

Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos

Eliana Srur A¹, Cecilia Vargas R¹, Sergio Salas F¹,
Juan Andrés Parra G¹, Víctor Bianchi S¹, Diego Mezzano A²,
Blanca Muñoz V^{2a}, Marcela Vásquez L^{1b}, Edith Pacheco A^{1c}.

Primary thrombophilia. Report of 93 cases and 12 asymptomatic relatives

Background: Thrombophilia is defined as an altered hemostasis that predisposes to thrombosis. It can be primary when there is a family clustering of the disease or secondary, when it is associated to an acquired risk factor. **Aim:** To report clinical features in a series of patients with primary thrombophilia. **Material and methods:** Review of clinical records of patients with thrombotic episodes that lead to the suspicions of primary thrombophilia. Analysis of asymptomatic adult close relatives of these patients. **Results:** We report 93 subjects (56 females, age range 14-77 years) with repeated episodes of thrombosis and a family history of thrombosis and 12 asymptomatic close relatives. Seventy one percent had the first thrombotic episode before the age of 40 years, 62% had more than one thrombotic episode and 37% had a family history of thrombosis. Twenty four percent had protein C deficiency, 24% had antithrombin III deficiency, 18% had resistance to activated C protein by factor V Leiden, 10% had protein S deficiency, and 10% had the G20210 mutation of prothrombin gene. Among acquired defects studied simultaneously, 30% had lupus anticoagulant and 11% had hyperhomocysteinemia. Twenty four percent of cases had more than one thrombophilic risk factor. Among asymptomatic relatives, five had factor V Leiden, four had protein C deficiency and three had the G20210 mutation of prothrombin gene. **Conclusions:** Thrombophilia must be suspected in young subjects with thrombotic episodes and a family history. The type of coagulation defect will determine prognosis, and the type of treatment (Rev Méd Chile 2004; 132: 1466-73).

(Key Words: Antithrombin III deficiency; Factor V Leiden; Thrombophilia)

Recibido el 18 de diciembre, 2003. Aceptado en versión corregida el 22 de septiembre, 2004.

¹Laboratorio Vascular, Instituto de Enfermedades Circulatorias (IEC), Santiago de Chile, ²Departamento de Hematología-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aTecnólogo Médico. ^bEnfermera Universitaria. ^cTécnico Paramédico.

Frente al diagnóstico de una trombosis venosa profunda es fundamental detectar la causa y los factores predisponentes de la misma, para evitar una recidiva.

Estudios internacionales sugieren que las trombosis venosas profundas en las cuales no se encuentra un factor desencadenante evidente, serían originados por una trombofilia, en una proporción variable entre distintas poblaciones¹⁻³, especialmente si se trata de menores de 45 años y con episodios trombóticos a repetición o en sitios inusuales.

Correspondencia a: Eliana Srur. Instituto de Enfermedades Circulatorias. Miguel Claro 988, Santiago de Chile. Fono-Fax: (56-2) 2649487. E-mail esrur@terra.cl

Hablamos de trombofilia cuando existe una alteración en el sistema de la hemostasia, que predispone a la trombosis, siendo primaria cuando se repite a nivel familiar (hereditaria)⁴ o secundaria, cuando se asocia a un factor adquirido de riesgo, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a otra enfermedad de base⁵⁻⁸.

Hasta la fecha se han reconocido como las principales causas de trombofilia hereditaria a las siguientes alteraciones: deficiencias de antitrombina III, de proteína C y S, resistencia a la proteína C activada con o sin factor V Leiden, mutación G20210 A del gen de la protrombina e hiperhomocisteinemia^{3,8-12}. La resistencia a la proteína C activada puede presentarse en condiciones adquiridas igual que la hiperhomocisteinemia. Un factor adquirido que habitualmente se explora en el estudio de laboratorio, junto a los anteriores, es la presencia de anticoagulante lúpico con o sin anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas).

Las causas mencionadas corresponden aproximadamente a 40%-60% de las causas de trombofilia³. Varias de ellas han sido reconocidas sólo en los últimos años, por lo que se presume que nuevos factores hereditarios de riesgo se sumarán en el futuro¹³.

Detectar la predisposición que presentan estos pacientes permite adecuar el tratamiento del episodio trombotico y prevenir los episodios a repetición, disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas invalidantes e incluso eventual mortalidad^{14,15}.

En nuestro país no existen estudios de prevalencia de trombofilia hereditaria y tampoco conocemos la frecuencia relativa de cada uno de estos cuadros en relación a estadísticas de otros países.

