



ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE PACIENTES CON TROMBOFILIA PRIMARIA. CARDIOCENTRO "ERNESTO CHE GUEVARA". 2011- 2014

Yaimet Casas Carbonell¹, Marcos A. Iraola Luques¹, Yoel Manresa Contreras², Milagros Carmona¹, José Luis Aparicio Suárez³

¹Estudiante 5^{to} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".

²Estudiante 3^{er} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Cuba.

³Especialista de 2^{do} grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Tutor de la investigación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

Correspondencia a: Marcos A. Iraola Luques. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara, Cuba. Correo: marcoail@edu.vcl.sld.cu

Recibido: 28 de mayo de 2014

Aceptado: 17 de agosto de 2014

RESUMEN

Introducción: La trombofilia primaria es una enfermedad poco frecuente y sub-diagnosticada.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes con trombofilia primaria atendidos en el Cardiocentro Ernesto Che Guevara, en el período de septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Diseño Metodológico: Se realizó un estudio observacional-descriptivo-transversal con búsqueda de información retrospectiva en los pacientes atendidos en la consulta de Trombofilia del Cardiocentro Ernesto Che Guevara, durante el período de septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Resultados: Los factores de riesgo de mayor frecuencia determinados fueron hipertensión arterial en el 19,1 %, obesidad con igual frecuencia y en el 17 % la cirugía mayor. En el 98,1 % de los pacientes el primer episodio trombótico objetivado ocurrió antes de los 50 años, el 75,5 % presentó trombosis recurrentes y en el 47,2 % no se detectó factor precipitante. El 45,2% de los pacientes presentaron trombofilia primaria, de estos en el 37,5 % se determinó más de un factor trombofílico.

Conclusiones: Se determinó trombofilia primaria en casi la mitad de los pacientes involucrados en el estudio, el déficit de proteína S fue la causa predominante, se identificó trombofilia combinada, siendo la asociación más frecuente el déficit de proteína C y S.

Palabras clave: Trombofilia, trombosis, trombosis intracraneal.

ABSTRACT

Introduction: Primary thrombophilia is a rare and under-diagnosed disease.

Objective: To characterize clinically and epidemiologically patients with primary thrombophilia treated at the Cardiology Center Ernesto Che Guevara, in the period between September 2011 to February 2014.

Materials and Methods: A cross-sectional, descriptive-observational study with retrospective data search in patients treated at the Cardiology Thrombophilia of Ernesto Che Guevara, during the period September 2011 to February 2014.

Results: The risk factors most frequently identified were hypertension in 19.1%, and obesity with equal frequency in 17% of major surgery. In 98.1% of patients the first thrombotic event occurred before the age of 50 and 75.5% had recurrent thrombosis. 45.2% of patients had primary thrombophilia; in 37.5% of these was determined more than one thrombophilic factor.

Conclusions: Primary thrombophilia was found in almost half of the patients involved in the study, protein S deficiency was the predominant cause, and combined thrombophilia was identified, being the most frequent, the association of protein C and S deficiency.

Key words: Thrombophilia, thrombosis, intracranial thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Son muchas las alteraciones que pueden estar relacionadas con la trombosis: problemas genéticos y adquiridos. La trombosis de un vaso venoso o arterial puede ser letal y discapacitante.¹ Prospecciones económicas realizadas para ciertos países occidentales (EE. UU., Japón, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España) estimaron en 1,2 millones los casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) anuales y en más de 52 millones los individuos susceptibles de profilaxis. Estos datos avalan el importante problema económico que implica la ETE.²

En el año 2012, la enfermedad vascular cerebral fue la tercera causa de muerte en Cuba: 8891 personas al año, con una tasa de mortalidad anual de 79.0 por cada 100 000 habitantes; las fuentes demuestran que se ha ido incrementando su frecuencia en el país. Las últimas estadísticas publicadas (2012) revelan que Villa Clara se encuentra dentro de las cinco primeras provincias afectadas por esta enfermedad, documentándose 624 defunciones en el año 2012.^{3,4}

