

Trombofilia Primaria: Mejorando el Diagnóstico Basado en Evidencia

Max Méndez-López^{1,2*}, Lizbeth Salazar-Sánchez² & Juan Porras P.^{2,3}

1. Servicio de Hematología, Hospital Calderón Guardia. CCSS
2. Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) - Universidad de Costa Rica.
- 2,3. Servicio de Patología, Hospital San Juan de Dios

* Correspondencia: maxmendez@runbox.com

Recibido 27-VIII-2013. Aceptado 24-I-2014

Abreviaturas: AT, Antitrombina; FVa, Factor V activado; FVL, Factor V Leiden; FVIII, Factor VIII; Ho, Homocigota; Hz, Heterocigota; MTHFR, Metilentetrahidrofolato Reductasa; PC, Proteína C; PS, Proteína S; TEP, Tromboembolismo Pulmonar; TVP, Trombosis Venosa Profunda.

RESUMEN

El tromboembolismo venoso, que involucra que trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) es uno de los síndromes con mayor morbi-mortalidad en pacientes ambulatorios y hospitalizados. Los factores de riesgo genéticos tienen un papel aún discutido en la génesis de enfermedades como la trombosis venosa profunda ya que existe una gran variabilidad gen-gen y gen-ambiente. Existe debate desde hace muchos años sobre la utilidad de realizar estudios genéticos para detectar poblaciones de riesgo, sin embargo, la tendencia a medida que se publica nueva información es limitar su uso para casos en los cuales proporcionará información valiosa capaz de modificar la estrategia terapéutica. El único método confiable para el diagnóstico de las mutaciones en trombofilia es por medio de la biología molecular, lo cual incurre en costes elevados para un sistema de salud como el nuestro, motivo por el cual se hace necesario efectuar un análisis de la literatura acerca de la utilidad real del tamizaje por trombofilia y diseñar una estrategia basada en evidencia para seleccionar pacientes que van a obtener un beneficio al someterse a este tipo de estudios.

Palabras clave: Trombosis Venosa Profunda, Embolismo Pulmonar, Trombofilia, Anticoagulación, Factores de Riesgo.

ABSTRACT

Thrombophilia: Improving Diagnosis with an Evidence-Based Approach.

Thromboembolic disorders are one of the leading causes of morbidity and mortality among patients hospitalized as well as outpatients. There is an active debate about the contribution of genetic causes to thrombotic events such as deep vein thrombosis mainly because of the great variability between gene-gene and gene-environment interactions. Due to growing new evidence, there is a trend toward limiting thrombophilia testing to patients in whom the result could influence the treatment strategy. The only reliable method to diagnose mutations in thrombophilia is by means of molecular biology tests which incurs in a high cost to our national social security. For this reasons, a revision of current literature is necessary to develop a evidence based- approach to patients with these diseases.

Key words: Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Thrombophilia, Anticoagulation, Risk Factors.

DEFINICIÓN DE TROMBOFILIA

Se conoce como trombofilia la presencia de factores de riesgo constitucionales o adquiridos para el desarrollo de eventos trombóticos¹, tanto arteriales como venosos.

Desde el punto de vista genético, los factores de riesgo que se asocian con trombosis arteriales son hiperhomocisteinemia con mutación de la enzima Metilentetrahidrofolato Reductasa (MTHFR), presencia de anticoagulante lúpico/Síndrome Antifosfolípídico y Deficiencia de Proteína C (PC) y Proteína S (PS), mientras que la

trombosis venosa se presenta en Factor V Leiden (FVL), mutación del gen de protrombina, deficiencia de PC y PS y otras mutaciones menos frecuentes^{1,2}.

