



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

**ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA PRIMARIA, REVISIÓN DE
LA LITERATURA HACIA UNA APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA
BASADO EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA**

PRIMARY THROMBOEMBOLIC DISEASE, LITERATURE
REVIEW TOWARDS A THERAPEUTIC APPROACH BASED
ON SCIENTIFIC EVIDENCE

Andrea Leonor Wadnipar Gutierrez

Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

María Paula Meléndez Pedraza

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Laritz Johana Perez Ardila

Universidad de Santander, Colombia

Omar Arely Torres Chaparro

Universidad de Santander, Colombia

Luis Ernesto Acuña Mendez

Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

Sandra Marcela Villalobos Mendoza

Universidad de Santander, Colombia

Fabian Andres Acuña Cantillo

Fundación Universitaria Juan N Corpas, Colombia

Ricardo Andrés Angulo Medina

Universidad Industrial de Santander, Colombia

Maria Josse Osorio Corzo

Universidad de Santander, Colombia

Bleydis Loraine Peláez Lobo

Universidad simón bolívar, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.9792

Enfermedad Tromboembólica Primaria, Revisión de la Literatura Hacia una Aproximación Terapéutica Basado en la Evidencia Científica

Andrea Leonor Wadnipar Gutierrez¹
drandreawad@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9179-5045>
Universidad Cooperativa de Colombia
Sede Santa Marta
Colombia

María Paula Meléndez Pedraza
mmelendez189@unab.edu.co
<https://orcid.org/0009-0008-2824-8303>
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Laritz Johana Perez Ardila
Laritzap22@gmail.Com
<https://orcid.org/0009-0008-5908-8947>
Universidad de Santander
Colombia

Omar Arely Torres Chaparro
omartorresdc@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-4640-5992>
Universidad de Santander
Colombia

Luis Ernesto Acuña Mendez
drmendezluis@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-2685-2588>
Universidad Cooperativa de Colombia
Colombia

Sandra Marcela Villalobos Mendoza
sandramvm20@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-4912-4656>
Universidad de Santander
Colombia

Fabian Andres Acuña Cantillo
fabianacuna9203@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-5091-9285>
Fundación Universitaria Juan N Corpas
Colombia

Ricardo Andrés Angulo Medina
ricardoandresangulomedina@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-6931-7696>
Universidad Industrial de Santander
Colombia

Maria Josse Osorio Corzo
Mariajosorio119520@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-6935-4301>
Universidad de Santander
Colombia

Bleydis Loraine Peláez Lobo
Bleydis.pelaez@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-9617-9008>
Universidad simón bolívar
Colombia

RESUMEN

La hipercoagulabilidad o trombofilia es el aumento de la tendencia de la sangre a la trombosis. Una respuesta normal y saludable al sangrado para mantener la hemostasia involucra la formación de un coágulo estable, y el proceso se llama coagulación. La hipercoagulabilidad describe el estado patológico de coagulación exagerada o coagulación en ausencia de sangrado. La trombosis arterial, como en el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, es diferente de las trombosis venosas, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Esta actividad repasa la causa y presentación de la hipercoagulabilidad y destaca el papel del equipo interprofesional en su manejo.

Palabras clave: trombosis, anticoagulante, genética, epidemiología

¹ Autor principal
Correspondencia: drandreawad@gmail.com

Primary Thromboembolic Disease, Literature Review Towards a Therapeutic Approach Based on Scientific Evidence

ABSTRACT

Hypercoagulability or thrombophilia is the increased tendency of blood to thrombose. A normal and healthy response to bleeding for maintaining hemostasis involves the formation of a stable clot, and the process is called coagulation. Hypercoagulability describes the pathologic state of exaggerated coagulation or coagulation in the absence of bleeding. Arterial thrombosis, such as in myocardial infarction and stroke, is different from venous thromboses, such as deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). This activity reviews the cause and presentation of hypercoagulability and highlights the role of the interprofessional team in its management.

Keywords: thrombosis, anticoagulant, genetics, epidemiology

*Artículo recibido 28 diciembre 2023
Aceptado para publicación: 30 enero 2024*



INTRODUCCIÓN

La hipercoagulabilidad o trombofilia es el aumento de la tendencia de la sangre a la trombosis. Una respuesta normal y saludable al sangrado para mantener la hemostasia involucra la formación de un coágulo estable, y este proceso se llama coagulación. La hipercoagulabilidad describe el estado patológico de coagulación exagerada o coagulación en ausencia de sangrado. Diferentes componentes de la sangre interactúan para crear un trombo. La trombosis arterial, como en el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, es diferente de las trombosis venosas, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La fisiopatología y el tratamiento difieren para la trombosis arterial y venosa, pero los factores de riesgo se superponen. (1) (2) El tromboembolismo describe la migración de un trombo local a áreas distantes que conducen a la obstrucción luminal. Diferentes estados de hipercoagulabilidad y enfermedades trombofílicas provocan hipercoagulabilidad. Ya en 1906 Wasserman et al. describieron el síndrome antifosfolípido. En 1965 Egeberg et al., descubrieron la deficiencia de antitrombina III. (3) Durante la década de 1980 se introdujeron las deficiencias de proteína C (Griffin, 1981) y proteína S (Comp, 1984). Dahlbäck descubrió la resistencia a la proteína C activada en 1993, que comúnmente es causada por la mutación del factor V Leiden. (4) (5) (6)

