

Marta Malo Yagüe

Variantes genéticas de trombofilia
en pacientes jóvenes con
enfermedad tromboembólica
venosa

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Cornudella Lacasa, Rosa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VARIANTES GENÉTICAS DE TROMBOFILIA EN PACIENTES JÓVENES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Autor

Marta Malo Yagüe

Director/es

Cornudella Lacasa, Rosa

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



Universidad Zaragoza

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA**



“VARIANTES GENÉTICAS DE TROMBOFILIA EN PACIENTES JÓVENES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA”

Tesis presentada por:

MARTA MALO YAGÜE

Zaragoza

2015

D^a ROSA M^a CORNUDELLA LACASA, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA: que el presente trabajo titulado “**Variantes genéticas de trombofilia en pacientes jóvenes con Enfermedad Tromboembólica Venosa**” ha sido realizado bajo mi dirección y supervisión por D^a Marta Malo Yagüe en el Servicio de Hematología y hemoterapia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Y, para que así conste, expido y firmo el siguiente certificado.

Zaragoza, Noviembre 2015.

Firmado: Dra. D^a Rosa M^a Cornudella Lacasa

“Tened paciencia y tendréis ciencia”.

- Baltasar Gracián -

*A todas aquellas personas a las que pueda
ayudar en algo esta investigación.*

AGRADECIMIENTOS

Para poder escribir todas estas páginas sois muchas las personas que habéis estado cerca de mí de una forma u otra. Finalmente, tras unos años y después de estos últimos meses de intenso trabajo, aquí estás "mi esperada tesis".

Como dijo Nelson Mandela, todo parece imposible hasta que se logra. Y así me sentía yo cuando Rosa me propuso este proyecto al empezar la residencia. Rosa, Mamá, esto es a pesar y por vosotras.

Rosa, gracias por tu insistencia y perseverancia para que acabase la tesis y fuera Doctora. A pesar de los complicados momentos, y sobre todo en estos últimos días, siempre te he sentido cercana y optimista. Gracias también a Olga, por poner además de tu tiempo y tu energía, sentido práctico y cordura. Gracias, porque entre las dos habéis conseguido que entienda e incluso me apasione el extraordinario mundo de la coagulación. Por transmitirme vuestra ilusión, por creer en mí y por dejarme participar en todo lo que organizáis dentro del campo de la trombosis y hemostasia, gracias también.

A Laura, porque somos más que hermanas, porque todo lo que nos ha pasado, nos pasa y nos pasará es de las dos, lo bueno y lo malo, y porque aunque a veces caigamos, nos levantamos juntas. Porque lo más lejos que estoy de ti siempre, es a tu lado y no importa ni importará la distancia. Desde antes de empezar esta tesis, ya era tuya, esta tesis es otra cosa nuestra más.

A toda mi familia, porque vosotros le dais sentido a la palabra familia. Gracias por vuestro cariño y apoyo incondicional en este y en todos los momentos importantes de mi vida.

A mis amigas y amigos, en especial al "equipo facultad", que os habéis interesado en esta tesis y habéis compartido mi tiempo libre y respetado mi clausura. Piqueras *et al.*, mis bilbilitanos, y mis siempre "en línea": Pili, Carol, Isa, David, Viki, Elena, una vez más gracias.

A mis compañeras del HELL. Gracias a Gloria, Isa y a la Noe del Puerto porque hacéis de la Hematología un arte. Carmen, Ainoha, las del otro lado del pasillo, gracias por descubrirme el mundo de los doctorandos, por compartir

vuestros consejos y experiencias y revelarme esos valiosos secretos y trucos de experimentadas doctoras.

Raúl, Braulio, os prometí que apareceríais en estos agradecimientos, y aquí estáis. Gracias una vez más por apostar por mí y ayudarme a finalizar esta aventura.

Al Servicio de Hematología y Hemoterapia del HCU, donde empecé mis "hematoandazas", por enseñarme desde el principio. Gracias a todos mis compañer@s y además amig@s, excelentes profesionales y mejores personas, siempre accesibles y porque aunque ya no trabaje allí hacéis que me sienta todavía parte de vosotros. Quiero agradecer especialmente a la Sección de Hemostasia y Coagulación vuestra disponibilidad y total colaboración.

A mis abuelos, estéis donde estéis, aunque lo que sé seguro es que estáis en mí, y que os habría encantado poder leer esto. Esta dedicatoria también es para vosotros.

