

Trombofilia hereditaria en la enfermedad tromboembólica venosa. Hereditary thrombophilia in venous thrombo-embolism.

Pedro Antonio Tamargo Pérez de Corcho(1), Hiralio Collazo Álvarez(2), Yoel Anta Pérez(3).

Resumen

La trombosis venosa es una enfermedad común, con una incidencia anual de 1/1000 y compleja, definida por múltiples interacciones entre componentes genéticos y del entorno(1,2). La trombofilia hereditaria se define como la tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso que ocurre de manera espontánea a edad temprana (antes de los 40 años) sin causa aparente y con tendencia a recurrir. Las trombosis suelen manifestarse en sitios poco comunes(3). Se realiza una revisión bibliográfica de las trombofilias hereditarias y su relación con la enfermedad tromboembólica venosa. En la introducción abordamos los aspectos generales; en el desarrollo nos referimos a la clasificación. Se hace mención a elementos importantes del síndrome de antitrombina III, déficit de proteína C y S, resistencia a la proteína C activada o mutación Leiden del factor V, mutación G20210 de la protrombina y aumento de la concentración del factor VIII. Se hace referencia al diagnóstico y se exponen las consideraciones terapéuticas. Se concluye anunciando que la trombofilia es un complejo de estado de alteración genética múltiple pues cada día se conocen nuevas mutaciones genéticas que dan lugar, de forma aislada o en sorprendentes combinaciones a estados congénitos de hipercoagulabilidad o trombofilia.

Palabras clave: TROMBOFILIAS, TROMBOSIS VENOSA, TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

1. Especialista de Primer Grado en Angiología y Cirugía Vascul. Profesor Instructor
2. Especialista de Segundo Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Asistente
3. Especialista de Primer Grado en Hematología.

INTRODUCCIÓN

Las trombosis venosas y la embolia pulmonar están indisolublemente unidas. Tan relacionadas están en la enfermedad y en la muerte, que se le han dado nombre conjuntos: Enfermedad tromboembólica y también enfermedad tromboembólica derecha(4). Las trombosis venosas son el resultado de factores determinantes, desconocidos la mayoría de las veces por el propio enfermo y muchas veces difíciles de evidenciar en la práctica diaria por el médico de asistencia, a los que se les añaden otros factores desencadenantes, que generalmente son reconocidos con facilidad, como encamamientos prolongados, infecciones, intervenciones quirúrgicas previas, partos, legrados, traumatismos y muchos otros(5), que constituyen en conjunto lo que se ha dado en llamar "stress trombógeno". Desde R. Virchow (Alemania, 1821-1902) se conoce su tríada clásica, la que a pesar de los años transcurridos mantiene su vigencia. El eminente patólogo enunció que la producción de la trombosis en el interior de un vaso está condicionada por tres factores: alteraciones de la pared vascular, alteraciones de la sangre que circula por su interior y disminución de la velocidad sanguínea(6,7). La sangre tiene dos sistemas enzimáticos contrapuestos: uno procoagulante y otro anticoagulante. De su equilibrio depende una sangre fluida en el interior del vaso. Si por cualquier circunstancia predomina el sistema de enzimas procoagulante al estar trastornado el anticoagulante, se producirá la trombosis. Si la fuerza resultante del sistema enzimático anticoagulante es mayor queda desencadenado el sangramiento. Ante diferentes agresiones, los factores de la coagulación sanguínea se activan en forma de cascada, la que tiene la capacidad de llevar un pequeño estímulo iniciador, a un gran coágulo de fibrina. La potencial naturaleza explosiva de esta cascada está contenida por los mecanismos anticoagulantes endógenos, fisiológicos o naturales(8).

La alteración de los complejos enzimáticos que inhiben la coagulación, hace que la sangre tenga diferentes formas de predisposición por las trombosis, conocidas como estado de hipercoagulabilidad, o mejor, trombotilias, que pueden deberse a trastornos congénitos, adquiridos, o a la combinación de