Incidencia de fenómenos tromboembólicos atribuidos a trombofilia primaria

Se define tamizaje como el método utilizado para identificar individuos en riesgo de desarrollar una enfermedad o complicación prevenible, lo cual resulta útil en situaciones donde se puede dar un abordaje preventivo². A pesar de ser un método factible para detectar

Trombofilia Primaria: Mejorando el Diagnóstico Basado en Evidencia
Max Méndez-López, Lizbeth Salazar-Sánchez & Juan Porras P.



poblaciones en riesgo, el tamizaje en trombofilia primaria es controversial. La discusión es amplia respecto a su uso y en la práctica clínica es común estudiar a pacientes con historia familiar de trombofilia en menores de 50 años, aquellos sin antecedentes familiares con eventos no relacionados a cáncer, con eventos idiopáticos recurrentes o quienes presentan trombosis en sitios inusuales (p.ej lecho esplácnico o retina). Sin embargo, hay documentación que sugiere que el tamizaje para trombofilia primaria no es tan aplicable como se pensaba inicialmente ^{4,5} y la evidencia descarta que la presencia de fenómenos trombóticos en sitios inusuales sea suficiente para recomendar el tamizaje de forma sistemática ^{3-5,7,10}. Es más, para la trombofilia familiar, el estudio de parientes asintomáticos no reduce el riesgo de TVP o TEP ⁵⁻⁷. La edad de corte sugerida de 50 años pareciera ser arbitraria aunque existe documentación que apoya el hecho de que el riesgo de presentar fenómenos trombembólicos incrementa con la edad, siendo precisamente a partir de los 40 años cuando aumenta de forma exponencial ⁴. Sin embargo, se ha ido extendiendo el uso del "tamizaje por trombofilia" a pacientes en los cuales no tiene relevancia desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico o terapéutico.

Controversias en relación al estudio genético

El principal argumento a favor de identificar marcadores genéticos en situaciones de alto riesgo es que *podría* traer consigo cambios en la toma de decisiones, sin embargo, existen otros puntos importantes por resolver:

- La frecuencia de los fenómenos tromboembólicos atribuidos a causas exclusivamente genéticas es bajo como para justificar su uso de forma generalizada.
- La fracción mayor de riesgo heredable para trombofilia está entre 0.55 al 0.62 ⁷⁻⁹ por tanto la historia familiar incrementa el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, no obstante, la ausencia de antecedentes familiares no exime de dicho peligro.
- El tamizaje incluye las 5-6 mutaciones más frecuentes cuando existen más de 200 relacionadas con trombosis, por lo cual tamizar por sólo cinco deja por fuera un grupo aún más grande de pacientes con un riesgo igual o mayor de desarrollar trombosis ¹⁰, es decir hay un 97.5% de potenciales candidatos a trombosis no estudiados.
- Existe baja penetrancia de la condición de estudio en los pacientes portadores.
- La amplia variabilidad gen-gen y gen-ambiente, la cual varía dependiendo de la mutación en estudio y es extremadamente difícil de cuantificar.
- Por último y tal vez el más importante es la ausencia de un método de profilaxis seguro y costo-efectivo a largo plazo ⁶.

Procederemos a revisar brevemente las mutaciones más frecuentes en trombofilia, su asociación directa con la aparición de eventos y la utilidad del estudio genético. Se resume también las interacciones más frecuentes entre trombofilia primaria y factores exógenos.

Mutaciones genéticas más frecuentes y riesgo de trombosis

Factor V Leiden

Se gen se encuentra en el cromosoma 1, cerca del gen de la antitrombina (AT). La mutación es común en caucásicos pero raro en los asiáticos ¹¹. La mutación en la posición 506 de la molécula del Factor V (FV) provoca un cambio de Arginina por Glutamina lo cual la hace resistente al corte por PC activada y constituye cerca del 40-50% de las causas de trombosis heredadas ^{10,11}.

La asociación trombosis-anticonceptivos está demostrada ^{7,12,27,28}; tomando los datos del estudio de trombofilia de Leiden ¹³, los resultados de Riedke ^{14,15} y 3 metaanálisis recientes ¹⁵⁻¹⁷, la mutación H_z para FVL provee riesgo importante para la aparición del primer evento, sin embargo es casi nulo para la recurrencia.