Al evaluar en conjunto nuestros pacientes del Instituto de Enfermedades Circulatorias (IEC), nos llamó la atención el alto número de pacientes trombofílicos diagnosticados y tratados en nuestro centro o derivados a él, lo que nos motivó a realizar este estudio, considerando uniformidad de criterios entre cirujanos vasculares y angiólogos, el acceso a laboratorio vascular del mismo centro, con posibilidad de seguimiento y la realización de los exámenes siempre con las mismas operadoras, que poseen amplia experiencia. Es así como se presenta una serie significativa de pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de

trombofilia, confirmada por laboratorio clínico, junto a un pequeño número de familiares de primer grado, asintomáticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron prospectiva y retrospectivamente fichas de pacientes con cuadros de episodios tromboticos que hicieran sospechar una trombofilia primaria al cumplir algunos de los requisitos básicos para el diagnóstico, de acuerdo a la Tabla 1^{7,9}. Los pacientes eran provenientes de los servicios de Angiología y Cirugía Vascular Periférica, correspondiendo la mayoría de ellos a pacientes del Instituto de Enfermedades Circulatorias, del Servicio de Angiología del Hospital San Juan de Dios y del Servicio de Cirugía Vascular Periférico del Hospital del Salvador, en un período de 5 años.

Se incluyeron en el estudio a personas asintomáticas, mayores de 18 años (por nivel normalizado de los factores de coagulación a esa edad, ya que en edades más tempranas los factores pueden estar disminuidos por inmadurez hepática sin constituir necesariamente un déficit real), con parentesco de primer grado de un paciente estudiado y que tuvieran acceso al estudio desde el punto de vista económico.

A todos los pacientes incorporados se les realizó el estudio en el laboratorio de Hemostasia y Trombosis del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, determinando los

Tabla 1. Cuadros sospechosos de trombofilia

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a) Trombosis venosa o arterial en menores de 45 años. b) Trombosis venosa o arterial a repetición (a lo menos 2 episodios) sin causa clara e independiente de la edad. c) Episodio trombotico durante el embarazo, especialmente si ocurrieron en los primeros trimestres. d) Episodio trombotico muy extenso o recidivado a pesar de tratamiento anticoagulante bien llevado. e) Episodio trombotico en sitio inhabitual. f) Episodio trombotico sin factor desencadenante típico o reconocible. |
|--|

siguientes factores: proteínas C, S y AT III, resistencia a la proteína C activada con factor V Leiden en caso de ser positivo, homocisteína, mutación G20210 A de la protrombina, anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM.

Todas las muestras fueron obtenidas después de resuelto el episodio agudo trombótico y sin terapia anticoagulante por un plazo mínimo de tres semanas. En las pacientes embarazadas, se repitió el estudio a lo menos 6 meses post-parto, para descartar trombofilia transitoria adquirida^{16,17}.

Se excluyeron pacientes en los que se sospechara algunas de las siguientes situaciones:

- a) Episodio trombótico con un factor de riesgo claramente identificable, persistente y no modificable, por ejemplo, cáncer.
- b) Anticoagulante lúpico o anticuerpo antifosfolípidos positivos, pero que pudiera ser secundario a mesenquimopatía o fármacos.
- c) Aquellos en que no se pudo realizar el estudio completo.
- d) Pacientes con resultados dudosos o límites, en quienes no se pudo confirmar el déficit en un estudio posterior.

El diagnóstico de trombosis venosa profunda se confirmó por *Eco-Doppler* venoso en todos los casos. Se realizó cintigrafía de ventilación-perfusión en los casos de tromboembolismo pulmonar y *scanner* o el examen específico correspondiente de acuerdo al sitio de obstrucción, en caso de retina, mesenterio, etc. En casos de trombosis arterial, se incluyeron aquellos casos en que se descartaron otras causas como embolias, ateromas, mesenquimopatía etc, con los exámenes específicos correspondientes para cada caso. En casos de vasculitis y lesiones de piel, se confirmó con biopsias la presencia de trombosis periférica, descartándose otras etiologías.

En la Tabla 2 se muestran los valores de referencia de los factores trombofílicos analizados. Se consideró como déficit todos los valores bajo el rango mínimo, pero principalmente aquellos con deficiencias menores de 55%, dejando fuera valores más altos que, pese a estar por debajo de los rangos de normalidad, pudiesen ser dudosos o explicarse por un proceso de consumo, repitiéndose el estudio con, a lo menos, 3 meses de diferencia en caso de duda¹⁸.