Ya con un panorama claro de lo que representan las enfermedades tromboticas, es necesario definir que trombofilia describe toda situación que puede ser heredada, adquirida, aguda o crónica, en la que existe la posibilidad de que se desencadene la formación de un coágulo en el momento y lugar inapropiados, originando eventos oclusivos arteriales y venosos mediante la formación de un trombo. Trombofilia es el término adecuado para describir lo que anteriormente se designaba como estado protrombótico o estado de hipercoagulabilidad.¹

En la actualidad, la trombofilia ha tenido un notable incremento como causa de morbilidad y mortalidad, al adquirir factores de riesgo propios de la vida moderna y por el importante desarrollo de algunas sociedades. En función de las características geográficas, raciales y socioculturales, se puede decir que se trata de un problema universal.⁵

Uno de los defectos familiares descritos en 1965, realizada por Egeberg, evidencia la deficiencia de la antitrombina (AT).⁶ En 1983, Broekman y colaboradores estudiaron tres familias danesas, descubrieron la deficiencia de proteína C (PC).

Años más tarde se descubrió la deficiencia hereditaria del cofactor de la proteína C y S (PS).⁷ En 1993, se introdujo el concepto de resistencia a la proteína C activada (RPCa).⁵

En 1994 Bertina y colaboradores, en la Universidad de Leiden, identificaron la mutación del factor V de Leiden,⁸ y posteriormente un grupo liderado por Bertina identificó la mutación del gen de la protrombina (G20210A). Estas dos mutaciones explican solas, o en asociación con factores de riesgo adquiridos, aproximadamente del 20 % al 30 % del primer evento en casos no seleccionados de TVP, y del 60% al 70% de los casos de trombosis recurrente y de trombosis que ocurre prematuramente en los jóvenes.⁹

La incidencia real de la trombofilia primaria no se conoce bien, puesto que aún no se establecen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis y que aun en un mismo país existen resultados diferentes. Sin embargo, se ha estimado una incidencia aproximada en la población general de 1:2 500 como a 1:5 000. De las trombofilias primarias las deficiencias de AT, PC y PS se estima en menos del 15%; de estas deficiencias es más frecuente la de PC, con una estimación de 1:500, en comparación a la deficiencia de AT de 1:5 000.^{10, 11}

Por otra parte la causa más frecuente de trombofilia primaria, la RPCa, se estima en una incidencia del 3 % al 7 % en población caucásica, y se presenta en aproximadamente en el 50% de los casos de trombosis.¹² Se debe sospechar una predisposición hereditaria cuando la trombosis ocurre en edad temprana (antes de los 40 a 50 años), es idiopática o recurrente, afecta un sitio inusual (cerebro, retina, venas mesentéricas), es desencadenada por embarazo, terapia de reemplazo hormonal estrogénica o contracepción hormonal, y presentación familiar.⁹

En Cuba son pocas las investigaciones encontradas sobre trombofilia primaria, específicamente en nuestra provincia no se ha publicado ningún estudio relacionado con la temática hasta el momento.

Por lo anteriormente expuesto se propone cómo problema científico: ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con trombofilia primaria atendidos en el Cardiocentro Ernesto Che Guevara en el período de septiembre del 2011 a febrero del 2014?

OBJETIVO

Caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes con trombofilia primaria atendidos en el Cardiocentro Ernesto Che Guevara en el período de septiembre del 2011 a febrero del 2014.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con cuadros de episodios trombóticos, que hicieron sospechar una trombofilia y que asistieron a la consulta de Trombofilia del Cardiocentro Ernesto Che Guevara durante el período de septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Universo de estudio

Se constituyó por 53 pacientes que presentaron episodios trombóticos, atendidos en la consulta de Trombofilia del Cardiocentro Ernesto Che Guevara durante el período estudiado. Los pacientes cumplían con los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de trombofilia, se excluyeron aquellos que no contaban con una historia clínica (HCI) completa y con diagnóstico previo de trombofilia adquirida.