En el caso de familiares asintomáticos, la incidencia anual de trombosis es de 0.45% con mutación contra 0.1% sin mutación, encontrando la mitad de todos los episodios relacionados a un factor agravante: en el 30% cirugías y en el 20% con embarazo o gestágenos orales ¹⁹. Es decir, la presencia por sí sola de la mutación es incapaz de provocar trombosis a menos que exista un factor externo asociado (desencadenante). Con estos datos, el Número Necesario a Tratar es de 300 pacientes para evitar 1 evento.

Deficiencia de PC (Heterocigota)

El gen se encuentra en el cromosoma 2, es una glicoproteína vitamina K dependiente sintetizada en el hígado, la cual circula como zimógeno ejerciendo efecto inhibitorio sobre FVa. Clínicamente se manifiesta como TVP, TEP o necrosis cutánea inducida por warfarina si el paciente es H_z ^{7,16}. Los casos homocigotos cursan con púrpura fulminans. La prevalencia de la mutación en la población general es cercano a 1 en 500 ²⁰ y se ha documentado en 2% a 3% en los pacientes con TVP ²¹.

Mahmoodi B et al ²², encontraron que la incidencia anual de eventos tromboembólicos no provocados en este grupo de pacientes es de 0.95% en deficientes contra 0.05% en no deficientes (p=0.003) al compararlos contra 0.58% vs 0.24% en los eventos provocados. En este sentido, la incidencia de eventos provocados se puede disminuir con el estudio genético mientras los eventos espontáneos no. Aún así, el riesgo absoluto sigue siendo muy bajo como para recomendarlo de forma rutinaria y sistematizado.

Deficiencia de Proteína S (Heterocigota)

Descrito en 1984, su gen está en el cromosoma 3 y se han reportado cerca de 228 mutaciones de éste ²³. Circula en complejo unido al C4BP (Proteína de Unión de C4). La prevalencia en la población general es de 1 en 500 y en los pacientes con TVP se presenta en 2% a 3% ^{20,21}. Aún está en discusión la definición formal de "Deficiencia", ya que sus niveles son muy variables entre pacientes y sufren una modificación muy importante durante el embarazo, sin embargo está claro que un nivel de 30% o menos incrementa el riesgo de trombosis ^{1,4,22,23}.

Deficiencia AT (Heterocigota)

Se presenta en la forma heterocigota ya que la forma homocigota es incompatible con la vida ^{11,21}.

La prevalencia varía entre 1 por cada 500 personas a 2 por cada 3000 en la población sana ¹⁰. En pacientes con trombosis venosa, se ha encontrado en 1 de cada 20 a 200 pacientes ²⁴. El gen se encuentra en el cromosoma 1 al igual que el gen del FVL, por lo cual se pueden encontrar deficiencias combinadas, presentándose en pacientes más jóvenes y siendo más severos ²². Según los datos de Van Boven et al 1999 ²⁴, la interacción gen-ambiente en el caso de la deficiencia de antitrombina (AT) es muy fuerte: si tomamos la presencia de la mutación únicamente el riesgo anual de desarrollar un evento trombotico es de 0.3%, pero si ese mismo grupo de pacientes se somete a un factor de riesgo ambiental, se incrementa hasta 20.3% por año.

Los eventos tromboembólicos se han descrito hasta en un 50% de forma espontánea y es particularmente alto durante en el embarazo con 33% comparado con 7% para la Deficiencia de PC ²⁴. El riesgo de recurrencia es alto una vez finalizada la anticoagulación y oscila entre 10 y 17% por año ²⁰. La heparina disminuye en 30% los niveles de AT y la warfarina no los modifica, por lo cual debe estudiarse 2-3 semanas posterior a finalizar la terapia anticoagulante.

Homocisteína y mutación del MTHFR

La Metilentetrahidrofolato Reductasa es una enzima que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, actuando este ultimo como co-sustrato para la remetilación de la homocisteína en metionina. La variante C677T es la mutación más común, que resulta en una enzima termolábil con actividad reducida para el metabolismo de homocisteína. La segunda mutación más frecuente es la A1298C. Del 34% a 37% de los pacientes de caucásicos tienen la mutación Hz y 12% la mutación Ho ⁶. La mutación Hz para MTHFR no tiene ninguna consecuencia clínica evidente. MTHFR Ho o doble Hz (C677T/A1298C) predisponen al desarrollo de hiperhomocisteinemia en situaciones de niveles subóptimos de folato y esto confiere un riesgo relativo 2 a 3 veces más para trombosis. La mutación de la MTHFR por sí misma no de es riesgo para el desarrollo de TVP o TEP ^{1-4,7,9-11}.