ambos. La sangre normal tiene diversos anticoagulantes fisiológicos o endógenos. Además de la bien conocida y establecida heparina, existen otros; de ellos tres fundamentales: antitrombina III, proteína C y proteína S, los que existen en forma de precursores y se activan para mostrar su acción. La disminución o ausencia congénita de cualquiera de estos tres anticoagulantes fisiológicos, predispone a las trombosis venosas profundas de miembros inferiores, no así de los miembros superiores, ni tampoco a las trombosis arteriales. Hasta el momento no está bien establecido el motivo por el cual las deficiencias en los inhibidores del sistema de la coagulación son factores de riesgo importantes de la trombosis venosa pero no de trombosis arteriales(3,9). Las intervenciones quirúrgicas colocan a las personas portadoras de estas deficiencias, en un elevado riesgo de desencadenar las trombosis venosas(10). Existen defectos genéticos cuya asociación con la manifestación clínica de trombosis está bien establecida y otros en que, por la baja frecuencia de aparición no se ha podido aún determinar el nexo entre la presencia del defecto y la manifestación clínica (3).

DESARROLLO

Las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S son genéticamente heterogéneas y juntas suman alrededor de 100 alelos distintos considerados como factores de riesgo para la trombosis. Muchas de las mutaciones impiden la síntesis de la proteína normal y otras dan origen a una proteína funcionalmente defectuosa(11).

Clasificación de las Trombofilias Congénitas (12)

A-Ausencia congénita de anticoagulantes endógenos

- a) Deficiencia de la Antitrombina III
 - b) Deficiencia de la proteína C
 - c) Deficiencia de la proteína S
 - d) B-Resistencia a la proteína C activada
 - e) (mutación Leiden del factor V)
 - f) C-Muchas otras en constante aparición
- Aumento en la concentración de F VIII
 - Mutación G20210 de la protrombina
 - Homocisteinemia
 - Deficiencia cofactor II de la Heparina
 - Mutación homocigótica antitrombina en el sitio de unión a la heparina
 - Disfibrogenemias
 - Displasminogenemias
 - Hipoplasminogenemia
 - Déficit del activador tisular del plasminógeno t-PA
 - Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1
 - Antitrombina III.

La antitrombina III inactiva a la trombina (factor IIa) y también a los factores XIa, IXa de la vía intrínseca y al Xa de la vía común, en reacciones aceleradas por mil, por intermedios del endógeno heparan sulfato. El déficit de AT III puede ser considerado el prototipo de los estados hipercoagulables(12). La primera familia fue descrita por Egeberg en Noruega en 1965(13), es una Alfa 2 globulina con un Pm de 65Kd, siendo un anticoagulante endógeno producido por el hígado y las células endoteliales, cuya deficiencia la determina un gen autosómico dominante de forma heterocigótica. La incidencia estimada en la población general es entre 1 en 2000 y 1 en 5000 y la incidencia de trombosis en los individuos deficientes es muy variable, algunos autores la han observado entre el 30 y 80%(14). Se evidencia la predisposición a las trombosis venosas de los miembros inferiores y al tromboembolismo pulmonar, tampoco son infrecuentes trombosis en lugares inusuales tales como las venas cavas, mesentérica, porta, renales y cerebrales(15). Existen dos tipos principales de deficiencias de AT III; el tipo I en el que

se observa una síntesis reducida de la molécula y el tipo II que corresponde a una forma disfuncional. Afecta por igual a ambos sexos y aparece durante la pubertad y alrededor de los 50 años, esto es, en los momentos de tormenta hormonal fisiológica. La historia familiar puede estar presente, aunque no siempre, ya que el defecto puede ser consecutivo a una mutación espontánea. En los últimos años se ha logrado caracterizar más de 40 mutaciones diferentes que causan déficit de AT III. El 42% de las veces se muestran de forma espontánea, y el 58% restante, asociadas a factores desencadenantes como anticonceptivos orales, embarazos, partos, cesáreas, cirugías y traumatismos. Es necesario dejar precisado, que personas portadoras de valores normales de antitrombina III, ven disminuidos sus niveles, en caso de cirrosis hepática, síndrome nefrótico, embarazos, partos, cesáreas, multiparidad, edad materna avanzada y por la ingestión de anticonceptivos orales. La antitrombina III se evidencia en el laboratorio especializado por la actividad que tenga. Se considera normal si la actividad fluctúa entre 80 y 100%, mientras que la actividad por debajo de 45% inicia su déficit. En Cuba se ha realizado su detección.

b) Proteína C.

