

Artículo de revisión

Trombosis venosa asociada a trombofilias. Revisión y reporte de casos

Dr. Roberto Castañeda-Gaxiola,* Dra. María del Rocío Munive-Lima,*

Dr. Luis Antonio Meillón-García,* Dr. Lorenzo Rish-Fein,*

Dr. Luis Sigler-Morales,* Dra. Paola Prieto-Olivares*

RESUMEN

Introducción. La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) asociada a trombofilia (TF) es una entidad poco frecuente en la consulta no vascular.

Objetivo. Investigar la prevalencia en el Centro Médico ABC (CMABC), la de nuestro grupo vascular y revisar lo nuevo en la literatura para el especialista emitiendo recomendaciones actualizadas.

Material y métodos. Se revisaron nuestros casos con ETEV asociada a trombofilia en 15 años. Además, se realizó un estudio de prevalencia (descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional) de todos los marcadores de trombofilia (TF) solicitados al laboratorio del CMABC durante seis años hasta 2013. Se revisó la literatura de los años más recientes buscando lo nuevo, interesante y lo referente a quién realizar screening (estudio de detección).

Resultados. Se encontraron 44 casos. Rango de edad 6-80 años (promedio 39); 24 hombres y 20 mujeres; 10 (22.7%) cursaron con tromboembolia pulmonar (TEP); siete con dos TF, 17 con FV Leiden (factor V Leiden), 11 con síndrome antifosfolípido (SAF), 10 con mutación del metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuatro con mutación 20210 del factor II, dos con deficiencia de proteína C, uno con deficiencia de proteína S, y uno con Factor VIII. Los sitios afectados: Infrainguinal en 34, 10 con TEP, siete iliaca, dos cava, dos axilar, uno mesentérica, y renal en uno. Por otro lado, 15,485 estudios trombofilicos fueron realizados en 3,893 pacientes y se muestran estadísticas básicas de los hallazgos.

Conclusiones. Se deberá ser selectivo en cuanto a la solicitud del perfil o panel de estudios trombofilicos; se debe sospechar TF sólo en aquellos casos de ETEV recurrentes, en pacientes jóvenes con historia de abortos y en sitio inusual de trombosis. Esta revisión aporta datos para estudios futuros en este rubro en México.

Palabras clave. Trombofilia. Trombosis venosa profunda. Tromboembolia pulmonar.

ABSTRACT

Introduction. Venous thromboembolic disease (VTE) associated with thrombophilia is a rare entity in a non-vascular practice.

Objective. To investigate prevalence in our hospital, in our vascular group, review the new literature on this topic and give recommendations.

Material and methods. We reviewed our cases of VTE associated with thrombophilia (TF) in the last 15 years. Also a prevalence study (descriptive, retrospective, observational) of all requested TF markers was performed at CMABC during 6 years until 2013. Basic statistic was done with this data. Most recent literature was reviewed looking for new tendencies related to "whom to screen" and other implications for the vascular specialist.

* Centro Médico American British Cowdray (CMABC). Ciudad de México.

Results. 44 cases were found. Age range 6-80 years (average 39); 24 men and 20 women; 10 (22.7%) had pulmonary embolism (PE); 7 with 2 TF, 17 FV Leiden, 11 antiphospholipid syndrome, 10 with methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation, 4 with factor II 20210 mutation, 2 with protein C deficiency, 1 with protein S deficiency, and 1 with Factor VIII. The sites most affected were: infra-inguinal in 34, 10 with PE, 7 iliac, 2 cava, 2 axillary 1 mesenteric and 1 renal. Furthermore, 15,485 thrombophilic studies were performed in 3,893 patients and basic statistics was done.

Conclusions. We must be selective in requesting the profile or panel of thrombophilia studies, and suspect only in cases with recurrent VTE, in young patients with history of abortions and in unusual place of thrombosis. This report adds data for future studies in this field.

