

Factor V Leiden y Anestesia

Dr. Víctor M. Whizar-Lugo,* Dr. Rafael Hurtado Monroy**

*Investigador C, Institutos Nacionales de Salud

Centro Médico del Noroeste

Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva

Hospital General de Tijuana, ISESALUD

Tijuana B.C., México

vwhizar@anestesia-dolor.org www.anestesia-dolor.org

** Hematólogo-Internista

Hospital Ángeles Pedregal

Ciudad de México

Resumen

La resistencia a la proteína C activada es una anomalía de la coagulación que se relaciona con la mutación genética conocida como Factor V Leiden. El Factor V Leiden es la trombofilia congénita más común y se le considera como un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosa y eventos tromboembólicos, especialmente en los enfermos homocigotos. Esta trombofilia ha sido considerada como un factor de riesgo para trombosis durante el embarazo en las mujeres con trombofilias hereditarias. Los anestesiólogos debemos de conocer las anomalías de la coagulación que se presentan en esta entidad y su forma de manejo, antes de establecer un plan de anestesia. Esta revisión se centra en el Factor V Leiden y las implicaciones anestesiológicas que pueden aparecer en los pacientes con esta particular trombofilia.

Palabras clave. Factor V Leiden, anestesia

Abstract

Activated protein C resistance is a coagulation abnormality related to Factor V Leiden mutation. Factor V Leiden mutation is the most common congenital thrombophilic disorder and is considered as a risk factor for thrombosis, especially in the homozygote patient. It is the leading cause of venous thrombosis during pregnancy in patients with hereditary thrombophilias. Anesthesiologists must be aware of Factor V Leiden coagulation abnormalities and treatment possibilities before making the anesthesia plan. This review article focuses on Factor V Leiden and the anesthetic implications that arise in patients with this thrombophilias.

Key words. Factor V Leiden, anesthesia management.

Introducción

Las trombofilias o estados de hipercoagulabilidad son entidades nosológicas heterogéneas con mezclas de factores heredados y adquiridos que se caracterizan por tener un riesgo mayor de eventos trombóticos venosos y a veces trombos arteriales. Su estudio y manejo requiere de la intervención simultánea de varios especialistas. La trombosis venosa (TV) es un factor importante de morbimortalidad en los pacientes médicos y aún más en los enfermos quirúrgicos; invalidez por trombosis aguda, síndrome postflebitico y tromboembolia pulmonar (TEP), son algunos de las consecuencias. En Estados Unidos de Norteamérica alrededor de 1 a 2 por cada 1000 pacientes, por año desarrollan

TV y se mencionan hasta 250,000 hospitalizaciones anuales por enfermedad tromboembólica. La TEP produce 50,000 muertes cada año.¹ En México la tasa de mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa es de 1.44 por 100,000 habitantes, datos basados en certificados de defunción.² La Tríada de Virchow, descrita en 1848 por el patólogo alemán Rudolf Ludwig Carl Virchow (Figura 1) incluye tres elementos: a) Ectasia venosa, b) Cambios en la pared vascular y c) Cambios en la composición de la sangre. Son estos cambios sanguíneos los que en la actualidad se describen como trombofilia o estados de hipercoagulabilidad que se caracterizan por trombosis de carácter patológico. La primera forma de trombofilia fue descrita por Egeberg en 1965 al descubrir el déficit de antitrombina III, una

condición heredada de trombofilia. En la década de 1980 se describieron los déficits de Proteína C y Proteína S y en la siguiente década la Resistencia a la Proteína C activada (RPCa) y Factor V de Leiden (FVL).

En la formación normal o patológica de un trombo intervienen varios elementos que modifican los mecanismos de la coagulación. La suma de esos factores de riesgo protrombótico es lo que determina la formación de un coágulo patológico, lo cual se incrementa de manera importante cuando se suman los factores genéticos con elementos adquiridos. Por ejemplo; la suma de uso de contraceptivos y FVL heterocigoto puede aumentar el riesgo de TV hasta un 30 a 35 %. En la actualidad se considera que estos factores trombogénicos y tromboembólicos tienen una patología multicausal.^{3,4}



Figura 1. Rudolf L. Carl Virchow

Los adelantos en el conocimiento de los estados hipercoagulables hereditarios y adquiridos modificaron las recomendaciones de prevención, la conducta de sospecha y confirmación diagnóstica, al igual que impactó en el avance y disponibilidad de fármacos anticoagulantes para un manejo más racional de estos pacientes. Cuando uno de los pacientes trombofílicos requieren algún procedimiento quirúrgico o de diagnóstico con anestesia representa un reto al más avezado de los anestesiólogos por dos razones capitales; por un lado está el elevado riesgo de TV, embolismo pulmonar o embolismo a sitios no usuales, y por el otro lado está la posibilidad de que los pacientes con alguna trombofilia reciben alguna forma de anticoagulación profiláctica o completa, lo cual obliga a establecer un planteamiento anestesiológico con características especiales.

El objetivo de este artículo es revisar los estados protrombóticos hereditarios más frecuentes, en especial FVL y las implicaciones que este pueda tener en el periodo perioperatorio, así como analizar el manejo anestesiológico en los posibles escenarios clínicos de los pacientes con FVL.

