simón I, Couto MC, et al. Genetic polymorphism Factor XII 46C-T and obstetric complications. *Haematologica*. 2005;90 Supp 2:35.
91. Hoibraaten E, Quigstad E, Andersen TO, Mowinkel MC, Sandsef PM. The effect of hormone replacement therapy (HRT) on haemostatic variables in women with previous venous thromboembolism- results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost*. 2001;85:775-81.
92. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001;85:619-25.
93. Marque V, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Oger E, Scaramin PY. The effects of transdermal and oral estrogen/progesterone regimens on Free and Total Protein S in postmenopausal women. *Thromb- Haemost*. 2001;86:713-4.
94. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary Antithrombin III, Protein C, or Protein S deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:742-8.
95. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523-6.
96. Anderson FA, Spencer FA. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:9-16.
97. Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87:1095-108.
98. Lecumberri R, Gutiérrez R, Rocha E. Trombofilia: resultados en los pacientes del registro RIETE. *Haematologica*. 2004;89:229-32.
99. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost*. 2005;3:459.
100. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and complications of pregnancy. *Hematology*. 2005;1:231-4.
101. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353:1167-73.
102. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24:1-12.

