

**Estados trombofílicos adquiridos. Fenómenos tromboembólicos.
Acquired thrombophilic states. Thromboembolic phenomena.**

Pedro Antonio Tamargo Pérez de Corcho(1), Héctor Álvarez Duarte(2), Jorge Luis Valdés Nápoles(3).

Resumen

El término de trombofilia se refiere a una predisposición aumentada para la aparición de fenómenos tromboembólicos debido a alteraciones en la composición de la sangre. Varios factores de riesgo, genéticos y adquiridos están involucrados en los mecanismos fisiopatológicos que provocan la trombosis arterial o venosa(1-3). Se realiza una revisión bibliográfica de los estados trombofílicos adquiridos en relación con los fenómenos tromboembólicos. En la introducción abordamos los aspectos generales; en el desarrollo nos referimos a la clasificación. Se hace mención de los elementos importantes del síndrome antifosfolípídico, prototipo de estados hipercoagulables adquiridos y otros como las enfermedades neoplásicas malignas, la diabetes mellitus, el embarazo, los anticonceptivos orales, las dislipidemias, la lipoproteína(a), la hemoglobulinuria paroxística nocturna y el síndrome nefrótico. Se hace referencia a la hiperomociteïnemia, una forma congénita-adquirida. Se concluye anunciando que los estados trombofílicos adquiridos comprenden un amplio grupo de situaciones clínicas caracterizadas por un riesgo aumentado para la aparición de fenómenos tromboembólicos, por lo cual los estudios futuros podrían abundar en el mejor conocimiento de las interacciones de los factores de riesgo ya conocidos, así como la investigación de nuevas alteraciones que predispongan a la trombosis.

Palabras clave: ESTADOS HIPERCOAGULABLES, TROMBOSIS, SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

1. Especialista de Primer Grado de Angiología y Cirugía Vascul. Profesor Instructor
2. Especialista de Segundo Grado de Angiología y Cirugía Vascul. Profesor Auxiliar
3. Especialista de Primer Grado de Angiología y Cirugía Vascul. Profesor Instructor

INTRODUCCION

Las trombofilias son un grupo de trastornos que causan la coagulación sanguínea. Las personas que tienen una trombofilia se caracterizan por una tendencia a formar coágulos de sangre fácilmente, ya sea porque sus organismos producen cantidades excesivas de ciertas proteínas, llamadas factores de coagulación sanguínea, o cantidades demasiado bajas de proteínas anticoagulantes que limitan la formación de coágulos. En los Estados Unidos, 1 de cada 5 personas tiene una trombofilia. La mayoría de las personas que tiene una trombofilia no lo saben, ya que no presentan síntomas. No obstante, algunas desarrollan un coágulo sanguíneo donde no debería haberlo. Con frecuencia, los coágulos sanguíneos se forman en la parte inferior de la pierna y producen hinchazón, enrojecimiento y malestar. Esta condición, llamada trombosis venosa profunda, suele diagnosticarse mediante una ecografía u otras pruebas de diagnóstico por imágenes. Los coágulos pueden poner en peligro la vida de la persona si se rompen y se desplazan por el torrente sanguíneo hasta los órganos vitales (lo que se denomina tromboembolia venosa). Cuando la tromboembolia bloquea los vasos sanguíneos de los pulmones, el cerebro o el corazón, puede causar dificultades para respirar (lo que se llama embolia pulmonar, tener un coágulo en los pulmones), un accidente cerebrovascular o un ataque al corazón (4,5). Una trombofilia también puede aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad en la arteria coronaria. Los coágulos tienen más probabilidades de desarrollarse cuando una persona con una trombofilia tiene otros factores de riesgo, como inmovilización (debido a una fractura ósea, por ejemplo) o cirugía. El embarazo es otro período en que los signos de trombofilia se vuelven más comunes(6-8).