Coagulación sanguínea y mecanismos anticoagulantes

La coagulación sanguínea es el resultado de la activación secuencial de diferentes proteasas serina que determinan

la formación del trombo en el sitio de lesión vascular. Los anticoagulantes circulantes limitan la formación del trombo. Son cinco los anticoagulantes fisiológicos más importantes: la antitrombina III, que neutraliza la trombina; la proteína C, que inactiva los factores V y VIII; la proteína S, que es un cofactor necesario para la actividad de la proteína C; la trombomodulina, una proteína de la superficie endotelial que se une a la trombina para activar a la proteína C y el factor activador del plasminógeno, que activa al plasminógeno como la principal enzima fibrinolítica. Existen diversas vías por las que se pueden generar el desbalance a favor de la trombosis, pero la clásica trombofilia nace, en general de un déficit de antitrombina, proteína C ó S. Una vez que se forma el coágulo de fibrina, se activa de manera simultánea el sistema fibrinolítico, el cual actúa de una manera anticoagulante degradando la fibrina. Al igual que en la cascada de la coagulación, también existe un sistema profibrinolítico y antifibrinolítico (plasmina – activador plasminógeno y antiplasmina –inhibidor activador plasminógeno respectivamente). Aunque una deficiencia de la actividad fibrinolítica se esperaría una actividad protrombótica, ésta no se ha probado, excepto en la disfibrinogenemia, que es una entidad rara de estado trombofílico.

Clasificación de las trombofilias

La clasificación más simple de los estados de hipercoagulabilidad las divide en dos grupos; los estados trombofílicos primarios o hereditarios y los secundarios o adquiridos (Tabla 1). Otras clasificaciones se basan en su potencia trombogénica (incidencia de trombosis en los portadores de trombofilia), cuando los trombos son venosos, arteriales, o mixtos, desde el punto de vista del sitio donde se presentan las trombosis (vísceras o extremidades).

En los siguientes párrafos se revisan en breve algunas entidades trombofílicas que se consideran de interés para el anestesiólogo no habituado a estas patologías.

Déficit antitrombina III. La antitrombina III es la proteína más importante en la regulación de los mecanismos de la coagulación. Se une a las enzimas procoagulantes como los factores II, IX y X. Se han descrito unas 80 mutaciones que se agrupan en Tipo I y II. La mitad de los casos puede desarrollar TV y el 60% lo hace en forma recurrente. En pacientes con falla hepática, coagulación intravascular diseminada y nefropatas pueden tener déficit adquirido de antitrombina III.

Déficit de proteína C y S. Estas alteraciones genéticas autosómicas dominantes son raras. La forma heterocigota es la más frecuente y se asocia a púrpura fulminante en los recién nacidos. Esta forma heterocigota tiene un riesgo de hasta 75% de desarrollar TV a lo largo de la vida. Las trombosis en los pacientes con deficiencia de proteína S suelen ser mesentéricas o cerebrales, o se manifiestan como tromboflebitis superficiales.

Mutación gen de la protrombina. Se trata de un defecto genético autosómico dominante que se caracteriza por la sustitución de guanina por adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina y se manifiesta por un incremento de los niveles séricos de protrombina. Esta alteración cromosómica fue descrita por Poort en 1996.⁵ Al parecer

Tabla 1. Clasificación de las trombofilias

Trombofilias Primarias	Trombofilias Secundarias
Déficit Antitrombina III	Embarazo
Déficit Proteína C	Inmovilidad
Déficit Proteína S	Trauma
Factor V de Leiden (RPCa)	Postoperatorio
Mutación gen protrombina 20210	Anticonceptivos orales, estrógenos
Niveles elevados factor VIII	Síndrome antifosfolípidos
Hiperhomocisteinemia	Malignidad
Disfibrinogenemia	Síndrome nefrótico
Déficit factor XII	Síndrome mieloproliferativo
Trastornos generación plasminógeno	Hemoglobinuria paroxística nocturna
	Síndrome de Behcet

tiene una prevalencia menor que el FVL; un 6.2% son portadores en los pacientes con un primer episodio de TVP y 2.2% en la población sana.

Hiperhomocisteinemia. La homocisteína es un aminoácido intermediario del metabolismo de la metionina. Se convierte de vuelta a metionina por la metilnetetrahidrofolato reductasa o por la homocisteína metiltransferasa. Cuando se produce un defecto de cualquiera de estas vías, se produce un aumento de los niveles de homocisteína. Deficiencias de vitaminas B6, B12 y folato, que son cofactores necesarios para la metilación pueden resultar en niveles elevados de homocisteína. Otras causas de hiperhomocisteinemia son la falla renal crónica, el hipotiroidismo, mesenquimopatías, diabetes mellitus y otras.¹ Esta trombofilia no se asocia a un defecto genético de las proteínas de la coagulación.

Factor V Leiden

El FVL es una condición genética autosómica dominante, que puede ser asintomática o se manifiesta como un estado hipercoagulable, sobre todo cuando se asocia a otros factores trombofílicos como son el uso de estrógenos y el embarazo, o en su forma homocigota. La resistencia a la PCa se describió en 1993 en un paciente con FVL. El FVL fue descrito un año después. Más del 95% de los pacientes con RPCa tienen FVL.⁶

Cuando se describe una mutación genética es importante describir los términos heterocigoto y homocigoto. El genoma humano se compone de 22 pares de cromosomas iguales y un par desigual compuesto por un cromosoma X y uno Y. Cuando un defecto genético se encuentra en uno solo de los cromosomas de determinado par se le denomina heterocigoto, y cuando este defecto o mutación genética afecta ambos cromosomas se trata de un defecto conocido como homocigoto (Figura 2). La proteína normal del factor V existe en dos copias localizadas en ambos cromosomas del par 1 (Factor V/Factor V). En las personas heterocigotas para el FVL, una copia de esta proteína es normal y la otra copia tiene la mutación genética FVL (Factor V/FVL). En los pacientes homocigotos para el FVL, ambas copias tienen la mutación mencionada (FVL/FVL). Esta condición de heterocigoto y homocigoto cobra importancia porque son