La proteína C se activa por la trombina (factor IIa), en presencia de trombomodulina adherida a las células endoteliales y entonces inhibe a los factores VIII y V activados, así como promueve la fibrinólisis por inhibición del PAI. Esta reacción es acelerada por la proteína S que actúa como cofactor. Se considera el anticoagulante endógeno más potente. Desde su descripción inicial en 1981 se conocen varias familias(16), es una glucoproteína con un pm de 62 Kd, sintetizada por el hígado dependiente de Vitamina K. El defecto genético consiste en mutaciones recurrentes y su carencia está determinada por un gen autosómico dominante en estado homocigótico. En algunas investigaciones en la población general se ha encontrado una prevalencia de déficit de PC entre 1 en 200 y 1 en 300. Se ha estimado por algunos autores que las manifestaciones trombóticas se presentan en el 30% de los pacientes con el déficit. Por otra parte en pacientes con trombosis venosas se halló un 2,5% para el déficit de proteína C(14). Produce la púrpura fulminante del recién nacido, que en la mayoría de los casos los síntomas ocurren 2-12 horas tras el nacimiento en forma de equimosis, lesiones necróticas, trombosis en SNC y ceguera(12). Su déficit predispone igualmente a las trombosis venosas recurrente y al tromboembolismo pulmonar. El inicio de presentación suele ser a los 30 años y generalmente existe una historia familiar de trombosis. Este déficit puede ser adquirido por enfermedad hepática, distress respiratorio y coagulación intravascular diseminada (CID). En las fases iniciales de tratamiento con cumarínicos algunos pacientes desarrollan necrosis cutáneas caracterizado por microtrombosis a nivel de los vasos de la piel, atribuido a un estado hipercoagulable transitorio.No debe confundirse con la proteína C reactiva, con la que no tiene relación.

c) Proteína S.

Actúa como cofactor de la proteína C en la inactivación de los factores V y VIII. Desde su descripción inicial en 1984 se han reportado numerosas familias con este defecto(16,17), es una glucoproteína vitamino K dependiente de Pm 70kd, también producida por el hígado. El gen para la proteína S está localizado en el cromosoma 3 y su déficit se hereda con carácter autosómico dominante. Existe una estimación adecuada de su prevalencia en la población general de 1/20000, siendo responsable del 2 al 5% de todas las trombosis venosas. Se ha estimado por algunos autores que las manifestaciones trombóticas se presentan en el 35% de los deficientes de PS(12,14). Está asociada también a la púrpura fulminante neonatal y las trombosis venosas. Puede de igual manera, estar disminuida de forma adquirida por los anticonceptivos orales, embarazo, CID y las infecciones por VIH(18).

B- Resistencia a la proteína C activada

En este trastorno los estudios moleculares demostraron una mutación puntual. El gen que codifica el factor V de la coagulación de la sangre tiene adenina en su posición 506, pero una mutación puede situar allí guanina, dado lugar a un factor V resistente que no puede ser entonces fragmentado por la proteína C activada a la que le resulta imposible exhibir su muy potente actividad anticoagulante; este factor V sigue actuando libremente y se produce la trombosis(19). Se considera que es el defecto de la coagulación más frecuente asociado a la hipercoagulabilidad. En 1993 Dahlback y cols identificaron el hallazgo de este nuevo defecto de la coagulación, en el cual se refleja una herencia autosómica

dominante. Para algunos autores el riesgo trombótico general de los homocigóticos sería 11 veces mayor que para los heterocigóticos y 80 veces mayor para los individuos normales. Está asociada a un elevado riesgo de tromboembolismo venoso y se ha observado una prevalencia de 5,5% en pacientes con TEP y 21% en pacientes con TVP(14,20). Hasta el 60 % de las trombosis venosas tienen como sustrato determinante esta alteración genética, que se conoce como mutación Leiden del factor V(21-23) y que da lugar a la resistencia a la proteína C activada. La mutación Leiden del factor V es común en Europa y mucho menos en África y el sudeste asiático en los Estados Unidos las mujeres lo presentan de la siguiente manera: blanca un 5.2% hispanas 2% y negra un 1.2% lo que tiene una gran importancia en cuanto a embarazos y sus resultados se refiere(24). El uso de contraceptivos orales está asociado con un marcado incremento del riesgo trombótico.

C- Muchas otras.

- Mutación G20210 de la protrombina

La presencia de esta protrombina anormal predispone al portador a las trombosis venosas en los miembros inferiores(23,25) y cerebrales y puede ser un factor de riesgo genético tanto para el stroke como para la cardiopatía isquémica(26).