Tomando esto en consideración, estudiar la MTHFR no tiene justificación así como tampoco los niveles de homocisteína ya que se ha comprobado que disminuir su concentración por suplementación dietética no varía el riesgo trombotico ^{1,6,10}. La relevancia de la homocisteína en la fisiopatología de la trombosis es diferente a nivel cerebral y a nivel cardiovascular ²⁹, la reducción de los niveles de homocisteína parece proteger contra el desarrollo de eventos cerebrovasculares pero no contra eventos cardiovasculares ²⁹⁻³¹. En la población costarricense, un estudio reciente demostró que no hay relación entre las mutaciones de esta enzima y el desarrollo de eventos tromboembólicos ³².

Gestágenos Orales, Terapia Hormonal y Trombofilia Primaria

El uso de gestágenos orales por sí solo incrementa 4 veces el riesgo de trombosis al compararlo con la población general, pero su uso en una paciente portadora de la mutación heterocigota del FVL

incrementa en 35 veces el riesgo de trombosis ^{12,25}. Al mismo tiempo, el uso de anticonceptivos orales en portadores de la mutación del gen de protrombina se asocia con 60 veces más riesgo de TVP y de 10 a 20 veces en mujeres con deficiencia de AT, PC o PS ^{26,27}. Aunque el riesgo es alto, la incidencia es de 0.03% por año para FVL y de 3.4% por año para deficiencias de AT, PC y PS ⁶.

En frecuencia de trombosis, la asociación gestágenos orales con deficiencia de AT es la segunda con un 5%, seguida por niveles elevados de FVIII con un 4.8% ⁷. En el caso de los anticonceptivos orales, el estudio por trombofilia primaria tiene poca aplicabilidad ya que se necesitan estudiar 400.000 pacientes para prevenir un episodio ⁷, por esta razón, exceptuando casos especiales como veremos más adelante, no se recomienda estudiar por FVL a la población de forma sistemática ni a la población obstétrica general ^{6,7}.

Es sumamente importante destacar que el tipo de progestina está vinculado con el riesgo de trombosis por razones aún desconocidas, por ejemplo los anticonceptivos orales que contienen dosogestrel tienen el doble de riesgo que aquellos con levonorgestrel y el riesgo de los anticonceptivos en parche es al menos igual que los orales ^{13,27,28}. El Dispositivo Intrauterino con levonorgestrel no incrementa el riesgo de TVP por lo cual se puede recomendar de forma segura en mujeres con trombofilia ⁶. Con respecto a la terapia de reemplazo hormonal, el uso de ésta por sí solo incrementa el riesgo en las pacientes postmenopáusicas de 2 a 4 veces, sin embargo el riesgo en pacientes con trombofilia es desconocido ¹².

Embarazo y Trombofilia Primaria

Hay que tomar en cuenta que durante el embarazo hay una disminución fisiológica de las proteínas de la coagulación, principalmente la proteína S. Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboticas durante el embarazo ya han sido descritos ³⁰. Por cuestiones anatómicas 90% son del lado izquierdo y se sabe que 72% son ileofemorales contra apenas el 9% en las no embarazadas, esto por compresión de la vena iliaca común izquierda por el útero grávido y la arteria ilíaca común derecha ³⁰.

