

¿Qué debe conocer el cirujano vascular sobre los estados de hipercoagulabilidad en las enfermedades venosas?

R.M. Moreno-Carriles

Trombosis venosa

La trombosis venosa es una importante causa de morbimortalidad en países occidentales. Se estima que afecta entre 1 y 3 sujetos por 1.000 cada año [1]. Un estado de hipercoagulabilidad se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere, comparando con el estado normal, un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis. Sus manifestaciones más comunes son la enfermedad tromboembólica, la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la secuela posttrombótica. No obstante, la trombosis venosa puede sin duda aparecer en cualquier localización, como retina, venas de las extremidades superiores y venas mesentérica, hepática o cerebral.

Parece existir una dependencia con la edad, ya que la incidencia en la infancia según ciertos datos afecta sólo a un 1 por 100.000 anual y puede alcanzar un 1% anual en edades avanzadas [2].

La trombosis obedece a una alteración en el equilibrio constituido por factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos.

La tendencia hereditaria a la trombosis, independientemente del factor responsable, se denomina trombofilia primaria o hereditaria. Las situaciones donde la trombosis es adquirida se conocen como estados de hipercoagulabilidad secundaria. En estos casos, la trombosis constituye el producto final de distintos factores, de ahí su dificultad para definir con precisión su base fisiopatológica.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo y las condiciones predisponentes adquiridas para el desarrollo de la TVP han sido descritos en nuestro medio por un grupo *ad hoc* dependiente de la Sociedad de Cirugía Vascular/Capítulo Norteamericano y la Sociedad Internacional de Cirugía Cardiovascular [3]. Clásicamente se han citado: la historia previa de TVP, la inmovilización, el estado postoperatorio, la edad, la enfermedad cardíaca, los traumatismos de los miembros inferiores, la coexistencia de malignidad, los tratamientos hormonales, el embarazo, el parto y la obesidad.

*Servicio de Angiología y
Cirugía Vascular. Hospital
Clínico Universitario San
Carlos. Madrid, España.*

Correspondencia:

*Dra. Rosa María Moreno
Carriles. Servicio de Angiología
y Cirugía Vascular.
Hospital Clínico Universitario
San Carlos. Profesor
Martín Lagos, s/n. E-28040
Madrid. E-mail: rmorenoc
@seacv.org*

© 2003, ANGIOLOGÍA

Las trombofilias familiares como factor de riesgo genético se han descrito a partir de 1965, cuando Egeberg [4] identificó, en una familia noruega, una tendencia hereditaria a la trombosis causada por deficiencia de antitrombina III.

Casi dos décadas después se describieron el déficit de proteína C [5] y el déficit de proteína S [6]. Más recientemente se han descrito otros, como el factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina o la disfibrinogenemia.

Factores de riesgo adquiridos o ambientales

Historia previa de TVP

Un episodio previo de TVP en la extremidad inferior es el factor de riesgo más importante para desarrollar un episodio subsiguiente de TVP. La existencia de una flebografía o un estudio no invasivo con alteraciones se considera suficiente para establecer un episodio previo de TVP, se considera probado. Un paciente con secuela posttrombótica y sin historia de TVP se considera sospecha.

Inmovilización

Todas las situaciones que alteran la acción de la bomba muscular se asocian con TVP.

Existen múltiples condiciones asociadas con inmovilización, como el reposo en cama, cuya necesidad a su vez es generada por diferentes entidades tales como enfermedades médicas, cardiopatía con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, parálisis, inmovilización por problemas traumatológicos e, incluso, largos

períodos de inmovilidad al realizar viajes prolongados.

La duración y la causa de la inmovilización influyen en el riesgo de TVP [7].

Desde que en 1954 Homans [8] publicó el primer caso de TVP tras un largo viaje en avión, el tema ha alcanzado un importante interés no sólo entre los profesionales, sino también en la opinión pública, y el denominado 'síndrome de la clase turista' ha aparecido frecuentemente en la prensa. Existen varios estudios que reflejan el interés por este tema [9,10]. Algunos han mostrado hallazgos como que la muerte súbita es más frecuente en las salas de llegada que

Tabla I. Factores de riesgo para la trombosis venosa.