Cris, no sabía en qué párrafo ponerte ni cuantas líneas dedicarte, aunque ya sabes que para nosotros no importa ni el cuánto, ni el cuándo, ni el cómo ni el por qué y mucho menos el dónde, sino sólo el quién. Ese quién en mi vida eres tú. Gracias por compartir conmigo una etapa más y ahora ¿Qué locura será la siguiente?

Y como no, a los más importantes, mis padres. Esta tesis, es el resultado de vuestro esfuerzo, renovando tantas veces la tutela, confiando en mí, acompañándome en mis éxitos y en mis fracasos. Gracias por regalarme un futuro que ya se ha convertido en presente y sobre todo gracias por dejar siempre que fuera yo misma. Mamá, una vez me dijiste que siendo médico siempre podría escribir, pero que siendo periodista no podría curar. Esta tesis es otra prueba más de que los tuyos, son los mejores consejos.

Gracias de nuevo a todas las personas que habéis recorrido conmigo este largo camino hasta el final. A las que en estos agradecimientos aparecéis y a las que no, si es que alguien se me ha olvidado, a todas y siempre muchísimas gracias.

Lo único imposible es aquello que no se intenta. Por eso animo a todos los que os encontráis en la misma situación que yo hace unos años, a que persigáis vuestros sueños, porque aunque a veces pueda resultar difícil, el resultado merece la pena.

No te rindas que la vida es eso,
Continuar el viaje,
Perseguir tus sueños,
Destruir el tiempo,
Correr los escombros,
Y destapar el cielo.

- Mario Benedetti -

1. ÍNDICE

1. INDICE

1. INDICE	13
2. INTRODUCCIÓN	19
2.1. HEMOSTASIA Y MECANISMOS DE REGULACIÓN	21
2.1.1. DEFINICIÓN	21
2.1.2. FASES DEL PROCESO HEMOSTÁTICO	21
2.1.2.1. HEMOSTASIA PRIMARIA.....	22
2.1.2.1.1. ENDOTELIO	22
2.1.2.1.2. SUBENDOTELIO.....	23
2.1.2.1.3. PLAQUETAS.....	23
2.1.2.1.4. FASES	25
2.1.2.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	27
2.1.2.2.1. FACTORES DE LA COAGULACIÓN	28
2.1.2.2.2. MODELOS DE LA COAGULACIÓN.....	30
2.1.2.3. SISTEMA FIBRINOLÍTICO	34
2.1.2.4. SISTEMAS ANTICOAGULANTES NATURALES	35
2.2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEV).....	37
2.2.1. DEFINICIÓN Y GENERALIDADES	37
2.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LOCALIZACIONES	39
2.2.2.1. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE EXTREMIDADES INFERIORES ...	39
2.2.2.2. EMBOLISMO PULMONAR	42
2.2.2.3. TROMBOSIS DE LOCALIZACIÓN INFRECUENTE o INUSUAL.....	44
2.2.2.4. TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE	46
2.2.2.5. SÍNDROME POSTROMBÓTICO	46
2.3. TROMBOFILIA.....	47
2.3.1. INTRODUCCIÓN	47
2.3.2. CONCEPTO	49
2.3.3. CLASIFICACIÓN.....	50
2.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	51
2.3.5. FACTORES DE RIESGO PROTROMBÓTICO	51
2.3.6. TROMBOFILIA HEREDITARIA.....	61
2.3.6.1. HISTORIA.....	61
2.3.6.2. DEFECTOS TROMBOFÍLICOS GENÉTICOS	63
2.3.6.2.1. BASES MOLECULARES	64
2.3.6.2.2. VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADOS A ETEV	65