Es sorprendente conocer que cada alteración, genética o adquirida, que conlleva a la disminución, ausencia o alteración en su estructura y por lo tanto en su acción, de determinado anticoagulante endógeno, produce en general una forma particular, específica, propia, concreta, singular de trombosis venosa o arterial, de pequeños vasos o tronculares, incluso de las extremidades o determinados órganos o víseras. La hipercoagulabilidad ha sido definida(9) como un estado en que determinados trastornos tienden a desviar el balance hemostático hacia la deposición intravascular de fibrina, en circunstancias que habitualmente no provocaría la formación de trombos. Aproximadamente 5% del total de los eventos cerebrovasculares (strokes) y 10% de los Strokes en pacientes jóvenes se deben a una variedad de alteraciones hematológicas(10). La mayoría de las alteraciones se asocian con una tendencia trombótica y un riesgo aumentado de Stroke isquémico. Se debe sospechar un estado de hipercoagulabilidad en individuos con episodios recurrentes de trombosis venosas profundas, embolismo pulmonar, historia familiar de eventos trombóticos, sitios inusuales de trombosis arteriales y venosa; y en niños, adolescentes o adultos jóvenes con eventos trombóticos en general. Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran en aproximadamente 20% de pacientes con un primer Stroke. El infarto cerebral focal es la manifestación más frecuente de trombosis arterial. Se presenta en pacientes más jóvenes, generalmente en mujeres, y con una alta chance de recurrencia. Al Inhibidor Lúpico y a las anticardiolipinas también se ha considerado como un factor de riesgo para la trombosis venosa cerebral y trombosis del sistema venoso profundo (11,12).

DESARROLLO

Entre las trombosis adquiridas, merece primera mención por su importancia en ascenso, un proceso mediado por reacciones de antígenos y anticuerpos el denominado síndrome antifosfolípido, o síndrome de Hughes. **Constituye el prototipo de estado trombofílico adquirido.**

Clasificación de las trombofilias adquiridas(9)

- Síndrome antifosfolípido
- Neoplasias malignas
- Diabetes mellitus
- Embarazo
- Contraceptivos orales
- Dislipidemias
- Aumento de la lipoproteína A
- Hemoglobunuria paroxística nocturna
- Síndrome nefrótico
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica.
- Necrosis de piel inducida por warfarina.

Trombofilia congénita- adquirida

Hiperomocisteinemia

- Congénita: ausencia de la encima M.T.H.F.R.
- Adquirida: no gestión de folatos y B 12 y B 6

- **Síndrome antifosfolipídico:**

Actualmente se puede definir el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos como la asociación de accidentes trombóticos venosos arteriales o de la microcirculación, o de abortos a repetición, o trombocitopenia autoinmune con una prueba analítica positiva para AL o AAC que persista al menos ocho meses(13). Inicialmente recibidos los nombres y se planteaba era debido a un anticoagulante lúpico, pero este hoy es considerado, más bien, un anticuerpo antitrombina, por lo que desapareció este concepto inicial(14). Recientemente se ha demostrado que para la expresión de muchas de las propiedades de estos anticuerpos es necesaria la presencia de un cofactor plasmático denominado beta2-glucoproteína I o apolipoproteína H. Se ha encontrado que el 30% de los pacientes con anticoagulantes lúpicos tendrían durante su vida al menos un episodio trombótico venoso o arterial.

¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis? (15,16)

- Disminución de la PGI 2
- Alteración del balance tromboxano A2 - PGI 2
- Disminución de la actividad de la AT III
- Subpoblaciones de anticuerpos antifosfolípidos que actúan sobre complejos de fosfolípidos y diferentes proteínas plasmáticas como la protrombina, proteína C y S
- Falta de liberación del activador hístico del plasminógeno t-PA o exceso del inhibidor del activador del plasminógeno PAI

Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido (17)

1- Criterios clínicos

- Trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores o tromboembolismo pulmonar de debut o recurrente, que representa su manifestación trombótica más frecuente. Otras localizaciones son las venas cava superior, axilar y suprahepáticas.
- Trombosis arterial: cerebral o periférica, y también coronaria, aunque esta localización podría estar limitada a mujeres jóvenes. Otras localizaciones preferenciales dentro del árbol arterial incluyen la retina y la placenta.
- Abortos a repetición, en casos de mujeres de edad fértil.
- Trombocitopenia.

2- Criterios serológicos (18,19)

- Anticoagulante lúpico positivo.
- Anticuerpos anticardiolipinas circulares (ACLA) evidenciados por avanzadas y poco disponibles pruebas de laboratorio. Indirectamente sugerido por serología de sífilis falsamente positiva.
- IgG >20 U GPL
- IgM >20 U MPL
- Anticuerpos contra beta2 glicoproteína

Tiene una forma catastrófica que afortunadamente es rara con solo 50 casos reportados en la literatura mundial (20), de ellos 3 en Japón. Todo joven hombre o mujer, con un episodio trombótico de cualquier tipo, debe considerarse fuertemente, sea portador de un **síndrome antifosfolípido**.