Key words. Thrombophilia. Deep vein thrombosis. Pulmonary embolism.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que incluye trombosis venosa (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP) asociada a trombofilia (TF), es una entidad rara en la población general y en la consulta del especialista no vascular, hematológico o reumatólogo. Existe poca información estadística, y son muchos los especialistas involucrados en el diagnóstico y tratamiento. Aunque los estudios de laboratorio para TF se solicitan en pacientes con sospecha, se desconoce la prevalencia. No existe un consenso para solicitar el perfil o panel de estudios trombofilicos (PTF) completo o parcial. Conviene revisar todo lo anterior, y las actualidades en este rubro con un enfoque del especialista vascular, como un estudio inicial que sirva de base a investigaciones futuras.¹⁻⁶

OBJETIVO

Revisar los casos de nuestra práctica de ETEV asociada a TF, investigar la prevalencia de TF en el CMABC y qué hay de nuevo e interesante en la literatura, desde un punto de vista del especialista vascular. Finalmente, comentar algunos datos de interés, y realizar recomendaciones sobre a quién solicitar PTF completo o parcial, entre otras.

MATERIAL Y MÉTODOS

Casos

Se investigaron los casos documentados por nosotros de ETEV, o tromboflebitis superficial asociada a TF (casos del primer autor) en los últimos 15 años (hasta 2013), se incluyeron casos de síndrome antifosfolípidos (SAF) y se excluyeron los de cáncer y otras TF adquiridas. Se obtuvieron datos generales, tipo y número de TF, localización de la TVP, TEP, manejo médico, intervención abierta o endovascular y observaciones generales.

Laboratorio de Patología Clínica

Se realizó un estudio de prevalencia (descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional) de todos los marcadores de TF solicitados en el CMABC, en un periodo de seis años hasta diciembre de 2013.

Se revisó la literatura de los años más recientes buscando lo nuevo, interesante, y lo referente a quién solicitar PTF.

RESULTADOS

Casos

Se encontraron 44 casos. Con un rango de edad de 6-80 años (promedio 39 años); de los cuales 24 fueron hombres y 20 mujeres. Los resultados fueron: 10 (22.7%) que cursaron con TEP, siete con dos TF, 17 con FV Leiden, 11 con SAF, 10 con mutación MTHFR, cuatro con mutación 20210 del factor II, dos con deficiencia de proteína C, uno con deficiencia de proteína S y uno con Factor VIII.

Los sitios más afectados fueron: región infrainaugal en 34 pacientes, 10 con TEP, siete en sector ilíaco, dos de vena cava, dos axilares, uno mesentérica y renal en uno.

Todos recibieron anticoagulación con enoxaparina, acenocumarina, y/o aspirina. En cinco se administró activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA), se colocaron cinco filtros en vena cava inferior (VCI), dos manejados con trombectomía abierta, dos con trombectomía farmacomecánica, dos con resección de primera costilla, dos con trombectomía abierta, uno con endarterectomía pulmonar y paro circulatorio total e hipotermia profunda (por TEP crónica no resuelta) y en uno se usó dispositivo de aspiración mecánica.

Dos pacientes cursaron con filtro ocluido en VCI, dos presentaron amaurosis fugax, un paciente presentó tres sitios simultáneos de trombosis (vena renal, trombosis venosa mesentérica e infarto cerebral), uno con TEP crónica no resuelta, uno se

manifestó posterior a ablación endovascular térmica de safena interna más escleroterapia con espuma, otro posterior a cirugía de ligadura subfascial de venas perforantes (SEPS); en estos dos se identificó la TF postoperatoriamente.

Estudios de laboratorio solicitados y positivos

Se realizaron 20,999 estudios, se excluyeron 5,514, quedando un total final de 15,485. Número de pacientes: 3,893. Relación estudio/paciente 3.4. El rango de edad fue de dos días-95 años. Mujeres

56.9%, hombres 43.1%. Los marcadores positivos se muestran en la figura 1 y cuadro I.