Las mujeres con trombofilia tienen riesgo mayor de TVP durante el embarazo y postparto, principalmente con la mutaciones de FVL y protrombina. El riesgo absoluto es de hasta 50 eventos por cada 1000 embarazos para el FVL Ho y hasta 50 por 100 embarazos para doble Hz FVL/Protrombina ⁶. Se recomienda anticoagulación profiláctica para pacientes con mutaciones homocigotas para FVL o portadores de dos o más mutaciones ³¹. En el caso de la mutación del FVL, está recomendado en las guías del Royal College Of Obstetricians and Gynecologists del Reino Unido administrar trombofilaxia por al menos 6 semanas posteriores al parto ³¹ y anticoagular de forma preventiva a pacientes con mutación Ho de FVL o portadores de dos o más mutaciones, lo cual concuerda con las guías del American College of Chest Physicians ³. Con respecto a la mutación de la protrombina es aún dudoso si está indicado realizar profilaxis o no, tomando en cuenta que tiene un riesgo bajo de trombosis por sí sola (alrededor 3 veces que la población sin la mutación) algunos expertos recomiendan sistemáticamente la profilaxis ⁶ mientras otros no ³⁰.



El Papel de la Etnia

En contraste con los europeos y los norteamericanos, los factores de riesgo genéticos para trombofilia en la etnia negra se aclararon recientemente. Varios estudios en la población negra han demostrado que no hay diferencia en la prevalencia de las mutaciones conocidas en personas sanas o aquellos con TVP^{13,38-40}. Esta comprobado que en ellos los niveles altos de FVIII confieren un incremento del riesgo trombótico³⁸, permaneciendo elevado en gemelos³⁹. Es más, se ha visto que los niveles de Dímeros D son mayores y los de fibrinógeno son menores al compararlos con los caucásicos y esto se asocia con un incremento del riesgo protrombótico, tanto arterial como venoso⁴⁰ lo que hay que tener en consideración a la hora de evaluar este grupo de pacientes.

¿Se justifica el tamizaje por trombofilia primaria?: Relación Costo-Beneficio

Siempre ha existido controversia sobre el beneficio real de realizar estudios por trombofilia primaria. De acuerdo a un estudio económico realizado en el Reino Unido, el estudiar por trombofilia genera un costo anual de 200.402 Libras Esterlinas para prevenir un único episodio de Tromboembolismo Pulmonar⁴¹, un monto excesivamente elevado para una economía como la nuestra e incluso para los países del primer mundo. Hoy en día 5 mutaciones constituyen la base del estudio de trombofilia primaria: Deficiencia de PS, Deficiencia de PC, Deficiencia de AT, FVL y Mutación G20210A del gen de protrombina. De éstos, el riesgo relativo de trombosis es mayor para Deficiencia de AT⁴⁴. Según datos de van Boven et al, el riesgo de sufrir trombosis debido a Deficiencia de AT en cualquier momento de la vida es de 0.3%, pero asciende a 20% al tomar la misma población y someterla a factores exógenos como procedimientos quirúrgicos o fumado²⁴. Es decir, la interacción gen-ambiente es sumamente compleja y la presencia de la mutación por sí sola es incapaz de provocar trombosis.

La recurrencia de trombosis a 10 años plazo no es diferente en los pacientes con trombofilia que finalizaron la anticoagulación comparado con aquellos sin trombofilia que presentaron un episodio trombótico idiopático^{38,39,43}. Existen varias explicaciones a este fenómeno, una de ellas es que examinamos por 5 mutaciones cuando existen al menos 200 con potencial trombogénico¹¹, lo cual excluye un grupo amplio de potenciales portadores de trombofilia primaria. Otra razón es la imprecisión a la hora de seleccionar pacientes para estudiar, como sucede con la definición de "Deficiencia" de PS o PC. De cualquier manera, aquel paciente con alguna de las 5 mutaciones usuales tiene un riesgo mayor de desarrollar trombosis que la población general sin mutaciones, pero el riesgo en la población no estudiada portadora de alguna de las otras 195 mutaciones protrombóticas podría ser igual o más alto que aquellos estudiados y estratificados.