Variables

Grupo de edades, sexo, color de piel, factores de riesgo sugerentes de trombofilia, criterios clínicos de trombofilia, ubicación clínica del primer evento trombótico y causas de trombofilia primaria.

Procedimientos e instrumentos de recolección de datos

La información se obtuvo a partir de una revisión de las historias clínicas, para facilitar este proceso se elaboró una planilla de recolección de datos. En cuanto a la analítica de laboratorio, se tuvo en cuenta solamente para el estudio algunos de los factores indicadores de trombofilia primaria: factor V Leiden, proteína C, proteína S, antitrombina III y gen de la protrombina, pues existen otros que apoyan el diagnóstico de trombofilia hereditaria que no se incluyeron debido a que no se contaba con el equipamiento necesario para determinarlos. Se consideró como déficit todos los valores bajo el rango mínimo.

Procesamiento estadístico

La información se introdujo en una base de datos que fue procesada por el paquete estadístico SPSS Windows versión 15.0 mediante el cual se procesó la información posteriormente. La información estadística se presenta en forma de tablas y gráficos mediante el empleo de distribuciones de frecuencias, absolutas y relativas para las variables cualitativas, y media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas.

Limitaciones del estudio

No se contó con el funcionamiento del equipo para la determinación de antitrombina III en el centro de estudio. Los resultados obtenidos, en relación a este factor, se obtuvo de los pacientes que se realizaron la prueba en La Habana; además, los restantes estudios para trombofilia primaria no se pudieron desarrollar en todos los pacientes involucrados. El número de pacientes fue relativamente pequeño, pues se trata de una entidad que recientemente se comenzó a estudiar como parte de la consulta de Trombofilia del Cardiocentro Ernesto Che Guevara.

Aspectos éticos

Se cumplieron estrictamente los principios éticos establecidos en las normas relacionadas al manejo de historias clínicas. Los datos personales y de identificación de los pacientes no fueron publicadas, siguiendo los principios éticos de la investigación científica de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía.

RESULTADOS

En el estudio se analizaron datos de 53 pacientes. De ellos el 54,7 % (29 casos) pertenece al sexo masculino, mientras que en el sexo femenino se observaron 24

pacientes (45,3 %). El color de piel blanca en los pacientes estudiados estuvo representado por el 77,4 %. La edad media de los pacientes fue de $33 \pm 11,5$ años, el grupo etáreo de 31 a 39, representó el 28,3 %.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según grupo de edades. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Grupo de edades	N	%
	$33 \pm 11,5^a$	
4-12	3	5.7
13-21	5	9.4
22-30	13	24.5
31-39	15	28.3
40-48	14	26.4
49-57	2	3.8
58-66	1	1.9

Fuente: Historias clínicas

^a Edad expresada en media \pm DE

En la tabla 2 se observan los factores de riesgo sugerentes de trombofilia donde se identificó la HTA y la obesidad con el 19,1 %. Es necesario señalar que se encontraron 15 pacientes con más de un factor.

Tabla 2. Factores de riesgo sugerentes de trombofilia. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Factores de riesgo ^a	No	%
Hipertensión arterial	9	19.1
Obesidad	9	19.1
Síndrome Antifosfolípido	3	6.4
Tratamiento con heparina	3	6.4
Inmovilización mayor	2	4.3
Uso de anticonceptivos orales	2	4.3
Estasis vascular	2	4.3
Infecciones	2	4.3
Padecimientos hematológicos	2	4.3
Otros ^c	5	10.5

Fuente: Historias Clínicas.

^a Se determinaron 15 pacientes con más de un factor de riesgo.

^b Enfermedad maligna, viajes de larga duración, dislipidemia, hipotiroidismo e insuficiencia cardiaca congestiva.

En la tabla 3 se muestran los criterios clínicos de trombofilia y se puede observar que en el 98,1 % de los pacientes (52 personas) el primer episodio trombótico objetivado ocurrió en edades tempranas (antes de los 50 años).