Los casos detectados fueron analizados respecto a :

- 1) Edad del paciente al presentar el primer episodio trombótico.
- 2) Edad en que se planteó el diagnóstico.
- 3) Ubicación de la trombosis.
- 4) Factor desencadenante de la trombosis, considerando como típico el reposo prolongado, uso de yeso, viajes por más de 6 horas y post-cirugía.
- 5) Uso de estrógenos como anticonceptivos o en terapia de reemplazo hormonal.
- 6) Factor de coagulación alterado.

De este modo, se pudo considerar 93 pacientes con manifestación clínica de trombofilia y 12 parientes de primer grado portadores del defecto, pero sin clínica hasta la fecha. Si bien podríamos haber duplicado las cifras, la mayoría de los pacientes no se pudieron incluir por no completar todos los requisitos, siendo lo más frecuente no poder realizar el estudio completo o repetirlo cuando fuese requerido. Otros, pese a tener demostrado el defecto, preferimos dejarlos fuera del estudio al tener cifras cercanas a los límites y que pudieran prestarse a dudas.

RESULTADOS

De los 105 pacientes estudiados, 88,5% (93 casos) correspondió a pacientes sintomáticos, en los cuales se hizo el diagnóstico después de al menos 1 episodio de trombosis, que fueron 60,2% mujeres (56 casos) y 39,7% varones (37 casos). El 11,4% restante (12 casos), correspondió a casos asintomáticos, detectados por la pesquisa en familiares de primer grado, sin antecedentes de haber presentado, a la fecha, ningún fenómeno trombótico, pero que son portadores del mismo déficit o mutación del factor de coagulación encontrado en el pariente de primer grado que originó el estudio. El 91,6% (11 casos) eran mujeres y 8,3% (1 caso) varones.

Respecto al grupo sintomático, en 51,6% del total (48 pacientes) el diagnóstico clínico y de laboratorio de trombofilia se planteó antes de los 45 años, pero el análisis de antecedentes clínicos previos permite afirmar que en 63,3% de los pacientes (58 personas), el primer episodio trombótico objetivado ocurrió antes de los 40 años, lo que concuerda con lo publicado en la literatura.

En este grupo, 36,5% (34 casos) presentaba historia familiar positiva para fenómenos trombóticos antes de los 45 años, sin diagnóstico etiológico, en parientes de primer grado.

Respecto al nivel anatómico de la trombosis (Tabla 3), se observó que 74,1% comprometió

venas de extremidades inferiores y tromboembolismo pulmonar en 11,8%, igual porcentaje se ubicó en territorio venoso inusual como riñón, mesenterio, vena cefálica y sub-cutánea abdominal y 16,1% (15 casos) correspondió a cuadros de trombosis arterial.

Tabla 2.

Valores normales factores de coagulación		
Factor	Medición	Valor normal
Antitrombina III	Antigénica	0,8-1,3 u/ml
	Funcional	76% - 113%
Proteína C	Antigénica	0,69 - 1,6 u/ml
	Funcional	66% - 160%
Proteína S	Total	>0,58 u/ml
Resistencia a proteína C	Razón Pac/normal	>2,1
	Razón normalizada	>0,58
Homocisteína	Mujeres	4 - 11 umol/l
	Hombres	4 - 14,5 umol/l
G20210 A protrombina	Estudio de mutación	Negativo
Ac Anticardiolipinas	IGG	0 - 15 GPL
	IGM	0 - 15 MPL
Anticoagulante lúpico	Tiempo de veneno de serpiente Russel diluido	<1,2
	TTPA	26 - 40 seg
Medición Factores de Coagulación		
Factor	Medición	Método utilizado
Antitrombina III	Antigénica	Elisa
	Funcional	Cromogénica
Proteína C	Antigénica	Elisa
	Funcional	Coagulación
Proteína S	Total	Elisa
Resistencia a proteína C	Activada	Fotométrico
	PCR	Reacción de Polimerasa en cadena
Homocisteína	Total plasmática	Inmunoensayo con detección por polarización de fluorescencia (FPIA)
	basal	Reacción de polimerasa en cadena
G20210 A protrombina	Estudio de mutación	Reacción de polimerasa en cadena
Ac Anticardiolipinas	IGG	Elisa
	IGM	Elisa
Anticoagulante Lúpico	Tiempo de veneno de serpiente Russel diluido	DRTV
	TTPA	

Fuente: Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital Pontificia Universidad Católica.