- Aumento en la concentración del factor VIII. Esta anomalía puede encontrarse en un 40-60% de los pacientes con un primer episodio de trombosis venosa(27,28).

¿En qué pacientes debería investigarse un estado trombofílico?(12)

- TVP o TEP en enfermos con menos de 40 años, no explicable por causas habituales
- Trombosis arterial presente antes de los 30 años
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica
- Recurrencia de TVP /TEP
- Resistencia al tratamiento anticoagulante o trombolítico
- TV de localización poco frecuente (seno longitudinal, porta, renal o mesentérica)
- Necrosis cutánea tras cumarínicos
- Trombosis neonatal de causa inexplicable
- Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado en ausencia de alteración hemostática.

10. Abortos y pérdidas fetales a repetición, trombopenia idiopática y LES.

Metódica de estudio de las trombofilias (29,30)

Pruebas de despistaje

- Hemograma y plaquetas
- T de protrombina
- T de trombina
- T de tromboplastina parcial activada
- T de reptilase
- Antitrombina III funcional
- PC funcional y resistencia PC
- Proteína S total y libre

Nuevos marcadores biológicos(12)

Péptidos de activación

- a. Fibrinopéptido A
- b. Péptido de activación de la PC
- c. Péptidos de activación de F IX y X
- d. Complejos enzima-inhibidor
- e. Complejo trombina-antitrombina III
- f. Complejo proteínas C y su inhibidor

¿Qué consideraciones terapéuticas debemos tener presente en los pacientes asintomáticos?(12)

- No es necesaria la anticoagulación crónica.
- Profilaxis con anticoagulación durante un breve periodo en situaciones de alto riesgo trombótico como en el embarazo, la cirugía, inmovilización prolongada, ingestión de anticonceptivos orales, las enfermedades malignas, entre otras.
- En los miembros asintomáticos de una familia es importante precisar en el diagnóstico, si existen uno o dos defectos genéticos.

- Los miembros asintomáticos de una familia deben recibir consejos sobre la presencia de síntomas que requieren atención médica de urgencia.
- Analizar el riesgo-beneficio con el uso de anticonceptivos orales y terapias hormonales sustitutivas.
- La Anticoagulación crónica debe ser discutida cuando hay asociación de doble defecto genético tales como el déficit AT III y factor V Leiden si hay historia familiar de enfermedad tromboembólica.
- ¿Cuándo indicamos concentrado de proteínas de AT III en los pacientes deficitarios de esta?
 - Embarazadas en el momento del alumbramiento
 - Cuando no se puede obtener una adecuada anticoagulación.
 - Cuando existe trombosis recurrente a pesar de una adecuada heparinización.
 - Antes de la cirugía mayor donde hay riesgo de sangramiento por la anticoagulación.
- ¿Cuándo indicamos concentrado de proteínas C en los pacientes con esta deficiencia?
 - Defecto homocigótico de proteína C con púrpura fulminante.
 - Pacientes con necrosis cutánea que refieren historia de consumo de cumarínicos.
- ¿Qué consideraciones terapéuticas debemos tener presente en los pacientes sintomáticos? Los pacientes con episodios trombóticos agudos deben ser tratados de igual manera que en otros pacientes sin anomalías hemostáticas conocidas, es decir con anticoagulantes y/o trombolíticos(14)
- ¿Cuál es la duración óptima de la anticoagulación oral?
 - Una anticoagulación oral por 6 meses, previene mejor la recurrencia del tromboembolismo pulmonar (T.E.P) que solo 6 semanas.
 - La anticoagulación oral de por vida debe ser considerada en pacientes con T.E.P recurrente y bajo riesgo de sangramiento
 - En pacientes con déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S pueden ser suficiente varios años de anticoagulación oral en vez que de por vida.
 - Los pacientes con factor V. Leiden y T.E.P no tienen definido el tiempo de duración de la anticoagulación oral.
 - Existe un acuerdo bastante generalizado que en aquellos pacientes que han tenido más de un episodio trombótico se utilicen anticoagulantes orales durante toda la vida indefinidamente(31).
 - Para algunos autores el tratamiento anticoagulante de por vida estaría indicado también cuando el primer episodio sea clínicamente severo como el tromboembolismo pulmonar o trombosis cerebral, que esté presente algún otro defecto genético con tendencia trombótica o si ocurren otros factores de riesgo trombótico.
 - En estos pacientes se utiliza Warfarina para mantener el INR entre 2.0 y 3.0(14,32).