MATERIALES Y MÉTODOS

Etiología

Los trastornos de hipercoagulabilidad son adquiridos o heredados. (7) Sin embargo, la trombosis real se produce debido a la interacción de factores genéticos y ambientales y sigue la hipótesis del éxito múltiple, (8) (9) (10) , lo que explica las diferencias interindividuales observadas en pacientes con mutaciones hereditarias. (11) Los factores genéticos ahora se pueden identificar en hasta el 30% de los pacientes con TEV y se atribuyen principalmente a la mutación del factor V Leiden y la protrombina G2021A. Estas dos trombofilias implican un riesgo trombótico débil. Otras trombofilias hereditarias son raras, como la deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S (alrededor del 1% en la población general), pero presentan un mayor riesgo de trombosis. Los factores adquiridos también influyen en la cascada de la coagulación e incluyen cirugía, embarazo, terapia de reemplazo hormonal, anticoncepción, malignidad, inflamación, infección y trombocitopenia inducida por heparina. (12) (11)

Epidemiología

El tromboembolismo venoso es el segundo trastorno cardiovascular más frecuente después del infarto de miocardio; es más frecuente que el ictus. Su incidencia oscila entre 1 y 5 por 1000 por año en la población general. (13) La incidencia depende de la edad con 1 por 100000 por año en niños y aumenta a 1 por 1000 por año en adultos y 1/100/año en ancianos. (14) Thomas informó la frecuencia de trombofilias con APS, resistencia a APC, factor VIII elevado como 25 a 28%; deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y mutación de protrombina como 5 a 10%. (8) Hasta el 4 % de los accidentes cerebrovasculares se deben a trastornos de hipercoagulabilidad.

Fisiopatología

La coagulación es una propiedad inherente del sistema hematológico y, en condiciones saludables, el equilibrio entre los factores procoagulantes y antitrombóticos mantiene el flujo sanguíneo normal. Un estado de hipercoagulabilidad y el tromboembolismo subsiguiente son el resultado de una hiperactividad de los factores procoagulantes o una deficiencia de anticoagulantes. La interacción de los factores es complicada: los activadores e inhibidores de la coagulación y su producción y degradación (cuantitativa) y sus propiedades funcionales (cualitativas) influyen en la trombosis. La tríada de hipercoagulabilidad, estasis vascular y traumatismo vascular descrita por Virchow en 1856 aún se mantiene y sigue siendo el presagio de la trombosis vascular. (15) (16) (17) La trombosis arterial resulta de la ruptura de la placa aterosclerótica alrededor de la cual se forma un trombo blanco rico en plaquetas. La estasis detrás de las válvulas venosas contribuye a la trombosis venosa y al trombo rojo. Las mutaciones influyen en la coagulación dependiendo de si están presentes en genotipo heterocigoto u homocigoto. (18)

Algunos trastornos de la coagulación incluyen los siguientes:

Deficiencia de antitrombina III (ATIII) . La antitrombina III se une a la heparina en las células endoteliales y forma un complejo con la trombina (complejo trombina-antitrombina (TAT)), lo que inhibe la coagulación. La prevalencia puede ser de 1 en 500 en la población general. Su deficiencia puede presentarse como trombosis en edades tempranas (menos de 50 años) y conlleva el mayor riesgo de eventos tromboticos entre las trombofilias hereditarias. La antitrombina se sintetiza en el hígado pero no depende de la vitamina K. La deficiencia de ATIII puede ocurrir como consecuencia de una síntesis

reducida (daño hepático) o un aumento de la pérdida (síndrome nefrótico, enteropatía, DIC, sepsis, quemaduras, traumatismos, microangiopatía y cirugía de derivación cardiopulmonar). (19) Los defectos cualitativos de ATIII (deficiencia de tipo II) describen mutaciones que afectan el sitio de unión a heparina (HBS), el sitio reactivo (RS) o dan como resultado efectos pleiotrópicos (PE). La deficiencia homocigota de ATIII es incompatible con la vida a menos que afecte el sitio de unión a la heparina. (11) (20) Por lo general, estos pacientes se presentan con trombosis venosa y menos probablemente con trombosis arterial.