En cuanto al número de episodios trombóticos, 62,3% (58 casos) presentó más de un evento con compromiso en más de un sitio anatómico, siendo lo más frecuente la coexistencia de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores con tromboembolismo pulmonar (18,9%).

En 41,8% de los casos, se detectó una causa asociada desencadenante, mientras que en 58% no se detectó factor precipitante. Respecto de las causas asociadas, éstas correspondieron a: embarazo 11,8% (11 casos); 13,9% (13 casos) uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo estrogénico, 16,1% (15 casos) de asociaciones misceláneas como cirugía, inmovilización por yeso o viaje mayor de 6 h. Cabe remarcar que muchos de estos pacientes se habían enfrentado previamente a situaciones parecidas (embarazos y cirugías sin complicaciones), lo cual sugiere que los factores desencadenantes no son suficientes por sí mismos para sobrepasar el umbral pro-coagulante que desencadena el episodio trombótico.

El análisis por déficit de factores de coagulación (Tabla 4), muestra como las primeras causas deficiencia de proteína C y antitrombina III, en 25,8% y 23,6% de los casos, respectivamente. La resistencia a la proteína C con factor V Leiden (+) se encontró en 18,2%, con un solo caso homocigoto para la mutación. Deficiencia de proteína S e hiperhomocisteinemia se observó en 10,7% de los casos para cada defecto, mientras que la mutación G20210 A de la protrombina se presentó en 9,6% de la población estudiada, todos ellos heterocigotos. El 30,1% de los pacientes tuvo anticoagulante lúpico positivo, 64,2% de los cuales se asoció a anticuerpos anticardiolipinas positivos en rango de 30 a 500 U. El anticoagulante lúpico fue el único factor protrombótico en 22 pacientes (23,6%).

En 22 pacientes, es decir en el 23,6%, se encontró más de un factor trombótico, siendo lo más frecuente la asociación entre anticoagulante lúpico con deficiencia de antitrombina III o proteína C o S.

En los 12 parientes asintomáticos relacionados, se encontró 5 con resistencia a la proteína C activada, todos ellos con factor V Leiden heterocigoto, 4 con deficiencia de proteína C y 3 con mutación G20210 A del gen de la protrombina.

En la Tabla 4 se observan los déficit encontrados en los pacientes con episodios arteriales y la ubicación clínica.

Tabla 3. Ubicación trombosis en diagnóstico actual

Ubicación clínica	Pacientes	
	n	%
TVP extremidades inferiores	58	62,3
Tromboembolismo pulmonar	11	11,8
Otro venoso	11	11,8
Trombosis arterial	15	16,1

Otros: riñón, mesenterio, sub-cutánea abdominal, vena cefálica.

TVP: Trombosis venosa profunda.

Arterial: Carótida, retina, infarto mesenterio, infarto cerebral, arteria extr, inf., vasculitis por trombosis.

Respecto a la conducta terapéutica, actualmente todos los pacientes con dos o más episodios trombóticos se encuentran bajo tratamiento anticoagulante permanente con Acenocumarol o Warfarina y con INR entre 2,5-3. Los pacientes con un solo episodio trombótico, al término del tratamiento anticoagulante del evento y a los portadores asintomáticos, se les recomendó profilaxis en situaciones de riesgo como: embarazo, cirugía, viajes prolongados, etc. A todas las mujeres se les aconsejó no usar terapia estrogénica y en general a todos los pacientes se les sugirió evitar el tabaco.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que los cuadros de trombofilia familiar se observan con frecuencia en la práctica diaria, ignorándose la frecuencia real de los mismos. Esto sienta las bases para efectuar estudios de prevalencia de los defectos trombofílicos hereditarios, así como de su incidencia en los accidentes trombóticos. Estos defectos se consideran hoy factores de riesgo de trombosis, predominantemente venosa, que aumentan el potencial pro-coagulante del plasma y, aislados o en conjunto con otros factores hereditarios o adquiridos, alcanzan el umbral trombótico desencadenando el episodio oclusivo. Cada factor trombofílico se asocia a un riesgo relativo de trombosis distinto, considerándose que la deficiencia de antitrombina III es el más potente de ellos. Es de interés notar