DISCUSIÓN

La ETEV es una enfermedad multifactorial,¹⁻¹⁴ causada por una interrelación de factores de riesgo genéticos y adquiridos (estados hipercoagulables diversos).¹² Destacan por su frecuencia el embarazo, puerperio y uso de hormonas. El SAF obstétrico es complejo, aumenta la morbilidad para la madre y el feto y el manejo debe ser multidisciplinario.^{13,14} Además de las causas de TF adquiridas (autoinmunes,

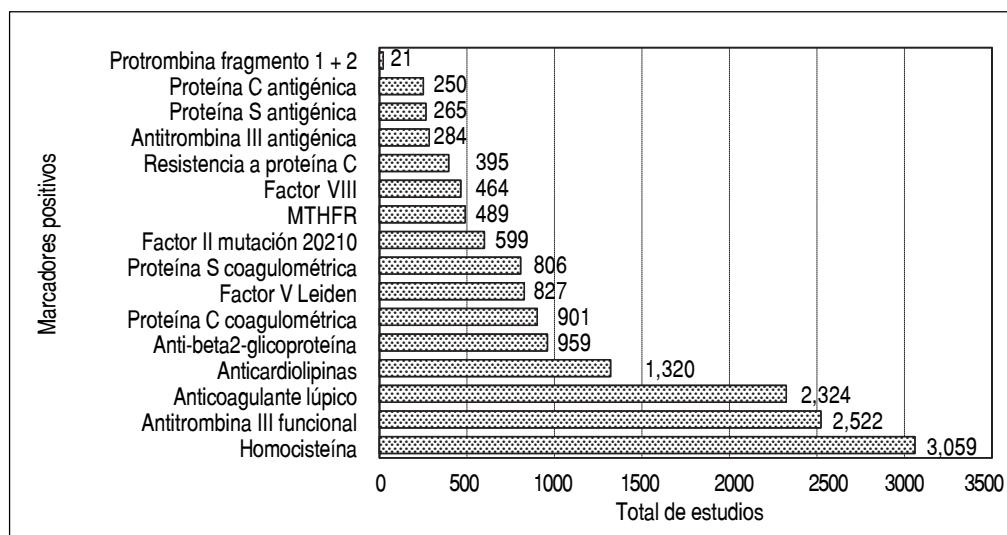


Figura 1. Total de estudios

CUADRO I

	Marcadores Positivos.		
		Positivos	Totales
MTHFR (análisis de DNA)	443	489	90.6 (27.6**)
Antitrombina III funcional	835	2,522	33.1
Factor VIII	121	464	26.1
Proteína C antigénica	57	250	22.8
Proteína C coagulométrica	177	901	19.6
Proteína S coagulométrica	148	806	18.4
Homocisteína	546	3,059	17.8
Factor V Leyden	120	827	14.5 (0.5**)
Protrombina fragmento 1 + 2	3	21	14.3
Anticoagulante lúpico	304	2324	13.1
Anti-beta2-glicoproteína	82	959	8.6
Factor II mutación 20210	47	599	7.9 (0.3**)
Anti-cardiolipinas AGM	81	1,320	6.1
Proteína S antigénica	16	265	6.0
Antitrombina III antigénica	17	284	6.0
Resistencia a proteína C	13	395	5.3

** Homocigotos.

p.e. SAF) destacan las genéticas, como deficiencia de anticoagulantes naturales (PC, PS y antitrombina III), mutación FV Leiden, mutación 20210 del gen del factor II, mutación MTHFR y Factor VIII, entre otras.^{1-7,12} Todas estas anomalías, solas o en combinación, se pueden asociar en mayor o menor grado a ETEV. La prevalencia de los diferentes tipos de TF puede variar en las diferentes razas. En la raza mestiza mexicana los datos son poco conocidos.¹⁻¹⁰