La deficiencia de proteína C puede presentarse como trombosis en adolescentes. La deficiencia de proteínas C y S puede ser hereditaria, pero también es inducible por disfunción hepática, antagonistas de la vitamina K, insuficiencia renal, CID y trombosis activa. La proteína S aumenta el efecto de la proteína C activada. La deficiencia de proteína S se puede clasificar como tipo I (cantidad reducida de proteína S), tipo II (baja actividad de APC) y tipo III (proteína S libre baja debido a una mayor unión al complemento). factor C4b). La interacción de la proteína S con C4, que es un reactivo de fase activa, ejemplifica la relación de coagulación, inflamación y autoinmunidad. (19) La vida media de la proteína C es más corta que la vida media de otros factores de coagulación dependientes de la vitamina K, de ahí el riesgo de un aumento de la coagulación con el inicio de antagonistas de la vitamina K y la necesidad de puente con heparina parenteral (necrosis cutánea inducida por warfarina) . (11) (20)

La proteína C interactúa con la trombomodulina para convertirse en proteína C activada (APC) . APC tiene propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y citoprotectoras y se ha propuesto para el tratamiento de la sepsis. La cascada de señales que conduce a APC puede distorsionarse a través de muchos mecanismos adquiridos o heredados que conducen a la resistencia a APC. La proteína C activada inactiva los factores de coagulación V y VIII. La mutación del factor V Leiden es una causa común de resistencia a APC y la trombofilia genética más frecuente. (19) También se sospecha que la mutación FV Leiden aumenta el riesgo de trombosis arterial. (11) Otras mutaciones de FV incluyen factor V Cambridge y factor V Hong Kong. (12) (20) El factor de riesgo genético más común para la trombofilia es la mutación del Factor V Leiden. Aumenta el riesgo de trombosis al aumentar la producción de trombina.

La protrombina es el precursor de la trombina, que es el factor II. La mutación de protrombina G20210A es el segundo factor de riesgo hereditario más común de trombosis y conduce a mayores niveles de protrombina, lo que demuestra un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales y venosos. (12) (11) (20) Se debe a una mutación puntual única. Se ve comúnmente en los caucásicos.

La hiperhomocisteinemia se asocia con aterosclerosis prematura y trombosis y es causada por defectos de la vía metabólica de la metionina. Las deficiencias de cofactores de esta vía, como la vitamina B6, B12 y el folato, o los defectos de enzimas como la cistationina beta-sintasa (CBS) o la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), disminuyen la eficiencia del metabolismo de la homocisteína. Además, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo y fármacos como el metotrexato, la fenitoína y la carbamazepina aumentan los niveles de homocisteína. Por otro lado, no se ha demostrado que la reducción de los niveles de homocisteína reduzca el riesgo trombótico. (19) (12) (8) (11) (20) (21)

El factor VIII (FVIII) elevado aumenta el riesgo de trombosis. Los afroamericanos parecen tener niveles más altos, mientras que las personas con el grupo sanguíneo O tienden a tener niveles más bajos de FVIII. Los altos niveles de este factor también se correlacionan con las reacciones de fase aguda, el uso de estrógenos, el embarazo y después del ejercicio aeróbico. (19) Un nivel alto de FVIII puede causar resistencia a APC no debida a una mutación de FV. (11) Por el contrario, los niveles bajos de FVIII se correlacionan con sangrado en pacientes con hemofilia A.

La disfibrinólisis incluye deficiencia de plasminógeno, disfibrinogenemia, deficiencia del activador tisular del plasminógeno (tPA), aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y deficiencia del factor XII, que está involucrado en la generación de plasmina. La deficiencia de plasminógeno clínicamente parece similar a la deficiencia de proteína c con trombosis durante la adolescencia. El aumento de PAI y la deficiencia de tPA se asocian con diabetes mellitus, (22) síndrome inflamatorio intestinal y aterosclerosis coronaria. (8) En pacientes con cambios estructurales o funcionales al fibrinógeno (disfibrinogenemia) puede ocurrir trombosis o sangrado. (11)

El síndrome de plaquetas pegajosas es una enfermedad autosómica dominante en la que las plaquetas que entran en contacto con la epinefrina o el difosfato de adenosina (ADP) reaccionan para inducir hipercoagulabilidad. (8)

La trombofilia adquirida más común es el síndrome antifosfolípido (APS) en el que los anticuerpos se dirigen contra los constituyentes naturales de las membranas celulares, los fosfolípidos. Estos anticuerpos antifosfolípidos (APLA) ocurren en 3 a 5% de la población y pueden causar trombosis arterial o venosa y pérdida fetal. Los APLA que se están analizando incluyen anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-beta-2-glucoproteína. El anticoagulante lúpico conduce a la prolongación de la coagulación (aPTT) in vitro pero a la trombosis in vivo. (19) Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden ocurrir como consecuencia de otras enfermedades (enfermedad del colágeno vascular o infecciones) o drogas (fenitoína y cocaína, entre otras). (8) El evento trombótico más común es la trombosis venosa profunda. Cualquier paciente con accidente cerebrovascular y trastorno reumatológico debe someterse a pruebas de detección del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

La neoplasia maligna es la segunda hipercoagulabilidad adquirida más común y conduce a un estado protrombótico a través de la producción de factores procoagulantes (factor tisular y procoagulante del cáncer) y la interacción de las células tumorales con la sangre y el endotelio vascular. La estasis por compresión tumoral, paraproteinemia y liberación de citocinas plantean un riesgo adicional. (23) En el 85 % de los pacientes con cáncer, el procoagulante del cáncer (PC) está elevado. Esta enzima activa el factor X causando hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer. (23) La policitemia vera presenta un riesgo trombótico además de la hiperviscosidad. (20) La tromboflebitis migratoria como consecuencia de una neoplasia maligna visceral se conoce como síndrome de Trousseau. La interacción de la malignidad y la coagulación es de interés ya que no solo la malignidad favorece la trombosis, sino que el sistema hemostático influye en la angiogénesis que favorece el crecimiento y la diseminación del tumor. Dirigirse al sistema hemostático podría ofrecer opciones de tratamiento para la terapia contra el cáncer. (24) (25) (26)