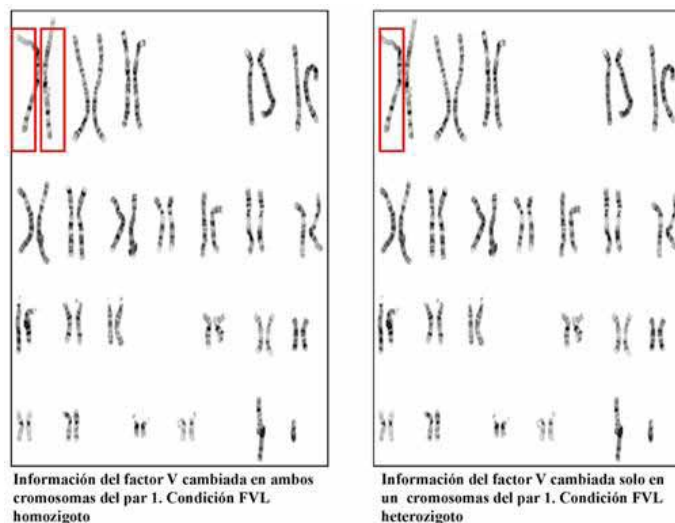


Figura 2. FVL se encuentra en el par 1 del genoma humano. Es homocigoto cuando afecta ambos cromosomas o heterocigoto si está en un cromosoma.

factores determinantes en la incidencia de TV y TE, lo cual determina la evolución de los enfermos como se discute después.

Epidemiología del FVL. Se ha descrito que el FVL es más común entre los caucásicos, donde el 4.4% al 12% de la población general es portador heterocigoto y un 0.06 a 0.25% de esta población son homocigotos para esta mutación genética. En Grecia y norte de Suecia se informan hasta un 10%, mientras que Chipre ocupa la mayor incidencia con 12%. El FVL es menos frecuente en los Bascos-Francos. Se ha propuesto que el FVL tuvo una expansión en Europa durante el periodo neolítico desde un centro Anatólico, de origen probable en lo que hoy es Turquía.^{7,8,9} Esta mutación genética es rara en los Asiáticos, Australasios, Africanos, Hispanos y en los Estadounidenses.^{10,11} En México existen varios estudios en población abierta y en sujetos con historia de trombofilias. Majluf y cols. estudiaron 4345 personas sanas (600 indígenas y el resto mestizos), los indios nativos no tuvieron RPCa y entre los mestizos se encontraron 82 sujetos con RPCa, entre los cuales 32 sujetos tuvieron FVL lo cual significa una prevalencia de 0.85%. Solo 31% de los portadores de RPCa tuvieron FVL.¹² Un estudio realizado en

Tabla 2. Trombofilia y riesgo relativo de trombosis venosa (TV)

Estado Clínico	Riesgo de TV
Normal	1
Uso de contraceptivos en pacientes con sistema de coagulación normal	4
Factor V Leiden heterocigoto	5 - 7
Contraceptivos orales y Factor V Leiden heterocigoto	30 a 35
Factor V Leiden homocigoto	80
Contraceptivos orales y FVL homocigoto	>100 (?)
Protrombina 20210 heterocigoto	3
Contraceptivos orales y protrombina 20210 heterocigoto	16
Protrombina 20210 homocigoto	Se desconoce
Metilen Tetra Hidrolato Folato Reductasa termolábil, homocigoto	2-4
Metilen Tetra Hidrolato Folato Reductasa termolábil, homocigoto, con FVL heterocigoto	20

UCLA que incluyó cuatro grupos étnicos diferentes informó que los Hispano-Americanos tuvieron FVL con frecuencia de 1.65%.¹¹ Los mestizos Mexicanos con historia de trombofilia tienen fenotipo para RPCa en 39%, de los cuales el 8% tienen FVL.^{4,13} Otras mutaciones genéticas asociadas al factor V en pacientes trombofilicos como son el haplotipo HR2, FV Hong Kong, FV Liverpool, FV Cambridge, son raras o no se encuentran en los mestizos Mexicanos por lo que no se deben considerar como contribuyentes mayores en los pacientes trombofilicos de este grupo étnico.¹⁴ En 2003 se publicó el primer artículo con la meta de consensar los estudios hechos en México y optimizar los recursos disponibles en el diagnóstico etiológico de las trombofilias primarias, en especial RPCa y FVL.¹⁵

Mecanismo de acción del FVL. La función de la proteína C es inactivar los factores Va y VIIIa. El proceso se inicia con la activación de la trombomodulina mediante la trombina en la superficie interna de la célula endotelial. Después la trombomodulina se combina con la proteína C y se produce la proteína C activada o PCa. Esta PCa se une a la proteína S en la superficie plaquetaria y degrada al FVa y al FVIIIa. Estos dos últimos pasos favorecen la trombolisis como parte de la homeostasis sanguínea normal. En los portadores de esta mutación genética el FVL, se inactiva en una forma 10 veces más lenta que las personas con factor V normal por lo cual, este factor persiste más tiempo en la circulación y resulta en un aumento de la generación de trombina y un estado hipercoagulable moderado, con niveles elevados de protrombina fragmento F1+2 y otros marcadores activos de la coagulación.¹⁶ En resumen, la característica primordial del FVL es la RPCa donde la modificación en el gene del factor V hace que este factor Va se haga resistente a su inactivación por la PCa, resultando en un estado trombofílico.

Riesgos de ser portador de FVL. Las cifras de TV, TE y TEP que se mencionaron al inicio de esta revisión incluyen a todos los pacientes con y sin factores predisponentes, pero cuando se separan los casos que tienen factores de riesgo para TV y TE, las posibilidades de complicaciones crecen en forma alarmante, como se puede observar en la tabla 2. Un estudio retrospectivo de personas fallecidas con diagnóstico de TEP demostró que el 86% tuvieron una causa asociada, mientras que en el resto (14%) no se encontró un factor etiológico de la TEP. Los autores sugirieron que en este último grupo tuvo un

estado trombofílico hereditario o adquirido no identificado y que pudiera ser relevante para los descendientes.¹⁷ No hay datos disponibles sobre la utilidad de estudios postmortem o en los familiares de este tipo de casos, para determinar la incidencia de FVL, pero se debe de considerar como una posibilidad. Cuando existe esta mutación genética, el FVa es resistente a los efectos fisiológicos normales de la acción inactivadora de la PCa que se ha descrito en párrafos previos. Esta resistencia a la inactivación del FVa en este grupo de pacientes es variable y conduce a elevación sanguínea del FVa y con ello, a la persistencia de los trombos y posible embolia venosa. No hay datos disponibles que sugieran alguna relación entre FVL y trombosis arterial o embolismo arterial.