Terapéutica

- Anticoagulantes: En la fase aguda de la trombosis venosa usar heparina endovenosa seguida de warfarina. Si se trata del primer episodio trombótico la anticoagulación se extenderá de 3 a 6 meses. En la trombosis recurrente se prolongará durante un largo periodo de la vida. En pacientes con abortos a repetición se prefiere la heparina de bajo peso molecular(21).
- Corticosteroides: No suprimen los niveles de anticuerpos anticardiolipinas, se usan cuando existe asociación a enfermedades del tejido conectivo y mujeres con abortos a repetición. No han mostrado resultados alentadores en la prevención del stroke.
- IgG endovenosa: Indicada en mujeres embarazadas con historia de abortos espontáneos a repetición.
- Antiagregantes plaquetarios
- ASA: En bajas dosis para los individuos asintomáticos con títulos elevados de anticuerpos anticardiolipinas.
- Hidroxicloroquina

Brinda protección contra la trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- Plasmaféresis.
- Derivados del aceite de pescado (22,23).

b) Trombofilias en las enfermedades neoplásicas malignas: La asociación de cáncer y enfermedad tromboembólica se conoce desde el siglo pasado, cuando Trousseau observó por primera vez una alta incidencia de trombosis venosa en pacientes con carcinoma gástrico. Recientemente se ha encontrado que el 10% de los pacientes con trombosis venosa profunda no justificada por ningún factor de riesgo desarrollaron algún tipo de cáncer. En efecto, las células neoplásicas son productoras de sustancias trombogénicas que aparecen muy tempranamente en el proceso maligno y que pueden desencadenar trombosis venosas que preceden a la fase de tumor, en meses o años. Las células malignas pueden inducir la activación plaquetaria formando agregados plaqueta-célula tumoral que facilitan su detección en los pequeños vasos, otro elemento es la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y su relación con un oncogene. Activación del mecanismo de la coagulación por las células tumorales particularmente al factor X, factor VII así como la reducción de anticoagulantes naturales AT III y proteína C. Activación del mecanismo fibrinolítico por la liberación de activadores del plasminógeno t-PA y u-PA(9,24). Una trombosis venosa de las extremidades superficial o profunda incluso visceral como pudiera ser la trombosis venosa mesentérica en un paciente adulto mayor hombre o mujer, debe traernos a la mente la muy elevada posibilidad de exista una enfermedad neoplásica maligna en 3p: Pulmón, Páncreas y Próstata esta última sustituida, para el sexo femenino por útero, ovario y mama. El adenocarcinoma está más frecuentemente asociado a la trombosis. Pueden ocurrir embolia o trombosis arterial primaria y endocarditis. El síndrome de Trousseau se presenta en forma de tromboflebitis migratriz, trombosis intracardíaca, arteriales y en sitios inusuales, marcadores de anemia hemolítica microangiopática y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno. Los eventos trombóticos son resistentes a la warfarina y pueden ser devastantes en ausencia de la heparina(25). En relación a las consideraciones terapéuticas usamos la anticoagulación con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular comenzando inmediatamente y continuar con un tratamiento prolongado. El Greenfield filter es reservado para aquellos pacientes que tienen contraindicada la anticoagulación o fallos de ésta y aquellos de extensión de trombosis a la vena cava inferior y TEP. Dado el alto riesgo de trombosis en pacientes con cáncer la terapia profiláctica con HBPM es recomendada en el perioperatorio y en situaciones médicas de alto riesgo. La terapia anticoagulante tiene un potencial efecto antimetastásico al combinarla con la quimioterapia convencional, probablemente porque se previene la formación del trombo en los capilares distales donde migran las células metastásicas(24).

c) Diabetes mellitus: La causa principal de morbilidad del paciente diabético es la arteriosclerosis coronaria y periférica
¿Cuáles son las alteraciones del mecanismo hemostático en el diabético? (9)

- Aumento del fibrinógeno
- Aumento del factor VIII
- Aumento del factor de VW
- Activación plaquetaria
- Trastornos de la activación del plasminógeno
- Aumento de la alfa-2 macroglobulina
- Disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno
- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno
- Presencia de anticoagulante lúpico.