El desencadenante de la vía de coagulación extrínseca es el factor tisular (TF) que activa el factor de coagulación VII. El factor tisular no se expresa en condiciones fisiológicas por las células endoteliales, sino que se produce continuamente por las células subendoteliales (activación de la coagulación en caso de daño vascular) y malignas (asociación de malignidad y eventos trombóticos). El TF es naturalmente contrarrestado por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). (27)

Los injertos de derivación arterial fallan prematuramente en fumadores. Fumar tabaco contiene varias toxinas. La nicotina produce daño en las células endoteliales. Se reduce la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA) y del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). El monóxido de carbono aumenta la permeabilidad del endotelio a los lípidos, lo que conduce a la formación de ateroma. (20)

En general, el ejercicio mejora el perfil de riesgo cardiovascular, pero las observaciones de muerte cardíaca súbita en algunos individuos llevaron a los investigadores a buscar las causas. El ejercicio influye en la coagulación, la fibrinólisis y la agregación plaquetaria. (28) Por lo general, esto se mantiene en equilibrio, pero en algunas personas, el período inmediatamente posterior al ejercicio se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad con un aumento del factor ocho (activación de la vía intrínseca) y activación plaquetaria. (29) (30) Las personas mayores tienen más factores de riesgo cardiovascular y están menos entrenadas. Por lo tanto, son propensos a sufrir los efectos adversos del estado de hipercoagulabilidad temporal que sigue al ejercicio. (31) En el estudio de Tromso, el ejercicio regular de intensidad moderada no tuvo un impacto significativo en el riesgo de trombosis. (32) (33) El inicio de la trombosis arterial (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) sigue un patrón circadiano siendo más frecuente durante las primeras horas de la mañana. (34) Este patrón podría explicarse por la variación en la presión arterial y la activación plaquetaria. (35) (36) También se informaron cambios circadianos en la reología de la sangre y los factores de coagulación durante el día, y es posible que se vean afectados por el patrón dietético. (37) (38) (39)

Las hormonas endógenas y exógenas influyen en la coagulación. La anticoncepción oral y la terapia de reemplazo hormonal son un factor de riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares. (20) La terapia con testosterona puede influir en el riesgo trombótico mediante el aumento de la presión arterial, la hemoglobina, el colesterol LDL, la hiperviscosidad y la agregación plaquetaria. (40) (41)

Mediante el aumento de procoagulantes (diversos factores de la coagulación y el número de plaquetas) y la disminución de anticoagulantes (PAI) además de la estasis provocada por la compresión del útero grávido, el embarazo presenta un tiempo de hipercoagulabilidad que se extiende a los 2 meses del puerperio. (20) Esto estuvo bajo evaluación en el estudio MEGA y la HBPM se está probando para prevenir el aborto espontáneo en mujeres embarazadas con trombofilias hereditarias en el estudio

ALIFE. (42) (43) La asociación de complicaciones del embarazo y trombofilia está sujeta a investigaciones en curso. (44)

La heparina es un anticoagulante de uso común. En determinadas circunstancias, la trombosis arterial y venosa concomitante con la trombocitopenia resulta paradójicamente de la administración prolongada de heparina, lo que se denomina trombocitopenia inducida por heparina (TIH) . En HIT tipo I, las plaquetas muestran una débil reducción de plaquetas y tienen pocas consecuencias clínicas. Esto contrasta con la fuerte reducción de trombocitos y las graves secuelas de HIT tipo II. El cambio conformacional de la heparina después de la unión de la heparina al factor plaquetario 4 desencadena la producción de anticuerpos contra la heparina. Posteriormente, los monocitos se activan y atacan el endotelio vascular dando lugar a eventos trombóticos. (20)

Existe una interacción entre la inflamación y el sistema de coagulación. La inflamación desencadena un estado de hipercoagulabilidad. (45) La endotoxina activa el sistema del complemento y provoca trombocitopenia e hipercoagulabilidad. (46) La relación entre la inflamación y la coagulación puede observarse clínicamente en pacientes con púrpura, vasculitis y tromboembolismo séptico. (47) (48) La coagulación ayuda a limitar la expansión de la infección, y algunas bacterias usan propiedades fibrinolíticas para oponerse a esta respuesta. Las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombocitopénica inmune, la poliarteritis nodosa, la polimiositis, la dermatomiositis, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de Behcet aumentan el riesgo de eventos trombóticos.(49) (50) (51) El virus de la citomegalia (CMV) tiene correlaciones con la aterogénesis a través de un cambio en el metabolismo de los lípidos celulares y la adherencia de los leucocitos. (52)

El trauma es otro estado hipercoagulable adquirido. El desequilibrio procoagulante es más pronunciado durante las primeras 24 horas posteriores a la lesión y en las mujeres. La aparición del síndrome de dificultad respiratoria y la falla multiorgánica después de un traumatismo se ha asociado con un factor tisular elevado. (53)