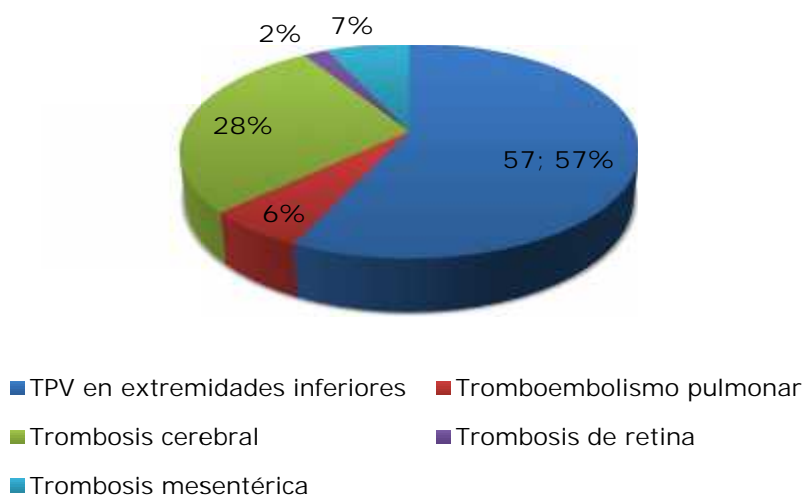
Tabla 3. Criterios clínicos de trombofilia en los pacientes estudiados. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Criterios Clínicos	No	%
Trombosis a edades tempranas	52	98.1
Recurrencia de las trombosis	40	75.5
Trombosis sin causa aparente	25	47.2
Historia familiar de trombosis	19	35.8
Localización inusual de las trombosis	15	28.3
Relación de las trombosis con pérdidas fetales recurrentes	1	4.2
Resistencia al tratamiento anticoagulante convencional	2	3.8

Fuente: Historias Clínicas.

Respecto al nivel anatómico del primer evento trombótico (Gráfico 1), se observó que en el 57 % de los pacientes (30 casos) se comprometieron venas de extremidades inferiores, el 28 % (15 pacientes) se ubicó en territorio cerebral.

Gráfico 1. Localización clínica del primer evento trombótico. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.



El análisis por déficit de factores de la coagulación (Tabla 4) muestra la deficiencia de proteína S y mutación del factor V Leiden en el 42,1 % y el 15,6 % de los casos, respectivamente.

Tabla 4. Causas encontradas de trombofilia primaria. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Factor trombofilia	N/ pruebas realizadas*	%
Déficit de proteína S	16/38	42.1
Mutación del Factor V de Leiden	5/32	15.6
Déficit de proteína C	5/38	13.2
Mutación del gen de la protrombina (G20210A)	4/32	12.5
Déficit de antitrombina III	3/26	11.5

Fuente: Historias Clínicas.

*El numerador corresponde al número de pruebas positivas y el denominador corresponde al número de pruebas realizadas.

En la Tabla 5 se muestra la distribución de los pacientes con trombofilia primaria de acuerdo a la localización de trombosis. De los 24 pacientes (45.2 %) encontrados con trombofilia primaria se encontraron 16 pacientes (66.7 %) con compromiso de las extremidades inferiores, de los cuales 10 casos presentaron déficit de proteína S.

Tabla 5. Trombofilia primaria de acuerdo a la localización de trombosis. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Septiembre del 2011 a febrero del 2014.

Trombofilia	TVP/MI 16 (66.7%)	TEP 1 (4.2%)	TC 4 (16.6%)	TR 1 (4.2%)	TM 2 (8.3%)
Déficit de proteína S	10	1	3	0	2
Déficit de proteína C	5	0	0	0	0
Mutación del gen de la protrombina (G20210A)	4	0	0	0	0
Mutación del Factor V Leiden	3	0	1	1	0
Déficit de antitrombina III	2	0	0	1	0

Fuente: Historias Clínicas.