Diagnóstico de FVL. Para establecer el diagnóstico de TEP hay que pensar en esta mortal entidad. De igual manera, para establecer el diagnóstico de FVL hay que tener en cuenta que los pacientes pueden ser portadores de esta mutación genética. A diferencia de la TEP, los enfermos con FVL no tienen un cuadro clínico específico que oriente hacia esta entidad nosológica y es probable que la mayoría sean portadores asintomáticos. Las personas en las que se debe de sospechar FVL incluyen aquellas con historia personal o familiar de recurrencia de eventos tromboticos primarios, asociados o no con factores de riesgo, las embarazadas con historia de trombosis, de abortos repetidos sin causa aparente, con enfermedad hipertensiva del embarazo, con abrupto placenta, muerte fetal intrauterina, retardo intrauterino del crecimiento, así como en aquellas mujeres que toman estrógenos y han tenido eventos tromboticos, con o sin embolismo.¹⁸ La tabla 3 muestra las circunstancias en las cuales es prudente realizar pruebas de laboratorio para FVL de acuerdo a cuatro consensos.^{19,20,21,22}

No se recomienda establecer un programa de búsqueda intencionada de FVL en la población general, no de rutina durante el embarazo, ni antes o durante el uso de contraceptivos o remplazo hormonal. Tampoco es necesario buscar intencionadamente FVL en el periodo prenatal, ni en los recién nacidos o en niños asintomáticos. Nunca debe de ser rutinario buscar FVL en los pacientes con trombosis arterial, excepto en aquellos casos menores de 50 años con eventos tromboticos arteriales sin explicación aparente. Se sugiere buscar FVL en los individuos Caucásicos con

Tabla 3. Estados clínicos donde se deben de realizar pruebas de laboratorio para FVL

Recomendable hacer pruebas de laboratorio	Considerar pruebas de laboratorio
Primer evento de TEV antes de los 50 años de edad	Preeclampsia severa no explicable, ruptura placentaria o feto con retraso del crecimiento intrauterino
Primer evento de TEV sin causa aparente a cualesquier edad	Primer evento de TEV en relación con tamoxifen u otro modulador selectivo de los receptores estrogénicos
Historia de TEV recurrente	Fumadores menores de 50 años con un primer evento provocado de TEV, con infarto cardiaco o enfermedad vascular cerebral
TEV en sitios inusuales(cerebral, mesentérica, porta, hepáticas)	Mayores de 50 años con primer evento TEV provocado en ausencia de cáncer o aditamento intravascular
TEV durante el embarazo o el puerperio	Adultos asintomáticos miembros de familiares con FVL con historia familiar de TEV a temprana edad
TEV asociada a anticonceptivos o terapia hormonal de remplazo	Mujeres asintomáticas familiares de pacientes con FVL que están embarazadas, que planean embarazo o toman anticonceptivos
Primer TEV en un paciente con familiar en primer grado con TEV antes de los 50 años de edad	Abortos no explicable recurrentes durante el primer trimestre con o sin partos prematuros durante el segundo o tercer trimestre
Mujeres con abortos no explicable antes de la decima semana de gestación	Niños con trombosis arteriales

episodios previos de TV o TEP y en los casos conocidos de hiperhomocistinemia, así como en los familiares de portadores conocidos de FVL.⁸

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico definitivo de FVL se establece en base a dos pruebas de laboratorio:

- Prueba de resistencia a la PCa
- Análisis de DNA de F5, el gen que codifica el factor V, que identifica la mutación de Leiden, la cual se caracteriza por la sustitución específica de G – A en el nucleótido 1691. Esto predice el remplazo simple del aminoácido (R506Q).

La resistencia a la PCa se puede comprobar con dos técnicas diferentes. La prueba original consiste en realizar un TPTa (aPTT) en el plasma del paciente agregando una cantidad estándar de PCa exógena y comparándola con una muestra control sin PCa. Los resultados se expresan como una relación $TPTa + PCa / TPTa - PCa$. Esta prueba de resistencia al efecto anticoagulante de la PCa se interpreta de la siguiente forma: el TPTa normal es 28 a 35 segundos y al agregar la PCa al plasma control esta cifra se alarga normalmente dos o más veces (70 a 100 segundos). En los pacientes heterocigotos con FVL este tiempo solo se prolonga de 1.6 a 1.8 veces y en los homocigotos el tiempo normal se prolonga solo 1.2 a 1.4 veces más. Estos cambios en el TPTa se explican por la inactivación de los factores Va y VIIIa que produce la PCa al añadirse al plasma de sujetos normales, e induce un enlentecimiento de la coagulación con prolongación de TPTa, mientras que en los pacientes con FVL (resistencia a la PCa) se caracteriza por una prolongación mínima del TPTa al añadirse la PCa exógena al plasma en estudio. La segunda prueba disponible en la actualidad es una modificación de la prueba antes descrita y consiste en diluir el plasma del paciente (1:4) con plasma deficiente en factor V. La prueba original tiene una sensibilidad y especificidad del 85 al

90% pero no es confiable en sujetos con TPTa prolongado que usan anticoagulantes (warfarina o heparina), o en aquellos con alteraciones de la hemostasis como son el lupus, embarazo o trombosis aguda. La prueba modificada se puede usar en sujetos anticoagulados, lúpicos, durante el embarazo, en aquellos con trombosis aguda o procesos inflamatorios.^{23,24}

Las pruebas genéticas consisten en un análisis del DNA del gen F5, el cual codifica el factor proteico V. El término FVL se refiere a la sustitución específica de G a A en el nucleótido 1691 en el gen del factor V que predice un remplazo aminoácido simple (R506Q) en uno de los tres sitios de codificación en la molécula del factor Va.