Tabla 4. Causas de trombofilia encontrada

Nº Pacientes	Porcentaje	Factor trombofilia
28	30,1%	Anticoagulante lúpico
24	25,8%	Déficit proteína C
22	23,6%	Déficit AT III
17	18,2%	Resistencia a Prot. C activada
10	10,7%	Déficit proteína S
10	10,7%	Homocisteinemia
9	9,7%	G 20210 A
22	23,7%	Dos o más factores
Nº Portadores	Porcentaje	Factor trombofilia
5	41,6%	Resistencia a Prot. C activada
4	33,3%	Déficit proteína C
3	25%	G 20210 A
Causas trombosis arterial		
Ubicación	Nº Pacientes	Déficit encontrado
Infarto mesenterio	1	Déficit AT III
	1	Prot. C
Infarto retina	1	Déficit AT III
	1	Prot. C + Ac lúpico
Obstrucción carotídea	1	Ac lúpico
Infarto cerebral	1	Ac lúpico
	1	Déf. AT III
	1	G20210 A (+)
	1	R Prot. C + G20210 A (+)
	1	Déficit AT III
Trombosis arterial	1	Déf. Prot. C + S+ AT III
Extremidades Inferiores	1	Ac lúpico
	1	Ac lúpico
	1	Ac lúpico
	1	G20210 A (+)

la temprana edad de aparición de los síntomas, con 63% de los pacientes sufriendo un episodio trombótico antes de los 40 años, que muchas veces son extensos y potencialmente mortales, que dejan secuelas invalidantes (síndrome post-embólico, hipertensión pulmonar), con riesgo para futuras recidivas.

El riesgo de trombosis en los portadores de rasgos trombofílicos familiares aumenta con la edad, porque al factor mismo se agrega el mayor riesgo asociado al envejecimiento. El conocimiento del (los) defecto (s) permite ajustar el tipo y duración del tratamiento anticoagulante al nivel de riesgo y facilita la recomendación de medidas

preventivas para evitar o manejar la exposición a factores adquiridos de riesgo. Entre éstos, el uso de anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo, embarazo y puerperio, inmovilizaciones o viajes prolongados, cirugías de distintos tipos, especialmente artroplastias de rodilla y cadera, cirugías urológicas y ginecológicas, etc^{5,7,14,15,19}.

Se ha atribuido a la trombofilia hereditaria una contribución en la patogenia de la trombosis arterial. Existen datos contradictorios en la literatura, no estableciéndolo claramente y otorgándole una participación menor para las deficiencias de proteína C y S, AT III y mutaciones de Leiden y G20210 A. La hiperhomocisteinemia y el síndrome antifosfolípido son reconocidos factores de riesgo de trombosis arterial. Sin embargo, llama la atención la frecuencia relativamente alta (16,1%) de pacientes con trombosis arterial en la población estudiada, donde se repiten los mismos factores que a nivel venoso, y no encontramos ninguna hiperhomocisteinemia relacionada con la ubicación arterial.

La resistencia a la proteína C activada debida a la presencia de factor V Leiden es probablemente el factor trombofilico más prevalente en la población chilena¹⁸, pero dicha frecuencia es significativamente menor que en regiones del norte de Europa, donde se reportan prevalencias de hasta 15%. Esta menor frecuencia relativa puede explicar por qué en nuestros pacientes el factor V de Leiden no fue el factor trombofilico que más frecuentemente se asoció a trombosis, como en poblaciones nórdicas^{4,10-12}. En nuestro estudio, el defecto aislado más frecuentemente asociado a trombosis fue la deficiencia de proteína C, pero no conocemos la prevalencia del defecto en población chilena asintomática. Debe destacarse la alta frecuencia de anticoagulante lúpico con anticuerpos anticardiolipinas en títulos elevados en nuestro universo de pacientes.

En pacientes con trombofilia hereditaria, el diagnóstico de laboratorio debe efectuarse al término del período habitual de tratamiento anticoagulante (usualmente 3 a 6 meses), por la interferencia de la heparina y cumarinas con algunas de las mediciones de laboratorio. Al término de este período, muchos de los pacientes ya asintomáticos

y, especialmente, aquellos con trombosis más leves, no tienen la suficiente motivación para continuar en control médico y muchas veces no se efectúan el estudio de laboratorio. El alto costo relativo del estudio puede también desestimular a los pacientes para realizarlo. Por ello, un posible sesgo de nuestro estudio puede ser que la mayoría de los pacientes con estudio completo tenían un cuadro clínico relativamente grave, lo que motiva a agotar los procedimientos diagnósticos para evitar recidivas de similar gravedad.

La mayor frecuencia de trombosis venosa observada en pacientes de sexo femenino del presente estudio podría explicarse por la mayor frecuencia de exposición de las mujeres a factores de riesgo exclusivos de su género: uso de anticonceptivos, embarazo, puerperio y terapia estrogénica de reemplazo.