d) Embarazo: La enfermedad tromboembólica y la coagulación intravascular diseminada son más frecuentes durante la gestación que en mujeres no embarazadas y en los accidentes obstétricos la CID es una complicación común(26,27). Algunos autores reportan un 0.09% de mujeres embarazadas con TVP y CID(28).

e) Anticonceptivos orales: Aunque se ha afirmado que la disminución del contenido de estrógenos y progestágenos de los contraceptivos modernos han disminuido notablemente el riesgo trombótico; la asociación de episodios trombóticos y el uso de contraceptivos orales ha sido observada con cierta frecuencia. Algunos autores han reportado una disminución en el 20% de la PS y aumento de los factores VII, VIII, XII y VW(24). El riesgo trombótico aumenta en dependencia de la dosis, la generación de progestágenos y la asociación con trombofilias hereditarias como el factor V Leiden incrementando el riesgo a 35 veces en las pacientes. La presencia de un episodio trombótico durante el consumo de estos medicamentos hace necesaria la suspensión inmediata y el pesquizaje de la existencia de un estado de hipercoagulabilidad(29,30)

f) Dislipidemias: Recientemente se ha implicado en la predisposición a la trombosis la identificación de marcadores genéticos relacionados con la concentración de lípidos plasmáticos, entre ellos el gen receptor de la LDL, de la lipoproteínlipasa y de apolipoproteínas.

g) Lipoproteína (a): Identificada por primera vez por Berg, es una lipoproténa de baja densidad que es considerada un factor de riesgo independiente de trombosis cardiovascular. El estado de hipercoagulabilidad estaría vinculado a una disminución de la función del mecanismo fibrinolítico(31)

h) Hemoglobinuria paroxística nocturna: Se manifiesta por trombosis venosas en localizaciones inusuales como cerebrales, mesentéricas, esplénicas, porta, hepática, renal y la vena cava inferior. Puede ocurrir la púrpura fulminante mientras que las trombosis arteriales no son frecuentes(24).

i) Síndrome nefrótico: La trombosis venosa es una complicación importante de este síndrome que se manifiesta con mayor frecuencia en el territorio de las venas renales; émbolos en otros sitios pueden también aparecer. Entre los factores hematológicos podemos encontrar una disminución de los niveles plasmáticos de antitrombina III, elevación de los factores de la coagulación V, VII, VIII, X y XIII, hiperactividad plaquetaria e hiperviscosidad sanguínea. Más recientemente se ha implicado al sistema de la PC y algunos autores han encontrado disminución de la PS libre(9). El tratamiento del episodio de enfermedad tromboembólica venosa no difiere del tratamiento de otras situaciones, dado por heparinización, seguida de la anticoagulación oral por un período de 6 meses. La profilaxis con heparina puede ser utilizada en situaciones de riesgo(32,33).

Hiperhomocisteinemia:

La Hiperhomocisteinemia es un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia que cada vez se demuestra más como factor etiológico determinante de procesos trombóticos, asociándose muy fuertemente a la enfermedad tromboembólica venosa, pero también identificado, de forma ascendente, como un potente factor de riesgo aterogénico que explica la alta incidencia de trombosis arteriales incluyendo la enfermedad coronaria, cerebral y periférica en individuos jóvenes. La Hiperhomocisteinemia, aun poco conocida y atendida, tiene una elevada prevalencia, aparece en grupos poblacionales entre el 5 y 10 % de sus integrantes y su efecto deletéreo sobre venas y arterias tiene el común denominador de la disfunción endotelial, desencadenando las trombosis y sus consecuencias, de forma prematura en las décadas 3ra y 4ta de la vida.

¿Cuáles son los mecanismos que contribuyen a la aterogénesis en la homocisteinemia? (9)

- Induce daño endotelial
- Incremento de la expresión del factor tisular
- Interferencia en la activación de la proteína C
- Inhibición del t-PA
- Trastornos de la generación del óxido nítrico y de la PGI₂
- Supresión de la expresión del sulfato de heparan sobre la pared vascular.