CONCLUSIONES

- Se ha llegado a anunciar que la trombofilia es un complejo de estado de alteración genética múltiple.
- Cada día se conocen nuevas mutaciones genéticas que dan lugar, de forma aislada o en sorprendentes combinaciones a estados congénitos de hipercoagulabilidad o trombofilia que subyace desde el inicio de la vida y se evidencia en un momento de anormalidad.
- Los estudios en la prevalencia de estos defectos así como la sensibilidad y especificidad de los exámenes de laboratorio determinan el test apropiado para cada paciente.
- Con las técnicas disponibles hasta la actualidad, únicamente pueden detectarse alteraciones hemostáticas en un 40% de los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática o recurrente.
- Cabe esperar que en los próximos años surjan nuevos marcadores que permitan un mejor conocimiento de dichos estados.

ABSTRACT

Venous thrombosis is a common disease, its yearly complex incidence of 1/1000, defined by multiple interactions among the genetic components and those of the environment (1,2). Hereditary thrombophilia is termed as a genetically determined trend toward venous thrombo-embolism occurring spontaneously as early as 40 years without apparent cause and tending to be recurrent. Thrombosis may develop at uncommon sites (3). Bibliography on hereditary thrombophilias and its relationship with venous thrombo-embolism is reviewed. At the introduction we have dealt with its comprehensive classification. Significant aspects of the anti-thrombin III syndrome are mentioned: deficit in protein C and S, resistance

to activated C-reactive protein or Leiden mutation of factor V, mutation of G20210 of prothrombin as well as increase of concentration of factor VIII. Reference is made on diagnosis and the therapeutic considerations are given. We reach the conclusions that thrombophilia is a complicated state of multiple genetic alterations new genetic mutations take place each day from isolated forms or in surprising combinations to congenital states of hyper-coagulation on thrombophilia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rosendal FR. Risk factor for venous thrombosis prevalence, risk and interaction. *Sem. Hematol.* 1997; 34: 171.
- Lane DA. Inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1996; 76: 651-834.
- [Trombofilia hereditaria](#) (sitio web de INTERNET)(citado 8 de dic de 2005). Disponible en: <http://www.sam.org.ar/publicaciones/avances/avances99/19.pdf>.
- Álvarez Sintés R. Temas de medicina General Integral. Vol 2. Ciudad de la Habana: ECIMED; 2001.
- [Brueck M](#), [Runde T](#), [Rauber K](#), [Kramer W](#). Portal and mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease treated by fibrinogen-guided thrombolysis with urokinase. [Dtsch Med Wochenschr.](#) 2006; 131(3):84-8.
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Angiología y cirugía vascular. Ciudad de la Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1987.
- [Haas S](#). Idiopathic venous thrombosis. Long-term anticoagulation therapy? Yes. [Hamostaseologie.](#) 2006; 26(1):48-51.
- [Pathare A](#), [Al Kindi S](#), [Al Haddabi H](#), [Dennison D](#), [Bayoumi R](#), [Muralitharan S](#). Hereditary thrombophilia in ethnic omani patients. [Am J Hematol.](#) 2006; 81(2):101-6.
- [Srur E](#), [Vargas C](#), [Salas S](#), Parra JA, [Bianchi V](#), [Mezzano D](#), et al. Primary thrombophilia. Report of 93 cases and 12 asymptomatic relatives. *Rev Med Chil.* 2004; 132(12):1466-73.
- [Pivalizza EG](#). TEG and perioperative hypercoagulability. [Anesth Analg.](#) 2006; 102(1):334-5.
- [Patologías](#) (sitio web de INTERNET)(citado 8 de dic 2005). Disponible en: <http://www.iqb.es/cardio/trombosis/patologia/sd004.htm>.
- Páramo SA, Rocha E, Fisiopatología, clínica y diagnóstico biológico de los estados de hipercoagulabilidad. *Rev Clin Universidad de Navarra.* 1994; 194(2): 409-415.
- Bauer K. Pathobiology of the hypercoagulable state: Clinical Features. Laboratory evaluation and management. En: Hoffman R. editor. *Hematology Basis Principles and Practice.* Churchill Livingstone; 1995. p. 8-10.
- Almagro Vázquez D. Estados de hipercoagulabilidad. Ciudad de la Habana: ECIMED; 2001.
- [Toth O](#), [David M](#), [Habon T](#), [Nagy A](#), [Keszthelyi Z](#), [Kovacs N](#), et al. Type I antithrombin deficiency as a cause of arterial and venous thrombosis in a family with severe thrombophilia. [Orv Hetil.](#) 2005; 146(41):2121-5.
- Comp P, Esmon C. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1525-1534.
- [Hamada Y](#), [Hayashi T](#), [Suzuki K](#). Protein C, protein S, protein Z. [Nippon Rinsho.](#) 2004; 62 Suppl 12:681-6.
- [Johansson AM](#), [Hillarp A](#), [Sall T](#), [Zoller B](#), [Dahlback B](#), [Hallden C](#). Large deletions of the PROS1 gene in a large fraction of mutation-negative patients with protein S deficiency. [Thromb Haemost.](#) 2005; 94(5):951-7.
- [Chuansumrit A](#), [Jarutwachirakul W](#), [Sasanakul W](#), [Rurgkhum S](#), [Kadegasem P](#), [Kitpoka P](#), et al. Absence of factor V Arg306--Thr and low factor V Arg306->Gly mutation prevalence in Thai blood donors. [Southeast Asian J Trop Med Public Healt.](#) 2004; 35(2):450-2.
- [Marchetti G](#), [Ferraresi P](#), [Legnani C](#), [Pinotti M](#), [Lunghi B](#), [Scapoli C](#), et al. Asymptomatic carriership of factor V Leiden and genotypes of the fibrinogen gene cluster. [Br J Haematol.](#) 2003; 121(4):632-8.
- Simkova M, [Batorova A](#), [Dostalova K](#), [Pozgayova S](#), [Simko F](#), [Kovacs L](#). Factor V Leiden in patients with venous thrombosis in Slovak population. [Gen Physiol Biophys.](#) 2004; 23(4):435-42.