Otras condiciones asociadas con un estado hipercoagulable incluyen trastornos mieloproliferativos, mieloma múltiple, (54) hemoglobinuria paroxística nocturna, insuficiencia cardíaca. (55) El endotelio del apéndice de la aurícula izquierda mostró una mayor expresión del factor tisular y del inhibidor del

activador del plasminógeno en comparación con el apéndice de la aurícula derecha. Esta propiedad protrombótica inherente de la OAI, además de las alteraciones del flujo de la fibrilación auricular, conduce a eventos tromboembólicos. (56)

Historia y Examen Físico

Un historial detallado es fundamental para diferenciar entre tromboembolismo provocado y no provocado y debe incluir datos demográficos, antecedentes familiares, evaluación de factores de riesgo, descripción de síntomas y seguido de un examen físico estándar. En hasta el 70% de los pacientes que padecen TEV, está presente un factor provocador. Uno de cada tres pacientes informa antecedentes familiares positivos. (11) La trombosis a edad temprana se define como eventos trombóticos que ocurren en personas menores de 40 o 50 años. La trombosis en sitios inusuales incluye venas cerebrales, yugulares (es decir, síndrome de Lemierre), esplácnicas (57) y portales (es decir, Budd-Chiari (58)) y de las extremidades superiores. (59) (60) (61) Con base en la historia clínica y el examen físico, la puntuación de Wells guía el estudio de diagnóstico en la tromboembolia venosa (TEV) por primera vez.

Evaluación

Para diagnosticar los síndromes de hipercoagulabilidad, debe considerarse la combinación de pruebas de detección, pruebas de confirmación y factores de riesgo. (19) La prueba de detección de trombofilia incluye ensayos funcionales para la deficiencia de antitrombina III, proteína c y s, PCR para mutación del factor V Leiden y mutación de protrombina G2021A, pruebas de anticuerpos antifosfolípidos y nivel de homocisteína. (12) Las investigaciones de laboratorio adicionales incluyen un panel de coagulación de rutina, dímero D, (62) y CBC.

Moll et al. sugiera el enfoque de las "4P", que consiste en la selección del paciente, el asesoramiento previo a la prueba, la interpretación adecuada de las pruebas de laboratorio y la provisión de educación y asesoramiento. Además, crearon un triángulo de riesgo de recurrencia para decidir, en función de la evaluación del riesgo, cuánto tiempo llevaría lograr la anticoagulación. No todos los pacientes requieren pruebas de trombofilia. No es aconsejable realizar la prueba durante el evento trombótico agudo (más bien programar un seguimiento de 3 meses) mientras esté en anticoagulación y pacientes con tromboembolismo provocado. (63) (64) En los casos de tromboembolismo no provocado, las pautas difieren y algunos sugieren comenzar con la anticoagulación para equilibrar los riesgos y los beneficios

sin pruebas específicas de trombofilia. Las pruebas pueden ser útiles para excluir la trombofilia y detener la anticoagulación. Las pruebas para guiar la prevención primaria en familiares de pacientes con TEV asintomáticos no son útiles. Sin embargo, la anticoagulación como prevención primaria durante la exposición a factores provocadores merece consideración. Las pruebas deben realizarse en dos etapas o 3 meses después de finalizar la anticoagulación. (65) (66) Las pautas de prueba difieren entre las sociedades médicas. (67) (68) Algunos autores proponen la prueba de trombofilia en pacientes con TEV no provocada o recurrente, TEV en pacientes jóvenes (menores de 40 años), en pacientes con antecedentes familiares importantes, trombosis en sitios inusuales (cerebral, mesentérico, hepático, renal), púrpura fulminante neonatal, necrosis cutánea inducida por warfarina y pérdida fetal. (19) (11) (20)

En pacientes con antecedentes que susciten la sospecha de APS (mujeres, jóvenes, TEV recurrente o pérdida fetal), el PTT inexplicable puede impulsar la investigación de APS, que son pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para anticuerpos antifosfolípidos, el veneno de víbora de Russell diluido. (dRVVT) y PTT-LA. (12) Los criterios de Sapporo combinan criterios clínicos y de laboratorio para diagnosticar SAF.

Dado que la TVP y la EP ocurren en hasta el 20 % de los pacientes con cáncer no detectado y TEV inexplicable en pacientes de edad avanzada, se debe realizar un estudio diagnóstico de malignidad. La detección del cáncer incluye exámenes de rutina (antecedentes y examen físico, ESR, CBC, pruebas de función hepática y renal, análisis de orina y CXR) o investigaciones extendidas (marcadores tumorales, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, mamografía en mujeres mayores de 40 años). de edad y ultrasonido de próstata en hombres mayores de 50 años, endoscopia baja, Papanicolaou y prueba de sangre oculta en heces). (8) (23)