El estudio del DNA en búsqueda de FVL se recomienda en los individuos que tienen un valor bajo en la prueba original de resistencia a la PCa, en aquellos con inhibidores lúpicos y un prolongado TPTa, en pacientes con resultados muy bajos en la prueba modificada de resistencia a la PCa ya que tiene más especificidad para diferenciar heterocigotos de homocigotos y en los casos con resultados limítrofes en las pruebas de resistencia a la PCa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas funcionales antes descritas son candidatos a estudios de su DNA para definir su estado de homo o heterocigotos, al igual que en los familiares de los enfermos conocidos como portadores de FVL.¹⁹

Tratamiento de los pacientes con FVL

El riesgo intrínseco de enfermedad tromboembólica recidivante es el factor más importante que determina el manejo integral de los pacientes con FVL. Como se mencionó, este riesgo se modifica por factores trombofílicos como; el

embarazo, el uso de anticonceptivos, cirugía mayor, cáncer, y otros.

Anticoagulación. Ante la evidencia clínica de un trombo venoso agudo se debe de iniciar tratamiento de acuerdo con las guías recomendadas con anticoagulación con heparina regular, fraccionada y/o anticoagulantes orales por un tiempo variable, el cual depende de cada paciente. La anticoagulación prolongada es debatible y es raro que los enfermos con FVL heterocigotos requieran anticoagulación por más de seis meses posterior a un evento trombótico único. Los pacientes con múltiples eventos trombóticos, con o sin embolismo (en especial los homocigotos), o con factores de riesgo coexistentes, pueden ser candidatos a la anticoagulación prolongada, y se debe de vigilar muy de cerca por el riesgo de hemorragia severa. Estos son los pacientes que representan un reto especial en anestesiología, como se analizará después.

Anticoagulación profiláctica. Las medidas preventivas son controversiales. En ausencia de historia de trombosis la anticoagulación profiláctica prolongada no se ha recomendado en los portadores heterocigotos asintomáticos de FVL. Cuando hay factores de riesgo asociados, se puede usar anticoagulación profiláctica para prevenir trombosis. Después de un evento de trombosis venosa profunda, los pacientes deben usar medias antiembólicas por dos años después de la trombosis.

Prevención de complicaciones secundarias a la presencia de FVL. Se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina en las embarazadas con FVL con historia de abortos de repetición. La daltaparina en combinación con dosis bajas de aspirina disminuye la pre eclampsia en un 20% y el riesgo de retraso del crecimiento fetal en 30%.²⁵

Embarazo y Factor V Leiden

El embarazo cursa con un estado fisiológico de hipercoagulabilidad como protector del sangrado periparto. Se caracteriza por aumento de los factores coagulantes I, II, VII, VIII, IX y XII, baja de proteína S, y aumento de la resistencia a la PCa. El embarazo por el mismo, tiene un alto riesgo de eventos tromboembólicos de hasta 6 veces más que las mujeres no embarazadas, y se estima una incidencia global de trombosis venosa de 1 por cada 1000 embarazos. En el primer mundo, el tromboembolismo venoso es la primer causa de morbilidad y mortalidad materna,²⁶ mientras que en México, son la hemorragia obstétrica, pre eclampsia, eclampsia, aborto y sepsis. (las tres primeras causas se relacionan en la literatura con estados trombofílicos). FVL heterocigoto y embarazo aumenta dos a tres veces el riesgo relativo de aborto, pre eclampsia, retardo del crecimiento fetal in útero y desprendimiento placentario. No obstante estos datos, la posibilidad de un embarazo normal es alta en las mujeres con trombofilias hereditarias.

Eclampsia y pre eclampsia. La toxemia del embarazo puede ocurrir con la presencia de FVL. Diversos estudios informan una prevalencia significativa de esta genopatía en mujeres toxémicas (8 a 26 %) cuando se comparan con mujeres con embarazo normal, (2-10 %)^{27,28} datos que son contradictorios. Mello y cols.²⁹ encontraron una asociación

más directa entre FVL y la severidad con la pre eclampsia o pre eclampsia de inicio temprano. Un estudio con pacientes mexicanas no encontró relación entre esta anomalía genética y pre eclampsia eclampsia.³⁰ Las mujeres con FVL y pre eclampsia severa pudieran tener complicaciones maternas severas, al igual que una evolución adversa del neonato con mayor frecuencia que las embarazadas sin trombofilia.²⁹ Larciprete y su grupo³¹ no encontraron asociación entre FVL con pre-eclampsia.

Aborto. El riesgo de abortos es dos a tres veces más que en las embarazadas normales, sobre todo en las pacientes con FVL heterocigoto. Un estudio mostró aborto en el 11% de las mujeres heterocigotos con FVL vs. 4.2 % en las mujeres sin FVL.³² El estudio de Rai y cols. encontró que esta mutación genética es un factor adverso de alto riesgo en la evolución del embarazo.³³ Dos meta-análisis recientes confirman estos datos de asociación de FVL con pérdida fetal.^{34,35} Por otra parte, el estudio prospectivo de Vossen y cols.³⁶ en mujeres trombofílicas sin historia de abortos, demostró que el FVL solo confiere un riesgo relativo leve de 1.4 de pérdida fetal.