- [Viveros ME](#), [Cabiedes J](#), [Reyes E](#), [Cabral AR](#). Activated protein C resistance and lupus anticoagulant activity induced by plasma and purified monospecific human IgG anti-beta2-glycoprotein-I antibodies. [Rev Invest Clin](#). 2005; 57(4):563-71.
- [Baris I](#), [Koksal V](#), [Etlik O](#). Multiplex PCR-RFLP assay for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A. [Genet Test](#). 2004; 8(4):381-3.
- [Reid S](#), [Halliday J](#), [Ditchfield M](#), [Ekert H](#), [Byron K](#), [Glynn A](#), et al. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy?. [Dev Med Child Neurol](#). 2006; 48(1):14-9.
- [Couto E](#), [Nomura ML](#), [Barini R](#), [Silva JL](#). Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. [Sao Paulo Med J](#). 2005;123(6):286-288.
- [Al-Aama JY](#). Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation. [Saudi Med J](#). 2005; 26(11):1844.
- Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Trombosis venosa profunda. Holanda, Ac. Med. Center.1999; 34(6): 363-369.
- [Cristina L](#), [Benilde C](#), [Michela C](#), [Mirella F](#), [Giuliana G](#), [Gualtierio P](#). High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. [Br J Haematol](#). 2004;124(4):504-10.
- Jacques MJ, Hamulyak K. Laboratory Diagnosis of Hereditary Thrombophilia. Sem Throm Hem NY.1998; 24(4): 309-318.
- [Pathare A](#), [Al Kindi S](#), [Al Haddabi H](#), [Dennison D](#), [Bayoumi R](#), [Muralitharan S](#). Hereditary thrombophilia in ethnic omani patients. [Am J Hematol](#). 2006; 81(2):101-6.
- [Palareti G](#), [Legnani C](#), [Cosmi B](#), [Valdre L](#), [Lunghi B](#), [Bernardi F](#), et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia.[Circulation](#). 2003; 108(3):313-8.
- Moerloose P, Ruti H, Mannucci PM. Screening Test for Thrombophilic Patients: Which Test, for Which Patient, by Whom, When, and Why?. Sem throm Hem NY.1998; 24(4): 321-326.