Adquiridos	Congénitos	Mixto
Trombosis previa	Deficiencia de antitrombina III	Hiperhomocistinemia
Inmovilización	Deficiencia de proteína C	Altos niveles de factor VIII
Postoperatorio	Deficiencia de proteína S	Altos niveles de factor IX
Edad	Factor V de Leiden	Altos niveles de factor XI
Enfermedad cardíaca	Mutación del gen de la protrombina	Resistencia a la proteína C activada
Traumatismos MMII	Grupo sanguíneo	Disfibrinogenemia
Malignidad	Metilen-tetrahydrofolato reductasa	
Tratamientos hormonales	Disfibrinogenemia	
Embarazo/puerperio		
Obesidad		
Síndrome antifosfolípido		

en las de salida [9]. Así mismo se ha llamado la atención sobre la posible influencia que ejerce la duración del vuelo. El riesgo es 50 veces mayor en vuelos de 10.000 km cuando se compara con los vuelos que recorren una distancia de 5.000 km [10]. Otros estudios, algunos controlados, no ofrecen resultados concluyentes en cuanto a la magnitud de los riesgos y, naturalmente, se invoca la predisposición multifactorial [11,12]. En 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició un proyecto de investigación para tratar de puntualizar estos conceptos, el estudio WRGIHT (*World Health Organization Research into Global Hazards of Travel*), que pretende analizar los mecanismos por los cuales se produce la trombosis e identificar el papel de la hipoxia y la hipobaría en la activación de la coagulación.

Estado postoperatorio

La duración de la intervención y el tipo de anestesia se relacionan con el desarrollo postoperatorio de TVP. Son de riesgo especialmente elevado los pacientes con procedimientos ortopédicos [13,14] realizados en pelvis, cadera o extremidades inferiores; en ellos, el riesgo se estima entre un 30 y un 50%. También son de riesgo elevado las intervenciones neuroquirúrgicas, cualquier procedimiento intraabdominal, las intervenciones ginecológicas y las urológicas, especialmente la prostatectomía radical [15].

Edad

El incremento de la edad aumenta el riesgo de trombosis. La razón puede residir en una mezcla de circunstancias, como la disminución de la movilidad, la disminu-

ción del tono muscular, el incremento de la morbilidad y el deterioro del sistema venoso en sí mismo. El efecto de la edad es importante y debe considerarse siempre antes de tomar una decisión clínica. Cuando se valora este riesgo contra los efectos no deseados del tratamiento, el coste del *screening* o las desventajas de no prescribir un tratamiento, las decisiones pueden ser muy distintas según a que grupo de edad se apliquen.

Enfermedad cardíaca

La gravedad de la alteración cardíaca parece incrementar el riesgo de desarrollo de una TVP, asignándose según la clase funcional NYHA un nivel de riesgo correlativo [3,7].

Traumatismos de los miembros inferiores

Los traumatismos considerados mayores son un factor de riesgo importante para la trombosis, que ocurre en un 50-60% de los pacientes con traumatismo craneal, espinal, fractura pélvica, femoral o tibial [16].

Coexistencia de malignidad

En pacientes con enfermedad neoplásica, la TVP ocurre con más frecuencia. Este hecho fue observado por vez primera por Trousseau [17] en 1865. La TVP puede ser la primera manifestación de un cáncer y se considera un signo centinela de la misma. El efecto trombogénico del cáncer deriva de la producción de factores humores (producción de procoagulantes), mecánicos (compresión o infiltración local) y generales, manifestados por la presencia y aumento de reactivantes de fase aguda [18]. Indirectamen-

te, la trombosis también puede estar propiciada por la disminución de la movilidad y de la ingesta de vitaminas, como folatos. Por último, la trombosis puede también estar favorecida por los diferentes tratamientos recibidos por el paciente, como fibrosis poscirugía, radioterapia o quimioterapia [19,20].

La prevalencia del cáncer en pacientes con TVP varía entre un 3 y un 18%, según diferentes estudios. En un estudio poblacional sueco [21], el 19% de los pacientes con TVP ya poseían el diagnóstico de cáncer; transcurrido un año, el porcentaje ascendió un 5%.

El tipo de tejido de la neoplasia también puede influir [7]; se considera de mayor riesgo el adenocarcinoma (especialmente el mucinoso) y el glioma maligno cerebral.