El metabolismo de la Homocisteína está condicionado por diversas enzimas que existen normalmente en la sangre y también por el suministro en la dieta de vitaminas B-6, B-12 especialmente de folatos. Si por causa de una común mutación genética C677T, es decir, citosina sustituida por timina en el nucleótido 677 del gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (34) produciendo su déficit, o si no existe la ingestión suficientes de las vitaminas mencionadas del complejo B y muy particularmente de folatos, ácido fólico o su sucesor folínico, el metabolismo normal se ve trastornado, y se acumula la homocisteína este trastorno acumulativo deletéreo esta también fuertemente influido por la edad avanzada, el sexo masculino y la función renal deteriorada, así como con neoplasias malignas, otras graves enfermedades y la ingestión de algunas drogas. Existen algunos factores que influyen en los niveles de homocisteína y que podemos medir como la creatinina y el ácido fólico. En la profilaxis antitrombótica de estos pacientes se ha recomendado el uso de suplementos vitamínicos diarios con ácido fólico(1mg), cobalamina (0.4 micro g) y piridoxina (100mg)en lugar de un largo periodo de tratamiento anticoagulante(9).

CONCLUSIONES

- Los estados trombofílicos adquiridos comprenden un amplio grupo de situaciones clínicas caracterizadas por un riesgo aumentado para la aparición de fenómenos tromboembólicos.
- Aunque se han experimentado importantes avances en el estudio de estos estados trombofílicos, el diagnóstico de los mismos sigue siendo complejo, costoso y requiere de laboratorios especializados.
- En cuanto al tratamiento de estos estados ha de enfatizarse en que cada paciente debe ser considerado de forma individualizada.
- Los estudios futuros podrían abundar en el mejor conocimiento de las interacciones de los factores de riesgo ya conocidos, así como la investigación de nuevas alteraciones que predispongan a la trombosis.

ABSTRACT

The term thrombophilia refers to an enhance predisposition for the appearance thromboembolic phenomena due to alteration in blood composition. Many risk factors, genetical and acquired are involved in the pathophysiological mechanisms that provoked arterial or venous thrombosis. A bibliographical review of the adquired states in relation to thromboembolio phenomena. General aspects are presented in the introduction, in the development classification is mentioned. Important elements of antiphospholipid syndrome model of adquired hypercoagulable states and others as malignant neoplastic illnesses, diabetes mellitus, pregnancy, oral contraceptives, dyslipidemia, lipoprotein, nocturnal paroxistic hemoglobinuria and nephrotic syndrome. There is reference to hyperociateinemia, congenital acquired form. It is concluded that thrombophilic states involve a broad group of clinical situations. Characterized by an increase risk our the appearance of thromboembolic phenomena that's why future studies could deepen in the best knowledge of interaction of already known risk factors as well as research of new alterations that favor thrombosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patents with inherited thrombophilia. *Arch Int Med* 1997; 157: 2174-2177.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
3. Fernández Montequín JJ, Durán Llobera CS, coordinadores. *Angiosoft* (CD-ROM). Ciudad de la Habana: Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular; 1998.
4. Las Trombofilias Durante el Embarazo (sitio web de INTERNET)(citado 25 de enero 2006). Disponible en: http://www.nacersano.org/centro/9388_10048.asp.
5. [Vucic N](#), [Magdic T](#), [Krnica A](#), [Vcev A](#), [Bozic D](#). Thrombus size is associated with etiology of deep venous thrombosis--a cross-sectional study. *Coll Antropol*. 2005; 29(2):643-7.
6. *Katz, V.L. Detecting Thrombophilia in Ob/Gyn Patients. Contemp Ob/Gyn* 2002; 32(6): 68-86.
7. *Katz VL. Thrombophilias in Ob/Gyn: Treatment Strategies. Contemp Ob/Gyn* 2002; 2(8): 59-70.
8. [Obradovic D](#). Thrombophilia and thrombosis. *Med Pregl*. 2005; 58(7-8):368-74.
9. Almagro Vázquez D. Estados de hipercoagulabilidad. Ciudad de la Habana: ECIMED; 2001.