Revisión de casos

La totalidad de los casos revisados ($n = 44$) cursó con ETEV asociada a una o más TF demostradas. Sólo se incluyeron las genéticas y adquiridas autoinmunes. Nuestro criterio es ser selectivo en cuanto a la solicitud de PTF completo. Las TF más comunes encontradas fueron mutación FV Leiden, SAF, mutación MTHFR y mutación 20210 del gen del factor II. Ninguno presentó hiperhomocisteinemia. La mayoría (90%) presentó ETEV previa al diagnóstico de TF. Una vez establecido el diagnóstico de TF, en todos se interconsultó a un hematólogo y el manejo a largo plazo es conjunto. El manejo incluyó anticoagulación en 100%, rTPA en 11%, filtro en VCI 11%, trombectomía abierta (5%), trombectomía farmacomecánica (5%), resección de primera costilla en casos de Paget Schröetter en 5%, y TEP crónica no resuelta en un caso. De los cinco filtros en VCI, cuatro fueron colocados por nosotros y los cinco estaban sin diagnóstico de TF al momento de la colocación del mismo. Dos casos (uno nuestro y el otro trasladado de otro hospital) presentaron cuadro agudo aparato de trombosis de cava, filtro y ambos miembros inferiores que ameritaron manejo híbrido; en ambos se pudo permeabilizar la VCI y al momento de este reporte permanecían anticoagulados; en uno se demostró SAF con anticoagulante lúpico (ACL) positivo, y en el otro elevación del Factor VIII. Ocurrió TVP como complicación de ablación endovascular térmica de safena interna con radiofrecuencia más escleroterapia en un caso y en otro posterior a SEPS (Clase C5-6 de CEAP); ambos fueron intervenidos en

otro hospital y cursaban sin diagnóstico de TF antes de desarrollar TVP; el manejo fue conservador y permanecen anticoagulados; en el primer caso se identificó mutación MTHFR y mutación 20210 del factor II, y SAF en el segundo.

Estudios de laboratorio solicitados positivos

El estudio de prevalencia de seis años ($n = 15,485$) representa el primer paso para futuras investigaciones en este tema. Aunque con esto no se pueden obtener conclusiones concretas, destaca a primera vista que la cantidad de estudios de TF solicitados por los médicos en nuestro hospital es considerablemente alta. Representa una población multiétnica de un hospital privado (dato no comprobado) con un porcentaje alto de raza blanca, anglosajona, judía, asiática, entre otras, y un porcentaje bajo de raza mestiza, comparado con la población general mexicana. El estudio se enfocó en conocer la cantidad de estudios trombofilicos, su tipo, y el porcentaje que resulta positivo. Destacan varios datos: El hallazgo principal es la tasa alta de positivos en todos los rubros, que quizás era de esperarse, ya que se infiere que los médicos indicaron (dato no comprobado) el escrutinio en pacientes de alto riesgo. Los estudios más solicitados fueron homocisteína, antitrombina III y ACL. El rango de edad incluyó pacientes desde dos días de edad. Se apreció un leve predominio en las mujeres, quizás por el SAF asociado a embarazo y/o pérdidas de productos (dato no comprobado). En las mujeres el estudio más solicitado fue ACL con 18.7% positivos, mientras que en hombres resultó en el tercer lugar con 10.1% positivos. Incluyendo ambos sexos, los estudios que tuvieron mayor porcentaje de positivos fueron: MTHFR 90% (27.6%, homocigoto $n = 135$), antitrombina III 33.1%, y Factor VIII 26.1%. La homocisteína resultó positiva en 17.8%, pero resultó con riesgo alto en 1.6% de los casos en que se solicitó ($n = 9$), y del total ésta se asoció con MTHFR en nueve casos, aunque sólo en uno resultó homocigoto (C677T) (*Cuadros II-IV*).

CUADRO II

MTHFR mutación.

Homocigotos: 135 (Prevalencia 27.6)

Heterocigotos: 216

C677T-A1298C 92	C677T X2 96	C677T X1 132	A1298C X2 39	A1298CX1 84	Total 443
--------------------	----------------	-----------------	-----------------	----------------	--------------

CUADRO III	
Mutaciones genéticas.	
FV mutación gen R506Q	FII mutación G20210A
Homocigotos: 4	Homocigotos: 2
Prevalencia: 0.5%	Prevalencia: 0.3%
Heterocigotos: 116	Heterocigotos: 45
Prevalencia: 14%	Prevalencia: 7.6%