Destacable es también el alto porcentaje (58%) de los pacientes en quienes no se identificó un gatillante adquirido para su episodio trombotico; se reconoce en estos individuos un mayor riesgo de trombosis y se deben extremar las medidas de profilaxis cuando son expuestos a factores de riesgo adquiridos en el futuro.

Debe enfatizarse, por último, que el concepto de trombofilia hereditaria emergió recién en los últimos 20 años y aún está evolucionando. Las anomalías primarias diagnosticadas hasta la fecha dan cuenta sólo del 40% a 60% de los casos de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar con rasgos familiares^{3,22}, por lo que se espera que nuevos factores de riesgo emerjan en el futuro, dado la activa investigación que se desarrolla en esta área.

Estos hallazgos confirman la necesidad de que el médico general maneje conceptualmente el problema de las trombofilias y que existan centros especializados de diagnóstico y tratamiento de estos cuadros²³. Asimismo, parece necesario tomar conciencia que, en algunas situaciones, estos defectos precipitan trombosis en niños y jóvenes, poblaciones que creemos con muy bajo riesgo^{8,21}. El diagnóstico precoz y oportuno permite, por último, disminuir la frecuencia de recidivas y secuelas, gatilladas por un manejo inicial que no tome en cuenta las características de este grupo de patologías.

REFERENCIAS

1. PRANDONI P, LENSING A, COGO A, CUPPINI S, VILLALTA S, CARTA M ET AL. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-6.
2. COMP PC. Hereditary disorders predisposing to thrombosis. *Prog Hemost Thromb* 1986; 8: 71-102.
3. ARNAUD E, RENY JL, EMMERICH J, AIACH M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose et Vaissaux* 2000; 7: 426-32.
4. DAHLBÄCH B, CARLSON M, SVENSON PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 1004.
5. THE BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 1990; 49: 703.
6. GRIFFIN V, SELIGSOH U, RAPPORT S. *Coagulation abnormalities in thrombosis*. American Society Haematology. Educational Session. Bocklet, Seattle, Washington 1995; 51-8.
7. CONRAD F. Thrombophilia: diagnosis and management. En: Poller L, Thomas JM (eds): *Thrombosis and its Management*. London: Churchill-Livingstone Inc 1993; 113-25.
8. BAUER K, GOODNIGHT S, RIDKES P. *Hypercoagulable States-Translation of Risk Factors to Clinical Practice*. The American Society of Haematology Education Program Book. Janine Editor 1998; 255-73.
9. HEIJBOER H, BRANDJES DPM, BÜLLER HR, STURKA A, TEN CATE JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512-6.
10. HACH-WUNDERLE V, SCHARRE I. Prevalence of hereditary deficiency of antithrombin III, Protein C en Protein S. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118: 187-90.
11. DAHLBÄCH B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg (506) to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 139-48.
12. BERTINA RM, REITSMA PH, ROSENDAAL FR, VANDENBROUCKE JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 449-53.
13. MERCIER E, QUÉRÉ I, GRIS J-C. Variant 20210 A du gène de la Prothrombine et Thrombose. *STV* 2001; 4: 213-23.
14. GRINSBERG JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
15. DERKSEN RH, DE GROOT PG, KATER L, NIEUWENHUIS HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
16. ENRÍQUEZ R. Defectos congénitos de AT III, Prot. S y C durante el embarazo. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 171-80.
17. GOEL N. Antiphospholipid Antibody Syndrome: Current Concept. *Hospital Practice*, 1998; 33: 129-49.
18. PEREIRA J, QUIROGA T, GOYCOLEA M, MUÑOZ B, HIDALGO P, KALTWASSER G, MEZZANO D. Resistencia a la proteína C activada: estudio de laboratorio y prevalencia del defecto en la población chilena. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 663-8.
19. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F, TAUB NA, HUNT BJ, HUGHES GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993-7.
20. MARILYN-JHONSON M, NUSS R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995; 48: 240-3.
21. NOWAK-GÖTTL U, KOSCH A, SCHLEGEL N. Thromboembolism in newborn, infant and children *Thromb. Haemost* 2001; 86: 464-74.
22. SELINGROHN U, ZIVELIN A. Thrombophilia as a multigenetic disorder *Thromb. Haemost* 1997; 78: 297-301.
23. GUEVARA C, NOGALES J, FIGUEROA T, SÁEZ M, VALENZUELA D. Estados de hipercoagulabilidad heredados y trombosis venosa cerebral. Experiencia en tres casos. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 79-85.