Leyenda: TVP/MI: trombosis venosa profunda de miembros inferiores. TEP: tromboembolismo pulmonar. TC: trombosis cerebral. TR: trombosis de retina. TM: trombosis mesentérica.

En 9 pacientes (37,5 %) se encontró más de un factor trombofílico, observándose el déficit de proteína C con déficit de proteína S en 4 de estos pacientes y la mutación del gen de la protrombina con el déficit de la proteína S en 2 pacientes, combinaciones que se encuentran en los pacientes con TVP de las extremidades inferiores.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que los cuadros de trombofilia primaria se observan, en la práctica, en pacientes con episodios trombóticos, lo cual sienta las bases para continuar las investigaciones relacionadas con defectos trombofílicos hereditarios. 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.

Es de interés notar la temprana edad de aparición de los síntomas, más de la mitad de los pacientes sufre un episodio trombótico antes de los 40 años, muchas veces son extensos y con riesgo para futuras recidivas, lo que coincide con otros estudios de trombofilia primaria.^{5, 13}

En todas las literaturas revisadas sobre este tipo de trombofilia, el sexo de los pacientes más frecuente es el femenino,^{5,14} en los cuales se observa factores de riesgo como embarazo, puerperio y consumo de anovulatorios orales,^{5, 13, 14,15} estos resultados no se relacionan con los de este estudio, el sexo masculino fue el predominante; la hipertensión arterial, la obesidad y las cirugías mayores, fueron los factores de riesgo preponderantes. Estas diferencias con otros estudios podría explicarse, pues antes de los 50 años de edad la prevalencia de hipertensión arterial es un poco menor en mujeres que en hombres.¹⁶

La trombosis arterial se origina sobre una placa de aterosclerosis (aterotrombosis). Existen muchos factores que se relacionan con la aterotrombosis como la hipertensión arterial, factor de riesgo más frecuente en el presente estudio.¹

La trombosis venosa profunda es un trastorno frecuente en la práctica médica occidental que afecta a uno o dos de cada 1 000 habitantes adultos al año. Las intervenciones quirúrgicas aumentan las probabilidades de padecer una trombosis venosa profunda. En Cuba la trombosis venosa profunda constituye uno de los principales motivos de ingreso en los servicios de angiología y cirugía vascular.²

La trombosis venosa profunda fue la localización clínica más frecuente encontrada en estos pacientes, lo que coincidió con otros estudios.^{13, 14} Por otra parte, la segunda ubicación clínica de trombosis más observada fue la cerebral, situación similar se encuentra en el estudio realizado en una institución mexicana en el 2010.⁵

Se identificaron, además de la trombosis cerebral, otras localizaciones inusuales tales como retina y mesenterio. La trombosis en sitio inusual sigue siendo un

problema clínico de difícil abordaje, tiene implicaciones clínicas muy importantes con tasas de morbilidad y mortalidad.^{17, 18}

Destacable es también el porcentaje de los pacientes en quienes no se identificó un gatillante adquirido para su episodio trombótico, que representó casi la mitad de los casos. 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. Cabe remarcar que muchos de los pacientes que presentaron factores de riesgo se habían enfrentado previamente a situaciones parecidas (cirugías sin complicaciones e inmovilizaciones), lo cual sugiere que los factores desencadenantes no son suficientes por sí mismos para sobrepasar el umbral pro-coagulante que desencadena el episodio trombótico.

Se determinó trombofilia primaria en casi la mitad de los pacientes estudiados, se ignora la frecuencia real de esta entidad en el estudio, pues la investigación estuvo limitada por la falta de recursos, no se contaba en el centro con todos los equipos necesarios para determinar todos los factores involucrados en la trombofilia primaria. Se realizaron algunos por la coordinación previa con el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, es por esto que continuar los estudios puede aportar mayor número de pacientes.

Está bien determinado que estas deficiencias son responsables de trombosis en edad temprana, de hecho la prevalencia más frecuentemente informada es la RPCa, y a la cual se le atribuye la principal causa de trombosis venosas; sin embargo, con este estudio se demostró una baja prevalencia.