Tratamientos hormonales

Muchas publicaciones [22] han demostrado que los anticonceptivos orales (AO), incluyendo los que poseen minidosis hormonal, se asocian a un incremento cuatro veces mayor del riesgo de trombosis. La mayoría de los AO contienen un estrógeno y progesterona. La dosis de estrógeno se ha venido reduciendo progresivamente al paso de los años hasta aparecer en las presentaciones actuales: 30 µg, o incluso menos, de etinil estradiol. Sin embargo, no hay una evidencia convincente de que esta disminución de la dosis haya bajado el riesgo de trombosis. Tanto los estudios más antiguos como los más actuales muestran un incremento—entre el 4 y el 8 %—en el riesgo de trombosis entre las consumidoras de AO, y la comparación de AO con 30 µg y 50 µg no ha mostrado resultados

concluyentes [23]. El contenido en progestágenos también afecta el riesgo de trombosis. Los de tercera generación (desogestrel y gestodene) confieren un incremento del riesgo dos veces mayor que los preparados que contienen progestágenos de segunda generación [24,25].

Los tratamientos hormonales sustitutivos (THS) a base de estrógenos exclusivamente aumentan el riesgo de cancer endometrial, por lo que se tiende a realizar THS con estrógenos y progesterona, excepto en mujeres histerectomizadas. Existen publicaciones que han demostrado un riesgo elevado de 2 a 4 veces de padecer TVP en mujeres que reciben THS [26,27], dato que debe tenerse en cuenta ante la valoración de mujeres menopáusicas. Se debe considerar, así mismo, la existencia de numerosos estudios epidemiológicos que concluyen que las mujeres asiáticas, gracias a su alimentación rica en soja, llegan en mejores condiciones al período de la menopausia y con una menor incidencia de trastornos. A pesar de las numerosas publicaciones disponibles (el término ‘isoflavonas’ capta en MEDLINE casi 4.000 citas), no se ha evidenciado en la literatura ninguna que mencione la existencia de un riesgo elevado de trombosis con el consumo de estos derivados.

Embarazo y puerperio

Se calcula que una de cada 2.000 mujeres puede desarrollar una trombosis durante el embarazo. El riesgo aumenta 10 veces cuando se compara con una mujer de la misma edad no embarazada [28,29]. Este riesgo también aumenta en el puerperio. Durante el embarazo se produce un incremento de los factores de coagulación—factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII—, un aumento en el

recuento plaquetario y una disminución de la proteína S y de la antitrombina. Además, el sistema fibrinolítico puede estar inhibido por el incremento de los niveles del inhibidor 1 y 2 del plasminógeno activado que se produce en la placenta. Estos factores, unidos al estasis venoso producido por la compresión que ejerce el útero sobre las venas de drenaje de los miembros inferiores, pueden generar un incremento del riesgo en el período preparto de hasta 20 veces. El sistema fibrinolítico y de la coagulación regresa a su estado normal unos dos meses después del parto.

Obesidad

La obesidad extrema puede ser un factor de riesgo independiente para desarrollar trombosis, especialmente cuando se supera el 175% del peso ideal [7].

Factores de riesgo genético

Déficit de antitrombina III

Se produce por mutaciones puntuales en el gen de la antitrombina III (AT-III) y se transmite con un patrón autosómico dominante. La AT-III es un α_2 -globulina que inhibe los factores XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa y plasmina. Su prevalencia es de menos de 1 por 1.000 [30]. El estado homocigótico es incompatible con la vida. Los heterocigóticos poseen una actividad funcional de la AT-III en torno al 40-60% de lo normal.

Existe la posibilidad de que se produzca un déficit de AT-III adquirido cuando hay un déficit de su producción (en hepatopatías o tras administración de AO), un aumento en su eliminación (síndrome

nefrótico, enteropatías proteinorrágicas), o bien por consumo excesivo (coagulación intravascular diseminada).

Déficit de proteína C

La proteína C es vitamina K dependiente. Inactiva los factores Va y VIIIa requiriendo la presencia de proteína S, que actúa como cofactor y se activa por la presencia de la trombina y la trombomodulina. Es un trastorno hereditario de transmisión autosómica dominante. Su prevalencia [31] también es baja: la deficiencia heterocigótica asintomática tiene una prevalencia de 1 por 300-500, siendo la que cursa con manifestaciones clínicas frecuentes de 1 por 16.000-36.000. La deficiencia homocigótica se manifiesta con la púrpura neonatal fulminante, que cursa con trombosis en la microcirculación y CID.

Déficit de proteína S

La proteína S es una glicoproteína dependiente de la vitamina K cuya función es actuar como cofactor de la proteína C en la degradación de los factores Va y VIIIa. Se transmite con un patrón autosómico dominante. Su prevalencia es similar a los déficit de proteína C y AT-III.