Hasta el 4% de los accidentes cerebrovasculares se deben a trastornos de la coagulación. La incidencia de accidentes cerebrovasculares en adultos jóvenes está aumentando gradualmente. En pacientes con síndromes de hipercoagulabilidad, existe un mayor riesgo de trombosis venosa que de accidente cerebrovascular isquémico. En algunos casos, la trombosis venosa también puede dar lugar a accidentes cerebrovasculares arteriales por embolia paradójica, comúnmente a través del foramen oval permeable. Por lo tanto, los adultos jóvenes con accidente cerebrovascular y derivación de derecha a izquierda

deben ser examinados para detectar trombosis venosa, como trombosis venosa profunda, mediante ecografía de las extremidades inferiores. El síndrome de homocistinuria y anticuerpos antifosfolípidos asociado con accidentes cerebrovasculares arteriales. El accidente cerebrovascular es el evento arterial más común secundario al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Cualquier paciente con accidente cerebrovascular menor de 45 años debe ser examinado para detectar el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Tratamiento / Manejo

La sustitución de factores de coagulación puede lograr un tratamiento causal. La ATIII puede ser sustituida en casos de deficiencia hereditaria (profilaxis y tratamiento de trombosis en curso) o adquirida (aumento del consumo en CID y sepsis). El plasma fresco congelado (PFC) contiene el equilibrio natural de factores procoagulantes y anticoagulantes.

La decisión del tratamiento antitrombótico debe basarse en un análisis de riesgo-beneficio. (69) Las herramientas para evaluar el riesgo individual de trombosis incluyen diferentes puntajes, como HERDOO, VIENNA y DASH, y es necesario considerar el diferente potencial trombótico de las trombofilias (trombofilias fuertes versus débiles). (70) (65) Por otro lado, el riesgo de sangrado se puede evaluar a través de las puntuaciones HAS-BLED, RIETE, OBRI, KUIJER, ACCP, HEMORR2HAGES y ORBIT. La puntuación HAS-BLED funcionó mejor para predecir el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular y se recomienda en las guías. (71) La duración del tratamiento tras la TEV se divide en tres fases: aguda (unos días después del evento), intermedia (anticoagulación a corto plazo durante tres meses) y crónica (anticoagulación a largo plazo durante más de 3 meses). (72) Factores como el sexo masculino, la edad, la trombosis venosa profunda proximal en comparación con la distal, que tiene una mayor carga trombótica, un aumento del dímero D y un TEV no provocado implican una tasa de recurrencia más alta y pueden desencadenar una coagulación prolongada. (73) Las herramientas de estratificación del riesgo para la estimación de la recurrencia del TEV en el cáncer incluyen las puntuaciones COMPASS-CAT, Ottawa (Louzada) y Khorana. (74) (75) (76) (77)

Hay diferentes anticoagulantes y antiplaquetarios disponibles para prevenir la TEV recurrente. (78) Incluyen antagonistas de la vitamina K (AVK), aspirina (según la evaluación de los ensayos

WARFASA y ASPIRE), rivaroxabán (ensayo EINSTEIN), dabigatrán (ensayos RE-MEDY y RESONATE) y apixabán (ensayo AMPLIFY). Las consideraciones adicionales son prudentes con respecto a las poblaciones especiales. El ensayo CLOT evaluó la heparina de bajo peso molecular frente a la warfarina en pacientes con cáncer. La heparina no mostró teratogenicidad y está aprobada por la FDA durante el embarazo y el puerperio. (20) (79) La prevención de eventos trombóticos incluye medias de compresión y movilidad. La rosuvastatina previene la aparición de TEV. (80)

CONCLUSIÓN

Para la investigación de pacientes que sufren eventos trombóticos, es esencial diferenciar la trombosis provocada y no provocada a través de la historia y el examen físico. Los eventos trombóticos son observables bajo diversas condiciones. Por lo tanto, es fundamental un diagnóstico diferencial amplio que incluya las entidades más frecuentes (inmovilización, viajes) y menos frecuentes, como la enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, miocardiopatía, prolapso de la válvula mitral, válvulas protésicas), endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) y causas hematológicas como coagulopatía intravascular diseminada (DIC) y trombocitopenia inducida por heparina (HIT). (81) (82) Las ayudas para la toma de decisiones clínicas, como la puntuación HIT, pueden ayudar a evaluar la probabilidad previa a la prueba y guiar el trabajo de diagnóstico.

La trombofilia debe ser un diagnóstico diferencial para eventos vaso-occlusivos. La trombosis arterial como la osteonecrosis, (83) el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio pueden estar relacionados con la trombofilia. (84) (85) (86) (87) Celik et al. investigó una población de pacientes jóvenes que sufrían de infarto de miocardio. Concluyeron que los factores de riesgo cardiovascular establecidos, pero no las trombofilias, contribuyeron al infarto de miocardio en pacientes jóvenes. (88) Otros estudios sugieren incluir la trombofilia en el diagnóstico diferencial del infarto de miocardio con arterias coronarias no oclusivas (MINOCA). (89) (90) Las trombofilias también pueden estar asociadas con accidentes cerebrovasculares en personas jóvenes por tromboembolismo venoso a través de un foramen oval permeable. (91)

Complicaciones

La trombosis venosa profunda tiene dos complicaciones principales: la embolia pulmonar, que es aguda y potencialmente mortal, y el síndrome posttrombótico (PTS) con ulceración venosa crónica (UCV).