Retraso del crecimiento fetal. Los datos publicados son controversiales y se tiene la hipótesis que el retraso del crecimiento del producto pudiera ser resultado de perfusión placentaria anormal. Se encontró FVL en el 8 al 35 % de las mujeres con retraso del desarrollo del feto, en comparación con solo 2 a 4 % de las mujeres control.²⁷ El meta-análisis de Duding y cols.³⁴ asocia FVL con un riesgo de 3 a 5 veces mayor de retraso en el crecimiento fetal, aunque otros estudios no encontraron esta relación.^{37,38}

Desprendimiento placentario. La información disponible es también controvertida, si bien la mayoría de los autores coinciden en una relación positiva FVL-desprendimiento de la placenta. Wiener, Kupfermic^{39,40} encontraron FVL en el 22 % al 30 % de mujeres con desprendimiento placentario. El estudio prospectivo hecho en Grecia por Androutsopoulos⁴¹ con 396 mujeres sanas mostró que el 1% (4 casos) tenían FVL/MTHFR T677T, y otras dos con el genotipo FII G20210A/MTHFR T677T. Se concluyó que estas trombofilias aumentan la posibilidad de desprendimiento placentario. En la república Checa se encontró que la forma heterocigoto de FVL estuvo presente en el 14% de los casos con desprendimiento placentario, comparado con tan solo 5.1% del grupo control.⁴² mientras que otro estudio hecho en Estados Unidos de Norteamérica, no demostró relación entre la ruptura placentaria, ni baja de peso al nacer con trombofilia materna.⁴³

Kist y cols.⁴⁴ revisaron la razón de la controversia en relación a las trombofilias y la evolución adversa del embarazo. Este grupo Holandés analizó la influencia de los supuestos factores de confusión como; la etnicidad, severidad de la enfermedad y la forma de diagnóstico de los artículos con una relación discutible de las trombofilias y embarazos complicados entre 1966 y 2006. Buscaron específicamente pérdida fetal, muerte intrauterina, pre eclampsia, HELLP, eclampsia, retraso de crecimiento del feto y desprendimiento placentario combinados con trombofilia materna. Estos investigadores demostraron aumento de la prevalencia de trombofilia en la mayoría de las complicaciones del embarazo, y FVL el componente de más influencia en el segundo y tercer trimestre de embarazo. El FVL tuvo menos relación con

problemas durante el primer trimestre, pérdida fetal y pre eclampsia, ruptura placentaria y retraso del crecimiento fetal. La etnicidad, pruebas genéticas y la severidad de la enfermedad son factores determinantes confusos en las diversas complicaciones del embarazo. Enfatizan la necesidad de estudios más uniformes para determinar el impacto real de las trombofilias en la mujer embarazada.

Anestesia y Factor V Leiden

Como anestesiólogos mexicanos, las probabilidades de manejar un paciente con FVL son más remotas que las ocasiones que tienen los colegas en los países anglosajones. Sin embargo, algunos estudios hechos en nuestro país en población abierta y en personas con historia de trombofilia primaria sugieren que en México podríamos ver incidentalmente un paciente quirúrgico con FVL. Por ejemplo, una investigación demostró que hasta el 8% de los mestizos mexicanos con historia de estados hipercoagulables primarios son portadores de FVL. Estos datos en mestizos mexicanos son suficientes para considerar la importancia del tema en connacionales que quizá puedan requerir de un procedimiento anestésico.^{4,12,13} En una búsqueda intencionada de información FVL-anestesia, se encontraron escasos estudios clínicos y una revisión amplia⁴⁵ de los cuales se deduce que, como anestesiólogos nos podemos enfrentar a dos escenarios clínicos en relación a la presencia de FVL:

1. Pacientes conocidos con FVL
 - a. Con anticoagulación
 - b. Sin anticoagulación
2. Pacientes no conocidos como portadores de FVL
 - a. Asintomáticos
 - b. Con historia de eventos TV, TE o TEP

Estas eventualidades clínicas pueden ser mixtas, adicionadas con otros factores trombofílicos, complicadas o no con eventos trombóticos agudos. A continuación se describen algunos escenarios clínicos y el manejo anestesiológico que se recomienda.

Pacientes conocidos con FVL. En este grupo de pacientes se tiene la gran oportunidad de estudiar y comprender las alteraciones propias de esta entidad, sobre todo cuando se trata de cirugía programada. Por un lado, se tiene el riesgo de trombosis y embolismo, siendo la TEP la manifestación más peligrosa por su elevada mortalidad. Por otra parte, se debe de elegir entre anestesia regional y anestesia general.^{45,46} La primera ha demostrado disminuir la TV y hay controversia sobre la disminución de la TEP en no portadores de FVL, al menos en ciertos tipos de cirugía ortopédica. Dos pacientes caucásicos publicados en México pertenecían a este grupo de casos conocidos de padecer FVL y en ambos se estableció un manejo anestesiológico basado en el manejo de anticoagulantes y el tipo de cirugía planeada. Aun así, una paciente heterocigoto desarrolló TEP por suspensión del anticoagulante en el periodo postoperatorio mediato.⁴⁶ La anestesia subaracnoidea se puede asociar a trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC), si bien este dato es anecdótico como se discutirá más adelante.

FVL con anticoagulación. La embarazada con FVL es el

caso más típico de este contexto clínico en el cual pueden existir, desde un aborto del primer trimestre, pérdida fetal en el segundo y tercer trimestres, desprendimiento de placenta y parto de término normal o patológico. La participación temprana del anestesiólogo desde un inicio del embarazo, es importante para establecer tipo y tiempos de anticoagulación, (enoxaparina, deltaparina, heparina, warfarina, aspirina), así como para establecer las posibles técnicas de analgesia-anestesia, de acuerdo a la forma de parto esperado. Puertollas⁴⁷ describió una paciente que recibía enoxaparina y se manejó sin incidentes con analgesia epidural para su trabajo de parto. El bloqueo epidural se instaló 26 horas después de la última dosis de enoxaparina, la cual se reinició 12 horas después de retirar el catéter peridural. Harnett y cols.⁴⁸ describieron otra paciente embarazada heterocigoto y revisaron en forma retrospectiva a 16 pacientes que se trataron en su institución con FVL. La última dosis de heparina la recibieron entre 72 y 12.5 horas antes del bloqueo. El manejo anestésico-analgésico se hizo con 13 bloqueos epidurales, tres raquíes y una no recibió anestesia. Este grupo recomendó que la heparina de bajo peso molecular que se utiliza durante el embarazo, se sustituya por heparina regular antes de la semana 38. El parto espontáneo sin analgesia neuroaxial es otra posibilidad, como el caso que reportó Langan⁴⁹ y una de las pacientes del grupo de Harnett.⁴⁸ En caso de cefalea postpunción dural, se puede tratar con parche epidural hemático, y suspender la anticoagulación de manera temporal.⁵⁰