Resistencia a la proteína C activada

Esta anomalía es consecuencia de la sustitución del aminoácido arginina 506 por la glutamina en la molécula del factor V. Este factor V mutado, denominado factor V de Leiden, es resistente a la acción catalítica de la proteína C activada. Este déficit fue descrito por vez primera en 1993 por Dahlback [32]. El patrón de transmisión es autosómico dominante. Constituye el déficit más común que predispone a

la trombosis en la población general de raza caucásica. Su prevalencia [33,34] es alta, del 5-15%. Es relativamente infrecuente en poblaciones de otros orígenes. El factor V de Leiden incrementa el riesgo de trombosis entre 3 y 8 veces en portadores heterocigóticos, y de 50 a 80 veces en portadores homocigóticos [36].

Mutación del gen de la protrombina (20210A)

Esta anomalía, descrita en 1996, consiste en una mutación en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina (cambia guanina por adenina). El estado heterocigótico está presente en el 1-4% de la población general y hasta en el 6-10% de los sujetos con trombosis venosa. El riesgo trombótico aumenta entre 2 y 3 veces respecto a la población normal, y parece ser mediado a través de una elevación de los niveles de protrombina [37]. Se ha sugerido que la mutación del gen de la protrombina y la mutación del factor V de Leiden se encuentran en el 63% de las familias con trombofilia [38].

Grupo sanguíneo

El grupo sanguíneo ABO se asocia con el riesgo de trombosis venosa en los grupos no O con un incremento del riesgo de entre 2 y 4 veces [39].

Metilen-tetrahidrofolato reductasa 677T

Es una variante en el gen de la metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que desempeña un papel en el metabolismo de la homocisteína; se ha asociado con niveles levemente elevados de homocisteína [40].

Otras anomalías plasmáticas asociadas con el riesgo de trombosis

Hiperhomocistinemia

La homocisteína es un aminoácido que se metaboliza a cisteína (actuando la vitamina B₆ como cofactor) o a metionina (en este caso es la vitamina B₁₂ el cofactor). Sus niveles en sangre pueden aumentar por un déficit congénito de alguna enzima que intervenga en estos procesos, o bien por déficit nutricionales de ácido fólico, vitamina B₆ o vitamina B₁₂. La hiperhomocistinemia induce daño endotelial y se asocia a aumento del factor tisular y aumento de la actividad del factor V, del factor XII y de la proteína C.

Los niveles de homocisteína elevados por encima de 18 µmol/L se asocian a un incremento en el riesgo de trombosis [41].

En personas con hiperhomocistinemia existe un riesgo 3,5 veces mayor de presentar trombosis. El riesgo aumenta más de 20 veces si el sujeto tiene además factor V de Leiden. El tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ disminuye los niveles de homocisteína.

Anticuerpos antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAFL) es una causa adquirida frecuente de hipercoagulabilidad. Aparece en un 1-15% de la población y se incrementa con la edad (presente en el 50% de los pacientes con más de 80 años) [42]. El SAFL ocurre en pacientes con anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina; los anticuerpos reaccionan con las células endoteliales, con plaquetas y con fosfolípidos. La trombosis venosa recurrente es una de sus

manifestaciones clínicas [43]. También se han publicado altas incidencias de complicaciones trombóticas, hasta del 50%, después de procedimientos reconstructivos vasculares [44]. Otra manifestación común del SAFL es el aborto. El diagnóstico debe comprender la identificación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-cardiolipina.

El tratamiento incluye la eliminación de las circunstancias de riesgo (evitar el embarazo y el consumo de AO). Si ya se ha producido trombosis venosa, uso inmediato de heparina o uroquinasa, seguido de anticoagulación oral con warfarina, manteniendo INR entre 2 y 3. Si se trata de pacientes con antecedentes de TVP o aborto que estén embarazadas, deben anticoagularse con heparina durante todo el embarazo y, posteriormente, pasar a anticoagulación oral tras el parto.

Altos niveles de factores de la coagulación

Los niveles elevados de protrombina (factor II), factor VIII, factor IX o factor XI se han asociado con un riesgo de trombosis elevado [45]. Aunque se sabe poco de la etiología de estas alteraciones, sí se conoce que son combinaciones de alteraciones congénitas y adquiridas.