CUADRO IV	
Homocisteína	Asociación con mutación MTHFR
Riesgo alto: 9 (1.6%)	Homocigoto: C677T (un paciente)
Riesgo moderado: 34 (6.3%)	Heterocigoto: C677T, A1298C (dos pacientes)
Riesgo bajo: 503 (92.1%)	Sin determinación: (seis pacientes)

De interés para el especialista vascular

Recientemente, en China, Ni L y col.¹⁵ encontraron que en pacientes jóvenes (< 45 años) con enfermedad arterial obstructiva periférica puede existir una TF subyacente y asociarse a malos resultados de las revascularizaciones; se hace énfasis en buscar una TF de fondo para dar el manejo adecuado. Algunas otras condiciones¹⁶⁻²⁶ que pudieran cursar con TF subyacente son la TV mesentérica, portal y síndrome de Budd Chiari,²⁶ pacientes con grupo de sangre No O (A y B),⁷ quienes han recibido medición protrombótica (p.e. r-Factor VII), várices de piernas grado C5-6 de CEAP, pacientes que desarrollan síndrome posttrombótico, pacientes con endoprótesis vasculares (Stents) en el sector venoso ilio-cavo,^{18-20,24,25} y en la población infantil. Sin embargo, el papel de las TF en la infancia y adolescencia no es muy claro.^{23,24} En adolescentes, el FV Leiden, el uso de anticonceptivos y el aumento del Factor VIII pueden ser comunes.²⁴

Harr JN y col.²¹ comentan que los antiagregantes plaquetarios en el paciente politraumatizado pudieran tener un papel importante en el manejo.

Nienaber JJ y Patel AS^{16,17} describieron que la fricción (*shear stress*) sanguínea y la hemólisis, entre otros factores producidos en casos de aneurisma de aorta abdominal o por las endofugas en su reparación endovascular, pueden producir coagulación intravascular diseminada.

¿A quien sí y a quién no solicitar estudio para TF?

Caprini JA y col.,²⁷ y otros, demuestran que si se realiza un PTF en pacientes con ETEV aguda o antigua, TVP, TV superficial o TVP de pantorrilla, se encuentran porcentajes altos de una o más TF; sin embargo, en la mayoría de los casos el tratamiento no cambia con esa información. En la literatura se comenta que el PTF es importante, pero no determinante para tomar las decisiones. Los pacientes jóvenes (< 45 años) asintomáticos con TF generalmente no son anticoagulados.²⁸⁻³⁸

Cervera y col.,³⁹ en un estudio reciente de SAF a 10 años, con 1,000 pacientes de 27 países europeos, demuestra que 36% de las muertes ocurrieron por trombosis grave, pero 10% de éstas fueron por hemorragia. Persiste la controversia si los pacientes con SAF deben anticoagularse de por vida.

En pacientes con ETEV no provocada existe el consenso de anticoagular por tiempo prolongado, mas no en la duración de la misma; estos casos pueden ser manejados a largo plazo con antiagregantes plaquetarios, después de un periodo de anticoagulación oral.

La utilidad de los estudios para búsqueda o detección (*screening*) para TF debería ser reexaminada, de acuerdo con revisiones recientes en la literatura. Lo anterior se debe a que muchas veces un resultado positivo o negativo es de ayuda, pero no modifica el tipo ni la duración del tratamiento final, además de que puede provocar sobre o infratratamiento, y no ser costo-efectivo.²⁸⁻³⁸ En México el costo de un PT completo (*Figura 1*) que incluye, además, coagulograma completo con dímero D cuesta entre \$20,000 y \$30,000 pesos mexicanos (\$1,100 - \$1,600 USD) y ningún chequeo médico lo incluye. Se pueden solicitar pruebas específicas en lugar del perfil completo en casos seleccionados. Hicks LK y col. proponen ser más conservadores al solicitar estudios hematológicos de TF, entre otros.³⁸

CONCLUSIONES

- El concepto de realizar estudio trombofilico sistemáticamente ha cambiado. Ahora se solicita el PTF más selectivamente. Se individualizará cada caso, con el objetivo de identificar al subgrupo en el cual se modifique la estrategia de tratamiento.
- El estudio de detección (*screening*) o perfil trombofilico puede recomendarse en pacientes con historia de ETEV recurrente; primera ETEV a los 45-50 años o menos; primera ETEV no provo-

cada a cualquier edad; primera ETEV en un sitio inusual; primera ETEV relacionada con embarazo y puerperio, anticonceptivos orales o terapia hormonal de remplazo.