Un grupo particular de pacientes con FVL y anticoagulación son los enfermos que requieren cirugía cardiovascular. La revisión de Donahue ⁴⁵ enfatiza los siguientes puntos:

- a) Cambios fisiológicos específicos de la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea
- b) Proteína C y otros sistemas anticoagulantes durante circulación extracorpórea
- c) FVL y hemostasis después de cirugía cardiaca
- d) FVL y riesgo de trombosis
- e) FVL y antifibrinolíticos

El análisis de estos enunciados rebasa el objetivo de esta comunicación, por lo que se revisan algunos puntos del sumario de Donahue,⁴⁵ donde menciona que la cirugía cardiaca en estos pacientes es menos hemorrágica, la oclusión del/los puentes coronarios puede estar aumentada en los primeros meses postquirúrgicos, sin que exista evidencia de que algún manejo específico para mantener el injerto permeable pueda evitarlos.

Hay dos situaciones críticas en este grupo de pacientes con FVL anticoagulados. La primera se refiere a la relación entre la última hora de administración del anticoagulante y el momento de realizar un bloqueo neuroaxial.⁴⁶ En este apartado se considera también el momento de retirar el catéter epidural ya que se reportan hematomas secundarios a esta maniobra.^{51,52} La otra situación, se relaciona con la posibilidad de eventos TV o TE perioperatorios y la necesidad de restablecer los fármacos anticoagulantes después de resuelto el evento quirúrgico, considerando el tipo de cirugía y de la anestesia.⁵³

FVL sin anticoagulación. El riesgo de TV y/o TEP dependerá de si es heterocigoto, homocigoto y de los factores trombofílicos asociados.(Tabla 2) Los pacientes con FVL y alto riesgo de TV

y TE que se sometan a procedimientos quirúrgicos, deben de recibir profilaxis con heparina, enoxaparina o deltaparina desde antes de la cirugía y manejarse con anestesia general. Cuando exista contraindicación para la anestesia general, la anticoagulación profiláctica se deberá iniciar 12 horas después del bloqueo neuroaxial. No hay un consenso exacto sobre cuando se deba iniciar profilaxis de TV y EV después de bloqueos tronculares. En algunos casos urgentes, como operación cesárea, es conveniente usar anestesia neuroaxial y posponer la profilaxis con heparina hasta 12 horas después del bloqueo. Todos los enfermos con alto riesgo de TV y EV, deben recibir anticoagulantes orales en el postoperatorio mediato por un tiempo prolongado de acuerdo a cada caso. Pacientes que no se conocen como portadores de FVL. Este grupo tiene el reto de tratamiento más difícil, ya que ignoramos su existencia. Se manifiesta súbitamente cuando la genopatía se hace evidente con alguna de sus complicaciones como lo es un evento trombotico trans o postoperatorio. La TEP no esperada y las EV en sitios no usuales, deben de hacernos sospechar que estamos ante un paciente portador de FVL. Miller y col.¹⁷ encontraron en autopsias de pacientes fallecidos con diagnóstico clínico de TEP un 14% de casos sin factores etiológicos, y sugirieron que el estado trombofílico no identificado en vida pudiera ser hereditario o adquirido. Este peculiar estudio nos orienta a buscar esta entidad, mediante el estudio de los familiares, en la búsqueda de trombofilia hereditaria, en especial FVL ya que es la más frecuente, aun en la población mexicana. ¿Cuántos de nuestros pacientes con muerte súbita postquirúrgica, con TV, EV, o TEP postoperatorias fueron portadores de FVL asintomático?

¿Es la anestesia neuroaxial segura en pacientes con FVL? De acuerdo a los estudios disponibles en la literatura de anestesia, pareciera que la anestesia neuroaxial es una técnica segura en los pacientes con FVL, con las recomendaciones específicas ya mencionadas en los enfermos que reciben anticoagulantes. Hay datos disponibles en la literatura que relacionan a la trombosis de los senos venosos cerebrales con RPCa y FVL,^{54,55,56,57} y se ha considerado a la punción peridural o subaracnoidea como un factor más, asociado al desarrollo TSVC en los enfermos con RPCa,⁵⁸ por lo que en aquellos pacientes con FVL y anestesia neuroaxial que presenten cefalea se deberá descartar TSVC.

Conclusiones

El conocimiento de los estados trombofílicos hereditarios, en especial la presencia de FVL, tanto en los enfermos anglosajones, como en nuestros pacientes mexicanos, es en la actualidad, una necesidad motivada por la migración continua y la certeza de que esta mutación genética existe en los mestizos nacionales.