En esta investigación se evidenció la mutación G20210 del gen de la protrombina en pocos pacientes, lo que también implica una baja penetración de este defecto. Al encontrar prevalencia baja de mutaciones atribuibles al Factor V Leiden y a la G20210 de la protrombina, con valores similares a lo previamente publicado en Brasil, hace pensar que estos dos defectos son importados por la población Europea y que sí juegan un papel muy importante las diferencias raciales.⁵

Las deficiencias más frecuentes publicadas en la literatura son la resistencia a la proteína C activada (relacionada con una anomalía molecular del factor V) y la mutación G20210A de la protrombina, con una menor incidencia para las deficiencias de antitrombina (actividad cofactora de la heparina) y proteínas C y S; estos estados se asocian generalmente con la aparición de trombosis venosas y con mucha menor frecuencia de trombosis arteriales;¹⁹ sin embargo, en este estudio el defecto más frecuente fue el déficit de proteína S, que lo diferencia de otros.^{5,18} Conocer los defectos permite ajustar el tipo y duración del tratamiento anticoagulante al nivel de riesgo, facilita la recomendación de medidas preventivas para evitar o manejar la exposición a factores adquiridos de riesgo.

Al realizar el análisis por territorio comprometido en los casos en que se pudo identificar trombofilia primaria, se determinó el déficit de proteína S como el más frecuente para la mayoría de los casos de trombosis, exceptuando retina, no coincidiendo con otras literaturas.¹⁷

La deficiencia de proteína S puede presentarse en alrededor de 1 de cada 20 000 personas, de forma congénita o adquirida. El espectro clínico de trombosis es muy amplio, pero solo el 1 % de todos los fenómenos trombóticos se debe a esta deficiencia.²⁰ También se ha asociado con trombosis venosa profunda recurrente y, aunque la enfermedad arterial es menos frecuente, se han descrito eventos isquémicos cerebrales en adultos jóvenes.^{21, 22, 23}

En el caso de trombosis de retina, solo se encontró el déficit de antitrombina III y mutación del factor V Leiden. En otros estudios se determina el déficit de las proteínas C y S, así como de antitrombina III y la hiperhomocistinemia, como causa de oclusión arterial aguda en retina. Se han descrito algunos casos en pacientes con el factor V de Leiden; sin embargo, dada la alta frecuencia de esta mutación en la población general la asociación en esos casos se considera fortuita.²⁴

Se encontraron algunos pacientes con más de una prueba positiva, lo que sugiere trombofilia combinada, donde la asociación del déficit de las proteínas C y S fue la predominante. La prevalencia de estos estados trombofílicos no es frecuente, y la asociación de varios factores es muy rara. Hasta el 2013 solo existían 320 pacientes en el mundo informados con la combinación de las proteínas C y S, en Cuba hasta esta fecha solo se encuentra un caso publicado.^{23, 25}

La mayoría de los investigadores defienden la coheredabilidad de varios factores de riesgo trombofílico, leves o moderados, que en combinación producirán una expresión clínica mayor. Esto justifica, en gran medida, el incremento en la predisposición a presentar episodios trombóticos en aquellos casos donde hay manifiesto más de una deficiencia que en los individuos con una sola.

La principal razón para la investigación de la hipercoagulabilidad en un paciente es establecer recomendaciones profilácticas y terapéuticas específicas que prevengan la aparición de un episodio trombótico.¹⁹

Debe enfatizarse que el concepto de trombofilia hereditaria emergió recién en los últimos 20 años, y aún está evolucionando, por lo que se espera que nuevos factores de riesgo emerjan en el futuro, dada la activa investigación que se desarrolla en esta área.

CONCLUSIONES

En los pacientes incluidos en el estudio, los factores de riesgo de trombosis más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la obesidad. El criterio clínico de trombofilia predominante fue la edad, la ubicación clínica del primer evento trombótico fue la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores. Se determinó trombofilia primaria en casi la mitad de los pacientes, encontrándose que el déficit de proteína S fue la causa predominante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez M, Rodríguez F. Riesgo protrombótico. Med Int Mex. 2011; 27(3):281-83.