- También puede recomendarse en mujeres con dos o más pérdidas de embarazo y en niños con ETEV o trombosis arterial.
- También puede estar indicado en adultos miembros de la familia de un individuo con defecto de la coagulación conocido o mutación del FV Leiden; mujeres asintomáticas que pertenezcan a familias trombofílicas que estén embarazadas, que pretendan recibir terapia hormonal o embarazarse; mujeres seleccionadas con eclampsia severa inexplicada, restricción intrauterina de crecimiento (IUGR), síndrome de hemólisis-enzimas hepáticas elevadas-plaquetas bajas (HELLP) y *abruptio placentae*; y pacientes mayores de 50 años con una primera ETEV no provocada.
- Los estudios de búsqueda (*screening*) para TF en la población general no están justificados y no se recomiendan en este momento.

ABREVIATURAS

- **ACL:** anticoagulante lúpico.
- **C5-6:** Clasificación clínica grado 5-6 de CEAP.
- **CEAP:** Clasificación de insuficiencia venosa crónica (Clínica-Etiología, Anatomía y Fisiopatología, por sus siglas en inglés).
- **CMABC:** Centro Médico ABC.
- **ETEV:** enfermedad tromboembólica venosa.
- **FV Leiden:** Factor V de Leiden.
- **HELLP:** hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets.
- **IUGR:** intrauterine growth restriction.
- **MTHFR:** metilentetrahidrofolato reductasa.
- **PC:** proteína C.
- **PS:** proteína S.
- **PTF:** perfil o panel de estudios de trombofilia.
- **r-Factor VII:** factor VII recombinante.
- **rTPA:** activador del plasminógeno tisular recombinante.
- **SAF:** síndrome antifosfolípidos.
- **SEPS:** subfacial endoscopic perforator surgery (ligadura subfascial de venas perforantes).
- **TEP:** tromboembolia pulmonar.
- **TF:** trombofilia.
- **TV:** trombosis venosa.
- **TVP:** trombosis venosa profunda.
- **VCI:** vena cava inferior.

REFERENCIAS

1. Martínez-Murillo C, Quintana-González, Ambriz FR. Trombofilias: Un estado hipercoagulable. En: Sigler L,

Castañeda R, Athié J. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. México, D.F.: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2002, pp. 251-76.

2. Martínez-Murillo C, Romo-Jiménez A, Zavala-Hernández C, Gaminio-Gómez E, Montaño-Figueroa E, Ramos-Peña Ch, et al. Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73: 225-30.
3. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005; 78: 21-6.
4. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A. Trombofilia primaria en México. Parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Mex* 2007; 143: 317-22.
5. Rojas G, Cicero LA, Valdés J, Cervantes J. Trombosis venosa profunda. Quince años de experiencia: Factores de riesgo, trombofílicos y marcadores tumorales. *Rev Mex Angiol* 2004; 32: 108-18.
6. González SI, Majluf AC, Corona de la Peña N, Borja TB. Incremento en la concentración plasmática del Factor VIII. ¿Está relacionado con la enfermedad vascular cerebral isquémica? *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005; 19: 15-21.
7. Spieza L, Campello E, Bon M, Tison T, Milan M, Simioni P, et al. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Blood Transf* 2013; 250-53.
8. Kvasnicka T, Hajkova J, Bobcikova P, Cverhova V, Malíkova I, Ulrych J, et al. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of Czech Republic. *Physiol Res* 2014; 63: 245-25.
9. Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency – Practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 459-67.
10. Kim HJ, Seo JY, Lee KO, Bang SH, Lee ST, Ki ChS, et al. Distinct frequencies and mutations spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. *Haematologica* 2014; 99: 561-9.
11. Schneider KI, Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: A literature review. *J Community Genet* 2014; 5: 31-48.
12. Silver D, Vouyouka A. The caput medusae of hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2000; 31: 396-405.
13. Battinelli EM, Marshal A, Connors JM. Review article. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis* 2013; 2013: 1-9.
14. Marchetti T, Cohen M, Gris JCh, Moerloose Ph. Review article. Diagnosis and management of obstetrical anti-phospholipid syndrome: where do we stand? *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 713-20.
15. Ni L, Liu C-W, Rico JB, Dick F, Liu B, Ye W. Role of thrombophilia in premature peripheral arterial obstructive disease-Experience of a vascular center in China. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 158-63.
16. Nienaber JJ, Duncan AA, Oderich GS, Pruthi RK, Nichols WL. Operative and nonoperative management of chronic disseminated intravascular coagulation due to persistent aortic endoleak. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1426-9.
17. Patel AS, Bell R, Hunt BJ, Taylor PR. Disseminated intravascular coagulation after endovascular aneurysm repair: Resolution after aortic banding. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1046-9.