2.3.6.2.3. VARIANTES GENÉTICAS PROBABLEMENTE ASOCIADAS A ETEV	72
2.3.7. UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA	78
2.3.7.1. ¿POR QUÉ?	78
2.3.7.2. ¿A QUIÉN?	78
2.3.7.3. ¿QUÉ?: PARAMETROS DE LABORATORIO	81
2.3.7.4. ¿CUÁNDO?	85
2.3.7.5. RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS EN PACIENTES CON TROMBOFILIA	86
2.3.8. PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA TROMBOFILIA	87
3. JUSTIFICACIÓN	91
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
4.1. HIPOTESIS DE TRABAJO	97
4.2. OBJETIVOS	97
4.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	97
4.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	97
5. POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS	99
5.1. ESTUDIO	101
5.2. POBLACIÓN	101
5.2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	101
5.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	102
5.2.3 SELECCIÓN DE CONTROLES	103
5.3. DATOS RECOGIDOS	103
5.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	103
5.3.2. VARIABLES CLÍNICAS	103
5.3.2.1. TIPO DE EVENTO TROMBOEMBÓLICO	103
5.3.2.2. FORMA DE PRESENTACIÓN DEL EVENTO	104
5.3.2.3. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO	104
5.3.2.4. PROCESOS ASOCIADOS	105
5.3.2.5. ANTECEDENTES FAMILIARES (AF) DE INTERÉS	105
5.3.3. VARIABLES ANALÍTICAS	105
5.3.3.1. MOMENTO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	105
5.3.3.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	105
5.3.3.3. DETERMINACIONES CON SANGRE TOTAL	106
5.3.3.4. DETERMINACIONES CON SUERO	109
5.3.3.5. DETERMINACIONES CON PLASMA	110
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
5.4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	113
5.4.2. ESTUDIO INFERENCIAL	114

6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO Y RESULTADOS	117
6.1. ANALÍTICA DESCRIPTIVA.....	119
6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	119
6.1.2. DATOS CLÍNICOS	122
6.1.3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	124
6.1.4. MUTACIONES.....	126
6.1.4.1. MUTACIONES Y POBLACIÓN A ESTUDIO (GRUPO).....	126
6.1.5. FACTORES DE RIESGO Y GRUPO DE PACIENTES	140
6.1.6. PROCESOS ASOCIADOS Y GRUPO DE PACIENTES	142
6.2. ANÁLISIS INFERENCIAL	144
6.2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE	144
6.2.1.1. MUTACIONES.....	144
6.2.1.2 MODO DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE EVENTO:.....	163
6.2.1.3. FACTORES DE RIESGO Y TIPO DE EVENTO:	164
6.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	172
6.3. SUBESTUDIO FVL Y HR2	174
6.3.1. MUTACIONES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	176
6.3.2. MUTACIONES y FACTORES DE RIESGO.....	179
7. DISCUSIÓN.....	185
7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	187
7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	189
7.3. DATOS ANALÍTICOS.....	191
7.4. MUTACIONES.....	192
7.4.1. MUTACIONES Y GRUPO.....	192
7.4.2. MUTACIONES Y TIPO DE EVENTO	195
7.5. FACTORES DE RIESGO	196
7.5.1. FR Y GRUPO DE PACIENTES	196
7.5.2. FACTORES DE RIESGO Y TIPO DE EVENTO.....	198
7.6. PROCESOS ASOCIADOS Y GRUPO “ENFERMOS”	199
7.7. RELACIÓN DE MUTACIONES CON POBLACIÓN A ESTUDIO Y TIPO DE EVENTO DE ETEV).....	201
7.8. RELACIÓN ENTRE MODO DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE EVENTO	204
7.9. RELACIÓN ENTRE FR Y TIPO DE EVENTO	204
7.10. SUBESTUDIO FVL Y HR2	205
8. CONCLUSIONES.....	207
9. BIBLIOGRAFÍA.....	211
10. ANEXOS	233
10.1. ANEXO I.....	235

10.2. ANEXO II	235
11. ÍNDICE DE TABLAS	237
12. ÍNDICE DE FIGURAS.....	243
13. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	247

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. HEMOSTASIA Y MECANISMOS DE REGULACIÓN

2.1.1. DEFINICIÓN

La hemostasia es un sistema biológico dinámico donde participan elementos celulares y plasmáticos interaccionando continua y equilibradamente entre sí, para mantener la sangre fluida dentro de los vasos evitando tanto hemorragias como la formación de coágulos.

En este sistema intervienen los vasos sanguíneos (endotelio) las plaquetas y otros elementos formes (eritrocitos, leucocitos) y factores plasmáticos [Factor de Von Villebrand (FvW), Fibronectina, Prostaglandinas (PG)], factores de la coagulación y fibrinolíticos, y sus inhibidores naturales [Antitrombina III (AT), Proteína C (PC), Proteína S (PS), Trombomodulina (TM)](Pérez-Requejo 1993).

Este sistema está destinado a prevenir la hemorragia y detenerla una vez instaurada, a la reparación vascular y a la reinstauración de la coagulación. Todas estas funciones conviven en un equilibrio fisiológico entre los mecanismos procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos (Figura 1)

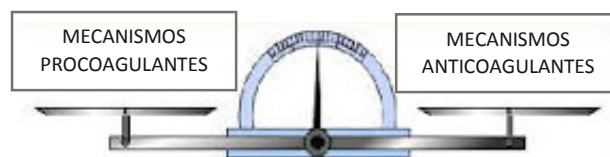


Figura 1: Mecanismos reguladores de la Hemostasia.