(92) En un estudio, más del 40 % de los pacientes con UVC tenían al menos una trombofilia, pero la asociación entre la trombofilia y la trombosis micro y macrovascular que conduce a SPT y UVC aún no está clara. (93). Las dos complicaciones principales son la trombosis recurrente o el sangrado como efecto secundario del tratamiento. Para evitar estos riesgos individuales, es necesaria la evaluación y la terapia. Los eventos micro y macrotrombóticos en el embarazo no solo pueden causar la muerte materna, sino también la restricción del crecimiento fetal, la pérdida del embarazo, la preeclampsia y el desprendimiento de la placenta. (79).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? Clin Epidemiol. 2009 Aug 09;1:1-6.
2. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 2011 Apr;9(2):120-38.
3. EGEBERG O. INHERITED ANTITHROMBIN DEFICIENCY CAUSING THROMBOPHILIA. Thromb Diath Haemorrh. 1965 Jun 15;13:516-30.
4. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest. 1981 Nov;68(5):1370-3.
5. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med. 1984 Dec 13;311(24):1525-8.
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Feb 01;90(3):1004-8.
7. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thromb J. 2006 Sep 12;4:15.
8. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. Arch Intern Med. 2001 Nov 12;161(20):2433-9.
9. Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. Haematologica. 1999 Jan;84(1):59-70.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet. 1999 Apr 03;353(9159):1167-73.

11. März W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z Kardiol.* 2000 Jul;89(7):575-86.
12. Mazza JJ. Hypercoagulability and venous thromboembolism: a review. *WMJ.* 2004;103(2):41-9.
13. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):1-6.
14. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Jun;17(3):397-411.
15. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010 Dec;8(3-4):168-72.
16. Byrnes JR, Wolberg AS. New findings on venous thrombogenesis. *Hamostaseologie.* 2017 Jan 31;37(1):25-35.
17. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009 Sep;23(5):225-9.
18. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):275-85.
18. Nakashima MO, Rogers HJ. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014 Jun;49(2):85-94.
19. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg.* 2005 Mar-Apr;39(2):123-33.
20. Saadah MA, Thakre MC, Saadah LM, Nazzal ME. Homocystinemia and stroke in vegetarians. *Neurosciences (Riyadh).* 2006 Apr;11(2):107-11.
21. Aras R, Sowers JR, Arora R. The proinflammatory and hypercoagulable state of diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med.* 2005 Spring;6(2):84-97.
22. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002 Nov-Dec;4(6):465-73.
23. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003 Dec;1(12):2463-5.

24. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*. 1983 Jul;62(1):14-31.
25. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci Rep*. 2013 Sep 04;33(5)
26. Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006 Feb 07;113(5):722-31.
27. Posthuma JJ, van der Meijden PE, Ten Cate H, Spronk HM. Short- and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. *Blood Rev*. 2015 May;29(3):171-8.
28. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, Nagasawa H, Fujimaki M, Fukutake K, Katsumura T, Ishii T, Iwane H. Influences of strenuous exercise (triathlon) on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res*. 1990 Feb 01;57(3):465-71.
29. Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med*. 2003;37(5):433-5.
30. Röcker L, Drygas WK, Heyduck B. Blood platelet activation and increase in thrombin activity following a marathon race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986;55(4):374-80. (PubMed)
31. Rinde LB, Lind C, Småbrekke B, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Løchen ML, Hald EM, Vik A, Braekkan SK, Hansen JB. Impact of incident myocardial infarction on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1183-91.
32. Borch KH, Hansen-Krone I, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Physical activity and risk of venous thromboembolism. The Tromsø study. *Haematologica*. 2010 Dec;95(12):2088-94.
33. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart AC, Aber VR, Maseri A, Kluft C. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol*. 1988 Sep 15;62(9):635-7.
34. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998 May;29(5):992-6.
35. Jafri SM, VanRollins M, Ozawa T, Mammen EF, Goldberg AD, Goldstein S. Circadian variation in platelet function in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 1992 Apr 01;69(9):951-4.

36. Kimura T, Inamizu T, Sekikawa K, Kakehashi M, Onari K. Determinants of the daily rhythm of blood fluidity. *J Circadian Rhythms*. 2009 Jun 26;7:7.
37. Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F, Colognesi I, Frigato E, Foà A, Bernardi F. Daily and circadian rhythms of tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Mar;25(3):646-9.
38. Miller GJ. Effects of diet composition on coagulation pathways. *Am J Clin Nutr*. 1998 Mar;67(3 Suppl):542S-545S.
39. Freedman J, Glueck CJ, Prince M, Riaz R, Wang P. Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res*. 2015 May;165(5):537-48.
40. Glueck CJ, Richardson-Royer C, Schultz R, Burger T, Bowe D, Padda J, Wang P. Testosterone therapy, thrombophilia-hypofibrinolysis, and hospitalization for deep venous thrombosis-pulmonary embolus: an exploratory, hypothesis-generating study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Apr;20(3):244-9.
41. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):632-7.
42. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, David M, DeSancho MT, van der Heijden OW, Hoek A, Hutten BA, Jochmans K, Koks CA, Kuchenbecker WK, Mol BW, Torrance HL, Scheepers HC, Stephenson MD, Verhoeve HR, Visser J, de Vries JJ, Goddijn M, Middeldorp S. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia--study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 May 07;16:208.
43. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:276-82.
44. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2367-74.