10. [Orts Costa JA](#), [Zuniga Cabrera A](#), [Arnao Herraiz M](#), [Bonanad Boix S](#), [Vicente Sanchez AI](#), [Llopis Calatayud I](#). Hyperthrombophilia status in a patient without thrombotic events. [An Med Interna](#). 2005; 22(10):481-4.
11. Esnaola y Rojas MM. Diagnóstico y tratamiento de las coagulopatías.(sitio web de INTERNET)(citado 25 de enero 2006). Disponible en <http://www.neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/vascular-2.html>.
12. [Wuppermann T](#). Diagnosis of chronic venous insufficiency. [MMW Fortschr Med](#). 2005; 147(51-52):38-40.
13. Torres W. Síndrome antifosfolípidos. IV Congreso Nacional de Hematología, inmunología y medicina transfusional; 2001 mayo 14-18; La Habana, Cuba. La Habana: Palacio de las Convenciones;2001.
14. [Robertson B](#), [Greaves M](#). Antiphospholipid syndrome: An evolving story. [Blood Rev](#). 2006; [Epub ahead of print].
15. Martínez Brotons F. Síndrome del anticuerpo antifosfolípido y trombosis. [Rev Clin Española](#).1994;194(2):417-423.
16. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carrera L. Anticuerpos anfosfolípido-proteína: Efectos sobre la interacción endotelio-plaquetas.[Sangre](#).1999;44(3):223-230.
17. Páramo SA, Rocha E, Fisiopatología, clínica y diagnóstico biológico de los estados de hipercoagulabilidad. [Rev Clin Universidad de Navarra](#).1994; 194(2): 409-415.
18. [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.
19. [Lyons S](#), [Galloway MJ](#), [Osgerby J](#), [Hanley J](#). An audit of thrombophilia screens: results from the National Pathology Alliance benchmarking review. [J Clin Pathol](#). 2006; 59(2):156-9.
20. Triplett AD, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome(CAPS).[AmJHematol](#).2000;65:154-159.
21. Kok-Yong F, Boey ML. Antiphospholipic antibody Syndrome: A review of pathogenesis and treatment. [Treat Rev](#).1996;6(3):228-237.
22. Information for health care professionals (sitio web de INTERNET)(citado 8 de dic 2005). Disponible en: <http://www.neuroland.com/LeudLapsHtm>.
23. [Vujovic S](#), [Zidverc J](#), [Stojanovic M](#), [Penezic Z](#), [Ivovic M](#), [Dukic V](#), et al. Drospirenone in the treatment of severe premenstrual cerebral edema in a woman with antiphospholipid syndrome, lateral sinus thrombosis, situs inversus and epileptic seizures.[Gynecol Endocrinol](#). 2005; 21(5):243-7.
24. Matei D, Benjamín B, Marder VG. Acquired thrombophilic síndromes. Los Angeles CA: Harcourt publishers;2001.
25. [Merli GJ](#). Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. [Clin Geriatr Med](#). 2006;22(1):75-92.
26. Heilmann L, Schneider M. Antithrombotic therapy in high risk pregnancy. [Hematol Oncol ClinNA](#).2000;14(5):1133-1149.
27. [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.
28. [Kutteh WH](#), [Triplett DA](#). Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. [Semin Reprod Med](#). 2006; 24(1):54-66.
29. [Legnani C](#), [Cosmi B](#), [Valdre L](#), [Boggian O](#), [Bernardi F](#), [Coccheri S](#), et al. Venous thromboembolism, oral contraceptives and high prothrombin levels. [J Thromb Haemost](#). 2003;1(1):112-7.
30. [Cosmi B](#), [Legnani C](#), [Bernardi F](#), [Coccheri S](#), [Palareti G](#). Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. [Arch Intern Med](#). 2003; 163(15):1778.
31. [Sofi F](#), [Marcucci R](#), [Giusti B](#), [Pratesi G](#), [Lari B](#), [Sestini I](#), et al. High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm. [Thromb Haemost](#). 2005; 94(5):1094-8.

32. Bauer KA. Inherited and acquired hypercoagulable states. In: Loscalzo J, Scafer AI, editors. *Thrombosis and haemorrhage*, 2nd ed. New York: Williams & Wilkins; 1998. p. 881-890.
33. Marder VJ, Matei DE. Hereditary and acquired thrombophilic syndromes. In: Colman RW, Hirsh J, Maeder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and thrombosis*. 4th ed. Los Angeles CA: Lippincott, Williams, Wilkins; 2001. p.1242-1257.
34. Vairaktaris E, Yapjakis C, Kessler P, Vylliotis A, Ries J, Wiltfang J, Vassiliou S, Derka S, Neukam FW. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and minor increase of risk for oral cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132(4):219-22.