Palaretti y colaboradores han demostrado que los niveles elevados del Dímero D podrían predecir la recurrencia de trombosis⁶. En su estudio demostraron que los pacientes con niveles altos de Dímero D que suspendieron anticoagulación recurren con trombosis con elevación progresiva de este marcador en el 15% de los casos contra 2.9% en los que continuaron anticoagulados, y aunque no se logró establecer un punto de corte a partir del cual el nivel del

Dímero D es predictivo de recurrencia, es una práctica común dar seguimiento a los pacientes con sus niveles una vez suspendido el tratamiento. Si bien se puede reducir el riesgo de recurrencia en el 95% de los pacientes mientras están tomando warfarina, éste aumenta rápidamente una vez terminada la anticoagulación⁶, razón por la cual se ha tratado de introducir la tromboelastometría para utilizar el potencial endógeno de trombina junto a los niveles del Dímero D para seguimiento ambulatorio¹¹.

Entonces, ¿vale la pena estudiar por trombofilia primaria a todos los pacientes que se presentan con un evento tromboembólico "idiopático"? Resultados del estudio MEGA demostraron que tamizar para trombofilia primaria no reduce el riesgo de recurrencia, por lo que no se recomienda estudiar a todo aquel paciente que presente su primer evento tromboembólico⁴⁵. Hoy en día se considera que realizar "screening" o "tamizaje" para trombofilia es de muy poca utilidad con la única excepción de las deficiencias familiares de AT^{2,6,11,17-19,37,41}. En otras palabras, aunque la trombofilia primaria incrementa significativamente el riesgo relativo de trombosis, el riesgo absoluto, es decir, el número total de eventos esperados y por tanto el número de eventos prevenibles sigue siendo extremadamente bajo, razón por la cual no se recomienda el estudio genético salvo caso especiales. El "tamizaje genético" para trombofilia tal y como lo conocemos hoy en día no está recomendado en ausencia de eventos trombóticos previos y es aún cuestionable en presencia de éstos ya que está comprobado que la mutación por sí misma no produce trombosis, sin embargo, algunas casos merecen estudiar porque conllevan un riesgo de anticoagulación prolongada, principalmente aquellos con trombosis proximales⁴⁶.

El objetivo primordial del tamizaje es detectar poblaciones en riesgo para administrar abordajes preventivos, por esta razón es necesario abandonar el término "tamizaje" en trombofilia primaria ya que no existe un método de profilaxis costo-efectivo a largo plazo. No hay razón para estudiar por trombofilia a todo paciente que se presenta con un episodio trombótico no provocado (sin desencadenantes), los pacientes con trombosis en sitios inusuales no son candidatos a estos estudios inicialmente y queda aún por determinar la utilidad de realizarlos luego del primer episodio de trombosis venosa cerebral o intraabdominal^{5,36}.

Tomando en cuenta lo anterior se procedió a diseñar un esquema para guiar la toma de decisiones a la hora de abordar un paciente con un episodio de trombosis que se podría beneficiar del estudio genético para trombofilia (Figura 1). Con dicha guía, los pacientes de los tres niveles de atención pueden acceder a los estudios por trombofilia con un abordaje costo-efectivo, evitando el exceso de análisis y el envío de pacientes a consultas de especialistas ya de por sí saturadas.

Se consideran factores desencadenantes aquellos que en conjunto con una mutación provocan un episodio trombótico que se explica por la combinación de ambos factores y no podría ocurrir con la presencia de uno solo (Anticonceptivos Orales, Terapia de Reemplazo Hormonal, Cirugía). Evaluar al momento de presentación del fenómeno trombótico o 3 semanas posterior al finalizar tratamiento anticoagulante recomendado. En pacientes de etnia negra se sugiere examinar también el nivel antigénico del FVII y de fibrinógeno.



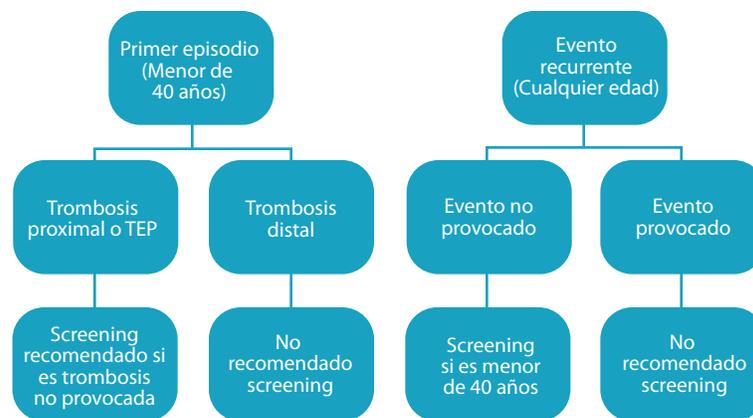


Figura 1. Candidatos a estudiar por Trombofilia Primaria.