Defectos del sistema fibrinolítico

La disminución de la actividad fibrinolítica y la predisposición a la trombosis puede ser secundaria a una reducción en los niveles de plasminógeno, a una actividad disminuida del activador del plasminógeno, o bien a una actividad incrementada del inhibidor de la actividad del plasminógeno.

La disminución de actividad fibrinolítica aparece en condiciones patológicas adquiridas (infarto de miocardio, arterioesclerosis generalizada, diabetes, esclerodermia, púrpura trombocitopénica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) [46].

La deficiencia congénita de plasminógeno se transmite según carácter autosómico dominante. Los eventos trombóticos suelen aparecer cuando el nivel de plasminógeno es menor al 40% de su actividad biológica normal [47]. En cuanto a su prevalencia, es extremadamente rara y sólo se han publicado algunos casos [48].

¿Cuál debe ser la actitud ante la hipercoagulabilidad?

Todos los factores de riesgo adquiridos pueden controlarse en cierta medida bien sea mediante profilaxis o tratamiento. La mayor preocupación con respecto a los estados de hipercoagulabilidad es qué hacer con los déficit congénitos cuya presencia puede establecerse de manera muy bien definida, pero sin embargo las implicaciones terapéuticas son de carácter incierto.

Como hemos visto previamente, los déficit más recientemente descubiertos (factor V de Leiden y mutación del gen de la protrombina G20210A) tienen una prevalencia elevada, lo cual ha generado un incremento en el número de pacientes en los que la trombosis venosa puede atribuirse a trombofilia hereditaria. El primer paso para realizar el diagnóstico consiste en la realización de una cuidadosa historia clínica, un buen examen físico y una rutina elemental de laboratorio para caracterizar la

gravedad del proceso trombótico y determinar la presencia de cualquiera de las causas adquiridas de hipercoagulabilidad.

La segunda fase consiste en cribar las causas de trombofilia hereditaria; una vez identificada, habrá de plantearse una actitud concreta.

Consideraciones al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica en pacientes con trombofilia

Todos los pacientes con trombosis juvenil, idiopática, recurrente y con antecedentes familiares deben someterse a estudio para identificar posibles déficit. Una vez establecida la sospecha de trombofilia, se pueden investigar durante el episodio de trombosis: anticuerpos anticardiolipina, homocisteína, factor V de Leiden y mutación del gen de la protrombina. Los otros factores pueden consumirse durante el proceso de coagulación o reducirse por la administración de anticoagulante, insuficiencia hepática o sepsis. Por tal motivo, deben dejarse transcurrir los seis meses de tratamiento y un período libre postratamiento –para algunos cifrado idealmente en dos meses–, y entonces puede determinarse la existencia de los demás déficit (proteína C, proteína S, AT-III).

Consideraciones generales al tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con trombofilia

El tratamiento de una TVP con TEP suele consistir inicialmente en heparina y anti-

coagulación oral durante 3 o 6 meses, manteniendo un intervalo INR entre 2 y 3. Según algunos estudios clínicos aleatorizados, tras un primer episodio, la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente es de entre 5 y 15% en el primer año, y del 20 al 30% a cuatro años [49]. Debe considerarse que el riesgo de hemorragia se estima en un 2-3% al año. Este riesgo anual en pacientes jóvenes y colaboradores, sin riesgos adicionales para la hemorragia, carece de importancia, pero puede constituir una seria contraindicación en pacientes con múltiple patología asociada y edad avanzada.

En general, no se dispone de mucha información sobre recurrencia trombótica en pacientes no seleccionados. La mayoría de estudios se basan en poblaciones seleccionadas con tasas de recurrencia por lo general muy elevadas. En el caso de las alteraciones más prevalentes (factor V de Leiden y mutación de la protrombina G20210A), los datos no ponen de relieve que, tras un primer episodio, la recurrencia sea mayor [2]. Actualmente se ha acordado que el tratamiento no tiene por qué durar más en presencia de estas anomalías. Sin embargo, parece existir un riesgo de recurrencia elevada si consideramos la población heterocigótica que posee ambas anomalías simultáneamente.

También es muy importante tener presente que la interacción entre algún factor de riesgo adquirido y otro congénito puede potenciar extraordinariamente el umbral de riesgo. Un ejemplo claro es el incremento del riesgo relativo (RR) al asociarse la toma de AO con la existencia del factor V de Leiden [50] (RR de 6 aumenta a RR de 35), o bien la terapia hormonal sustitui-

tiva con este mismo factor [51] (RR de 4 aumenta a RR de 15).