18. Darval KAL, Sam RC, Adam DJ, Silverman SH, Fegan Christopher D, Bradbury AW. Higher prevalence of thrombophilia in patients with varicose veins and venous ulcers than controls. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1235-41.
19. Titus JM, Mireille AM, Bena J, Lyden SP, Clair DG. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011; 53: 706-12.
20. Raju S, Neglén P. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein. *J Vasc Surg* 2009; 50: 360-8.
21. Harr JN, Moore EE, Chin ThL, Ghasabyan A, Gonzalez E, Wohlauer MV, et al. Platelets are dominant contributors to hypercoagulability after injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 756-65.
22. Vig S, Chitolie A, Sleight S, Bevan D, Dormandy J, Thompson MM, et al. Review. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 124-31.
23. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1785-93.
24. Samková A, Lejhancová K, Hak J, Lukes A. Venous thromboembolism in adolescents. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2012; 55: 78-82.
25. Karathanos Ch, Sfyroeras GG, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, et al. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: Role of thrombophilia factors, age and body mass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 355-8.
26. Rabinovich A, Kahn SR. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome. *International J Vasc Med* 2013; 2013: 1-7.
27. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 550-5.
28. Leebeek FWG, Smalberg JH, Janssen HLA. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. *J Med (Netherlands)* 2012; 70: 400-5.
29. Bruce A, Massicotte P. Thrombophilia screening: whom to test? *Blood* 2012; 120: 1-3.
30. Makris M. Factor V Leiden: To test or not to test, that is the debate. *Blood Transfus* 2012; 10: 255-6.
31. Franchini M. Utility of testing for factor V Leiden. *Blood Transfus* 2012; 10: 257-9.
32. Favaloro EJ, McDonald D. Futility of testing for factor V Leiden. *Blood Transfus* 2012; 10: 260-3.
33. Mazzolai L, Duchosal MA. Educational Article. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism: Critical evaluation of the clinical implications of screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 483-8.
34. Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP, Praven GVA, Sandeep M. Thrombophilia-How far and how much to investigate? *Indian J Surg* 2012; 74: 157-62.
35. Marcucci M, Iorio A, Douketis J. Management of patients with unprovoked venous thromboembolism: an evidence-based and practical approach. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 2013; 15: 224-39.
36. National Clinical Guide Centre. Venous thromboembolic diseases: The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. In: Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Royal College of Physicians, London 2012; pp. 1-231.
37. Kyrie PA. Review article. Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014? *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 65-9.
38. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Hematology* 2013; 122: 9-14.
39. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al., On behalf of the Euro-phospholipid Project Group (European Forum on Anti-phospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the anti-phospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 2013-48.

Correspondencia:

Dr. Roberto Castañeda-Gaxiola
 Centro Médico American British Cowdray (CMABC), Ciudad de México. México.
 Av. Carlos Graef Fernández, Núm. 154
 Col. Tlaxala
 C.P. 05300, Cuajimalpa de Morelos,
 Ciudad de México
 Tel. 01-55-16647090
 Correo electrónico:
 dr.robertocastaneda@me.com