REFERENCIAS

- Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11(2): 114–128.
- Wu O, Greer A. Is Screening for Thrombophilia Cost-Effective? *Curr Opin Hematol* 2007;14:500-503.
- Bates S, Greer I, Middeldorp S, Veenstra D, Prabalos AM, Vandvik PO. Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ACCP Guidelines 2012. *Chest* 2012;141:2 suppl e691S-e736S.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692-9.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H. Clinical Guidelines for Testing for hereditary thrombophilia 2010; 149:209-220.
- Palaretti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Lorio A, et al, Tripodi A: PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006 355:1780.
- Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet* 2012; 81(1):7-17.
- Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, De Andrade M. Familial segregation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2004; 2(5):731-6.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet* 2000; 67(6):1452-59
- Larsen TB, Sørensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology*. 2003;14(3):328-32.
- Baglin T. What is the benefit of testing for hereditary thrombophilia? Presentado en ISTH Meeting. El Cairo, Egipto. 2011
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346 (8990): 1593–1596.
- Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost* 1997; 78 (1): 631-35.
- Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening *JAMA* 1997;277(16):1305-7.
- Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber S, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800-2802
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–36.
- Marchiori A, Mosen L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92: 1107–14.
- Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, Crim MT, Bass EB. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2472–85
- Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, van der Meer J, Prins MH, Büller HR. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128(1):15-20.
- 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 Jan;73(1):87-93.
- Lensing AW, Prandoni P, Prins M, Büller HR. Deep Vein Thrombosis. *Lancet* 1999; 9151:479-485.
- Mahmoodi BK, Brouwer L, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010; 28: 1193-1200



- Pintao M, Garcia AA, Borgel D, Alhenc-Gelas M, Spek CA, de Visser MC et al. Novel human pathological mutations. Gene symbol: PROS1. Disease: Protein S deficiency. *Hum Genet* 2010; 127(1):121
- Van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal F. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94 (8):2590-4.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344 (8935): 1453-1457
- Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. (1999) Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (3): 700-703
- Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
- Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010, 81 (5):408-413.
- Ray J, Kearon C, Qilong YI, Sheridan P, Lonn E. HOPE-2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and the risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;146:761-767.
- HOPE-2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Wngl J Med* 2006;354:1567-77.
- Spence JD, Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol* 2007;6:830-8.
- Murillo D. Frecuencia de la mutacion C677T en el Gen de la Enzima Metilentetrahidrofolato Reductasa en pacientes con Eventos Trombóticos Atendidos en el Hospital San Juan de Dios del año 1997 al 2012 y analizados en el Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines. Tesis de Graduación de Especialidad en Medicina Interna. San José, Costa Rica.2011.
- Eekhoff EM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83 (3): 408-411.
- Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000; 83 (6): 817-821.
- Arya R. How i manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011 153(6):698-08.
- Guías para el prevención de complicación trombóticas durante el parto y puerperio. RCOG <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-greentop37a>. Accedido: 21 marzo 2012.
- Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: The GATE study. *J Thromb Haemost* 2003;1:80-87.
- Patel RK, Ford E, Thompson J, Arya R. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost* 2003;90: 835-38.
- Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Rosendaal F, Koster T, Blann AD, Vos HL et al. High Factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and FVIII gene. *Br J Haematol* 2001;115(1):156-58.
- Patel RK, Arya R. Tests for hereditary thrombophilia are of limited value in the black population. *Stroke* 2003;34(12):e236.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131:80-90.
- Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future on genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5:264.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-2361.
- Dalen J. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *American Journal of Medicine* 2008; 121:458-63.
- van Hylckama, Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154(3):311-24.