La trombofilia es un factor que se debe considerar como de alto riesgo en el periodo perioperatorio y los anestesiólogos deben de conocer las implicaciones de esta patología que incide en la evolución trans y postanestésica de estos enfermos. El momento oportuno de suspensión y reinicio de los anticoagulantes, así como el tipo de estos fármacos –heparina regular, heparina de bajo peso

molecular, warfarina, aspirina o combinaciones de estas drogas; constituyen la piedra angular en el tratamiento y decisión del plan anestesiológico. La elección entre anestesia regional y anestesia general se decidirá por el tipo de patología quirúrgica, su urgencia, la relación entre el momento anestésico y la última dosis de anticoagulante. Una vez realizada la intervención, el anesthesiólogo se debe de comprometer con el equipo médico que vigila a estos pacientes en el postoperatorio inmediato y mediato, ya que los eventos tromboticos y tromboembolicos pueden ocurrir en este periodo evolutivo donde la profilaxis de TVP y TEP son de capital importancia.⁴⁶

Referencias

1. Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001;161:1051-1056.
2. Sigler L, Castañeda R, Vázquez V, Morales JJ. Mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa México durante 1997. *Rev Mex Angiol* 2002;30:125-128.
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet* 1999;353:1167-1173.
4. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A. Primary thrombophilia in México. VI: lack of statistical association among the inherited thrombophilic conditions. *Gac Med Mex* 2007;143:317-322.
5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
6. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. *Gene Reviews*. www.genetests.org
7. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-1134.
8. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:367-379.
9. Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:362-367.
10. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-1307.
11. Gregg JP, Yamane AJ, Grody WW. Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations. *Am J Med Genet* 1997;73:334-336.
12. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Ruiz-de-Chávez-Ochoa A. y cols. Activated protein C resistance and factor v Leiden in Mexico. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:428-437.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros FJ. Primary thrombophilia in Mexico. II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
14. Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V. y cols. Primary thrombophilia in Mexico IV: frequency of the Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype

- polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizo patients. *Rev Invest Clin* 2004;56:600-604.
15. Montiel-Manzano G, de la Peña-Díaz A, Majluf-Cruz A, y cols. National evaluation of the diagnosis of activated protein C resistance. *Rev Invest Clin* 2003;55:358-369.
 16. Martinelli I, Bottasso B, Duca F, Faioni E, Mannucci PM. Heightened thrombin generation in individuals with resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 1996; 75: 703-705.
 17. Miller EJ, Marques MB, Simmons GT. Recognized Risk Factors. *Amer J Forensic Med Pathol* 2003;24:329-333.
 18. Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state. Whom to screen, how to test and treat. *Postgrad Med* 2000;108:59-66.
 19. American College of Medical Genetics. Consensus statement on factor V Leiden mutation testing . 2001.
 20. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, Peters M, Nowak-Gottl U. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88: 155-166.
 21. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1304-1318.
 22. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;(Suppl. 3): 627-644.
 23. Kapiotis S, Quehenberger P, Jilma B, Handler S, Pabinger-Fasching I, Mannhalter C, Speiser W. Improved characteristics of aPC-resistance assay: Coatest aPC resistance by predilution of samples with factor V deficient plasma. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 588-593.
 24. Svensson PJ, Zoller B, Dahlback B. Evaluation of original and modified APC-resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. *Thromb Haemost* 1997; 77: 332-335.
 25. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:787-793.
 26. Department of Health. Why mothers die: report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: TSO, 2001.
 27. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Scianname N, Montanaro S, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999; 81: 349-352.
 28. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9-13.
 29. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005; 46: 1270-1274.
 30. Dávalos IP, Moran MC, Martínez-Abundis E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and Factor V Leiden variant in Mexican women with preeclampsia/eclampsia. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:66-69.
 31. Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA, Brosio F, Barbati G, Angelucci GP, Frigo MG, Baiocco F, Romanini ME, Arduini D, Cirese E. Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:423-430.
 32. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D Mello M, Regan C, Whitehead AS. et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 266-270.
 33. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17: 442-445.
 34. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 700-711.
 35. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 558-563.
 36. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 592-596.
 37. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
 38. McCowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 981-985.
 39. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1565-1567.
 40. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
 41. Androutsopoulos G, Mougou A, Karakantza M, Sakellaropoulos G, Kourounis G, Decavalas G. Combined inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:236-238.
 42. Procházka M, Lubuský M, Slavík L, Hrachovec P, Zielina P, Kudela M, Lindqvist PG. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:297-301.
 43. Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, Vintzileos AM. New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Low birth weight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:293.
 44. Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! *Thromb Haemost* 2008 ;99:77-85.
 45. Donahue BS. Factor V Leiden and perioperative risk. *Anesth Analg*. 2004;98:1623-1634.

46. Whizar-Lugo VM, Cisneros-Corral R. Factor V Leiden y anestesia. Informe de dos pacientes. *Anest Mex* 2008;20:98-101.
47. Puértolas Ortega M, Izquierdo Villarroya B, Oliva Perales P, Lafuente Ojeda N, Izquierdo Villarroya J, Ruiz Pérez R. Analgesia para trabajo de parto en paciente con mutación del factor V Leiden. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:41-44.
48. Harnett MJ, Walsh ME, McElrath TF, Tsen LC. The use of central neuraxial techniques in parturients with factor V Leiden mutation. *Anesth Analg*. 2005;101:1821-1823.
49. Langan RC. Factor V Leiden mutation and pregnancy. *JABFP* 2004;17:306-308.
50. Gaiser RR, Berkowitz DH, Chou D. Epidural blood patch in a patient taking enoxaparin. *J Clin Anesth* 2004;16:386-338.
51. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks. The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-197.
52. Anestesia neuroaxial y anticoagulantes. Conferencia de Consenso de Opinión. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anest Mex* 2004;16:86-91.
53. Kotaka M, Kohchi A. Perioperative management of a patient with factor V Leiden mutation. *Masui* 2003;52:409-411.
54. Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella E, Tosetto A, Mannucci PM. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75:393-394.
55. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, Ameri A, Preter M, Chedru F, Samama MM, Bousser M.G. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996;27:1724-1730.
56. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas J-L. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996;27:1721-1723.
57. Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lämmle B, Sturzenegger M, Ozdoba C, Hauser SP. Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:351-356.
58. Dulli DA, Luzzio CC, Williams EC, Schutta HS. Cerebral venous thrombosis and activated protein C resistance. *Stroke* 1996;27:1731-1733.