45. Kane MA, May JE, Frank MM. Interactions of the classical and alternate complement pathway with endotoxin lipopolysaccharide. Effect on platelets and blood coagulation. *J Clin Invest.* 1973 Feb;52(2):370-6.
46. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, Della Bella C, Grassi A, Becatti M, Fiorillo C, Emmi L, Vaglio A, Prisco D. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J.* 2015;13:15.
47. Tomasson G, Monach PA, Merkel PA. Thromboembolic disease in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Jan;21(1):41-6.
48. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171-83.
49. Kravitz MS, Shoenfeld Y. Thrombocytopenic conditions-autoimmunity and hypercoagulability: commonalities and differences in ITP, TTP, HIT, and APS. *Am J Hematol.* 2005 Nov;80(3):232-42.
50. Tamaki H, Khasnis A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vasc Med.* 2015 Aug;20(4):369-76.
51. Nieto FJ, Sorlie P, Comstock GW, Wu K, Adam E, Melnick JL, Szklo M. Cytomegalovirus infection, lipoprotein(a), and hypercoagulability: an atherogenic link? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Sep;17(9):1780-5.
52. Schreiber MA, Differding J, Thorborg P, Mayberry JC, Mullins RJ. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma.* 2005 Mar;58(3):475-80; discussion 480-1. (PubMed)
53. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:437-44.
54. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Apr;33(5):1424-6.
55. Breitenstein A, Glanzmann M, Falk V, Maisano F, Stämpfli SF, Holy EW, Finlay M, Ling LH, Schilling RJ, Lüscher TF, Steffel J, Camici GG. Increased prothrombotic profile in the left atrial appendage of atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 15;185:250-5.

56. Smalberg JH, Kruip MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Mar;31(3):485-93.
57. Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology.* 2001 Oct;34(4 Pt 1):666-70.
58. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol.* 2002 Jun;70(2):126-32.
59. Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Sep;33(6):582-7.
60. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med.* 2017 Dec;22(6):529-540.
61. Di Micco P, D'Uva M, Strina I, Mollo A, Amato V, Niglio A, De Placido G. The role of d-dimer as first marker of thrombophilia in women affected by sterility: implications in pathophysiology and diagnosis of thrombophilia induced sterility. *J Transl Med.* 2004 Nov 09;2(1):38.
62. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Apr;39(3):367-78.
63. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:150-5.
64. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154-64.
65. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):410-1.
66. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.
67. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):412-3.
68. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):664-7.
69. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood.* 2009 May 21;113(21):5038-9.

70. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 28;60(9):861-7.
71. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:451-9.
72. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med*. 2001 May;110(7):515-9.
73. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res*. 2016 Apr;140 Suppl 1:S93-8.
74. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:471-7.
75. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1042-8.
76. Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, Larsen AK, Elalamy I, COMPASS-CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1222-1231.
77. Barnes GD, Kanthi Y, Froehlich JB. Venous thromboembolism: Predicting recurrence and the need for extended anticoagulation. *Vasc Med*. 2015 Apr;20(2):143-52.
78. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jul;12(4):433-41.
79. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1851-61.

80. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Nov 25;118(22):2286-97.
81. Kitchens CS. Concept of hypercoagulability: a review of its development, clinical application, and recent progress. *Semin Thromb Hemost*. 1985 Jul;11(3):293-315.
82. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 May;466(5):1034-40.
83. Siegerink B, Maino A, Algra A, Rosendaal FR. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1568-75.
84. Ng KW, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011 Feb 08;2011:670138.
85. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001 Aug;32(8):1793-9.
86. Maor E, Fefer P, Varon D, Rosenberg N, Levi N, Hod H, Matetzky S. Thrombophilic state in young patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 May;39(4):474-80.
87. Celik M, Altintas A, Celik Y, Karabulut A, Ayyildiz O. Thrombophilia in young patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2008 Jan;29(1):48-54.
88. Hubert A, Guéret P, Leurent G, Martins RP, Auffret V, Bedossa M. Myocardial infarction and thrombophilia: Do not miss the right diagnosis! *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jan;37(1):89.e1-89.e4.
89. Segev A, Ellis MH, Segev F, Friedman Z, Reshef T, Sparkes JD, Tetro J, Pauzner H, David D. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *Int J Cardiol*. 2005 Feb 28;98(3):421-4.
90. Offelli P, Zanchetta M, Pedon L, Marzot F, Cucchini U, Pegoraro C, Iliceto S, Pengo V. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):906-7.
91. Rabinovich A, Kahn SR. Association between Thrombophilia and the Post-Thrombotic Syndrome. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:643036.

92. Mackenzie RK, Ludlam CA, Ruckley CV, Allan PL, Burns P, Bradbury AW. The prevalence of thrombophilia in patients with chronic venous leg ulceration. *J Vasc Surg.* 2002 Apr;35(4):7