Consideraciones específicas al tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con trombofilia

Deficiencia de antitrombina III

El tratamiento de este déficit comprende infusiones de plasma fresco o, preferiblemente, concentrado de antitrombina. El tratamiento a largo plazo es anticoagulación oral, siempre que hayan existido episodios trombóticos. Heparinización en caso de embarazo y en otras situaciones de riesgo (cirugía, traumatismo, sepsis).

Deficiencia de proteína C

La infusión de plasma fresco puede restau-

rar niveles funcionales de proteína C. Profilaxis con heparina (embarazo) o tratamiento en situaciones de riesgo (cirugía, traumatismo, sepsis). Anticoagulación oral de por vida cuando se producen trombosis recurrentes o que provoquen peligro vital.

Deficiencia de proteína S

Absolutamente similar al déficit de proteína C.

Resistencia a la proteína C activada

En situaciones de alto riesgo trombótico debe realizarse profilaxis con heparina. En trombosis recurrentes o con riesgo vital, anticoagulación de por vida.

Mutación del gen de la protrombina

Su tratamiento no se ha definido con claridad; en caso de trombosis recurrente se recomienda anticoagulación oral a largo plazo.

Bibliografía

- Porter JM, Gregory L, Moneta GL. Classification and grading of chronic venous disease. A consensus statement. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-45.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus in venous thrombosis. *Thromb Hemost* 1997; 78: 1-6.
- Rutherford RB, Clagett GP, Cranley JJ, O'Donnell TF, Raju S, Zierler RE, et al. Reporting standards in venous disease. *J Vasc Surg* 1988; 8: 172-81.
- Egeberg O. Inherited antitrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Hemorrh* 1965; 13: 516-30.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.
- Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
- Porter JM, Moneta JL. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-45.
- Homans J. Thrombosis of the leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954; 250: 148-9.
- Savesvaan R. Sudden natural deaths associated with commercial air travel. *Med Sci Law* 1986; 26: 35-8.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmazières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001; 345: 779-83.
- Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Büller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 200; 356: 1492-3.
- Ferrari E, Cevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a study. *Chest* 1999; 115: 440-4.
- Cohen SH, Ehrlich GE, Kaufman MS, Cope C. Thrombophlebitis following knee surgery. *J Bone Surg* 1973; 55: 106-11.

14. Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Surg* 1986; 68: 146-50.
15. Mayo M, Halil T, Browse NL. The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Urol* 1971; 43: 738-42.
16. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
17. Trousseau A. Phegmiasia Alba Dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Vol. 3. Paris: JB Ballière et fils 1865; p. 652-95.
18. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Sem Thromb Hemost* 1992; 18: 353-69.
19. Meier CR, Jic H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 608-12.
20. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2169-78.
21. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
22. World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
23. Gertsman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Laundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
24. World Health Organization. Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
25. Kemmeren JM, Algra A, Grobee DE. Third generation oral contraceptives with differing progression components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
26. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
27. Grady D, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA* 1997; 278: 477.
28. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.
29. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 239-43.
30. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-12.
31. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87-93.
32. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1004-8.
33. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
34. Rees DC, Cox M Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
35. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
36. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to a poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-6.
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 an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
38. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem* 1997; 43: 1678-83.
39. Jick H, Slone D, Westerholm B, Inman WH, Vessey MP, Shapiro S, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet* 1969; 1: 539-42.
40. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
41. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine

- beta-syntetase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
42. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557-65.
43. Insko EK, Haskal ZJ. Antiphospholipid syndrome: patterns of life-threatening and severe recurrent vascular complications. *Radiology* 1997; 202: 319-26.
44. Ahn SS, Kalunian K, Rosove M, Moore WS. Postoperative thrombotic complications in patients with the lupus anticoagulant: increased risk after vascular procedures. *J Vasc Surg* 1988; 7: 745-56.
45. Koster T, Blann AD, Briët E, VandenbrouckeJP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-5.
46. Colleen D, Juhan-Vaghe I. Fibrinolysis and atherosclerosis. *Sem Thromb Hemost* 1988; 14: 180-3.
47. Hasegawa DH, Tyler BJ, Edson JR. Thrombotic disease in three families with inherited plasminogen deficiency. *Blood* 1982; 60: 213-7.
48. Nilsson IM, Tengborn LA. A family with thrombosis associated with high level of tissue plasminogen activator inhibitor. *Haemostasis* 1984; 14: 24-7.
49. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
50. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptives users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
51. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851-4.