2. Cristina I, Barnés JA. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Cub de Angiología y Cirugía Vascolar*. 2013; 14.
3. Rubio B, Salazar M, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. *El Residente*. 2012; 7(1):16-20.
4. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario Estadístico de Cuba 2012. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013.
5. Martínez C, Romo A, Zavala C, Gaminio E, Montañó EH, Ramos C, Collazo J. Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2010; 73(4).
6. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombous formation. *New Eng J Med*. 2008; 359: 938-48.
7. Linnemann B, Meister F, Schwonger J, Schindewolf M, Zgouras D, Lindhoof-Last E. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep vein thrombosis. *Thromb Haemos*. 2008; 100: 440-46.
8. Middeldorp S, Van Hykkama A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Brit Journ Haem*. 2008; 143:321-35.
9. Tobón LI. Trombofilias, aproximación al diagnóstico y al tratamiento. *Rev Colombiana de Cirugía Vascolar*. 2007; 7(3):11-18.
10. Whitlatch N, Ortel T. Thrombophilia: When should we test and how does it help? *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 25:25-37.
11. Varga EA, Kerlin BA, Wurster MW. Social and Ethical Controversies in thrombophilia testing and Update on genetic Risk Factor for venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemos*. 2008; 34:549-60.
12. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59:155-67.
13. Srur E, Vargas C, Salas S, Parra JA, Bianchi V, Mezzano D, Muñoz B, Vásquez M, Pacheco E. Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1466-73.
14. Christiansen S, Cannegieter S, Koster T, et al. Trombofilia, Factores Clínicos y Eventos Trombóticos Venosos Recurrentes. *JAMA* 2005; 293(19):2352-61.
15. Orts JA, Zúñiga A, Arnao M, Bonanad S, Vicente AI, Llopis I. Paciente en estado de hipertrombofilia sin eventos trombóticos. *Rev An Med Interna*. 2005; 22(10).
16. Víctor RG. Hipertensión arterial. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 23 ed. España: Elsevier; 2009: 430-450.
17. Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6):582-87.
18. Buitrago LE, Casas CP, Solano MH. Trombosis inusuales y trombofilia, un problema difícil de abordar. Experiencia de cuatro años. *Acta Med Colomb*. 2013; 38 (3).

19. Páramo JA. Diagnóstico de hipercoagulabilidad. Rev Clin Esp. 2001; 201:30-2.
20. Joshi A, Jaiswal JP. Deep vein thrombosis in protein S deficiency. J Nepal Med Assoc. 2010; 49(177):56-8.
21. Hamilton K, Salman MS, Schwartz I, McCusker PJ, Wrogemann J, Rafay MF. Arterial ischemic stroke in an adolescent with presumed perinatal ischemic stroke. J Child Neurol. 2012; 27(1):94-8.
22. Muwakkit SA, Majdalani M, Hourani R, Mahfouz RA, Otrock ZK, Bilalian C, et al. Inherited thrombophilia in childhood arterial stroke: data from Lebanon. Pediatr Neurol. 2011; 45(3):155-8.
23. Zamora Y, Agramonte OM, Rodríguez L. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013; 29 (1).
24. Muñoz FJ, Casas P, Pérez M, Rebolleda G. Estudios de hipercoagulabilidad en oftalmología. ¿Qué pedir y cuándo? Arch Soc Esp Oftalmol. 2009; 84(7).
25. Woischnik M, Sparr CH, Kern S, Thurm T, Hector A, Hartl D, et al. A non-BRICHOS surfactant protein c mutation disrupts epithelial cell function and intercellular signaling. BMC Cell Biology. 2010; 11:88.
26. Almeida D. Trombofilia primaria: características de una enfermedad poligénica. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2000; 1(2):148-54.