2.1.2. FASES DEL PROCESO HEMOSTÁTICO

En el proceso hemostático podemos diferenciar tres mecanismos de respuesta principales: “la Hemostasia primaria”, mediada por la interacción entre el endotelio y plaquetas, “la Hemostasia secundaria”, mediada por los factores de la coagulación (Pereira 2008, Bayona, Martínez *et al.* 2010) y el “Sistema fibrinolítico” (Figura 2).

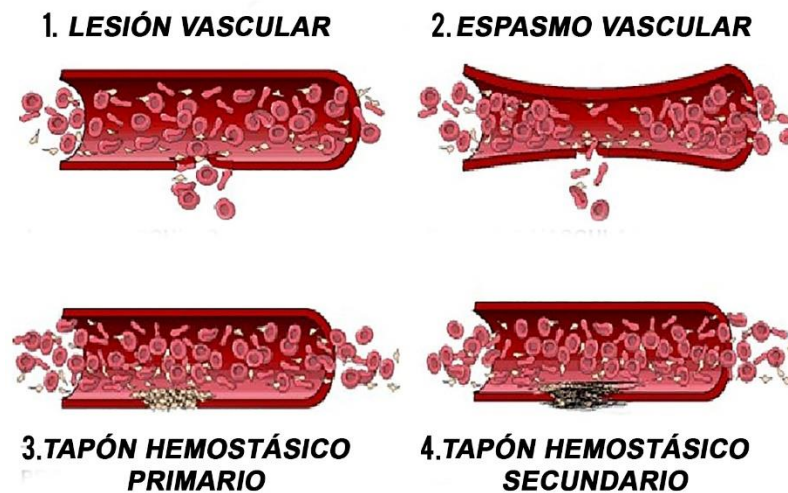


Figura 2: Esquema global de la Hemostasia.

2.1.2.1. HEMOSTASIA PRIMARIA

Es el conjunto de fenómenos que conducen a la formación del “tapón plaquetario”, primer paso para detener la salida de sangre de capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Tiene lugar a los pocos segundos de producirse una lesión vascular. La interacción de las plaquetas con la pared vascular, juegan un papel esencial en esta etapa para controlar la hemorragia.

2.1.2.1.1. ENDOTELIO

En condiciones normales, los vasos sanguíneos están recubiertos en su cara interna por una capa de células endoteliales que se denomina “endotelio”.

Sus funciones principales consisten en:

- Proteger la activación de las plaquetas: Durante el proceso de la coagulación y por mediación de la Trombina (T). y otras citosinas se produce la síntesis de Prostaciclina (PGI₂) y Óxido nítrico, potentes vasodilatadores que inhiben la agregación plaquetaria.
- Inhibición de la coagulación: sintetiza TM, AT, Cofactor II de la Heparina (Coll-Hep) e Inhibidores de la Vía del Factor Tisular (FT) para inactivar la acción de T y de los factores de la coagulación.
- Regular la fibrinólisis: su finalidad consiste en la disolución del trombo, para ello, sintetiza moléculas del “Sistema fibrinolítico” como el Activador Tisular del plasminógeno (t-PA), proteasa que cataliza la conversión del

Plasminógeno en Plasmina, que a su vez escindirá la Fibrina potenciando la fibrinolisis; y otras como el Inhibidor del activador del Plasminógeno (PAI-1) que ayudará a finalizar este proceso.

2.1.2.1.2. SUBENDOTELIO

Externamente al endotelio encontramos el tejido conectivo subendotelial o “subendotelio”, donde se produce la adhesión de las plaquetas y la activación de la coagulación. Se trata de un tejido trombogénico compuesto por macromoléculas (colágeno y miofibrillas) que pueden desencadenar el proceso de la hemostasia.

En los tejidos sanos, el subendotelio protege al endotelio del contacto con las plaquetas, pero cuando se produce daño tisular, los vasos se lesionan poniendo en contacto el subendotelio con la sangre, hecho que conlleva por un lado la activación de las plaquetas, al contactar con el colágeno de la matriz extracelular produciendo el inicio de la hemostasia, y por otro, la activación del VII al contactar con el FT que desencadenará el inicio de la vía extrínseca de la coagulación.

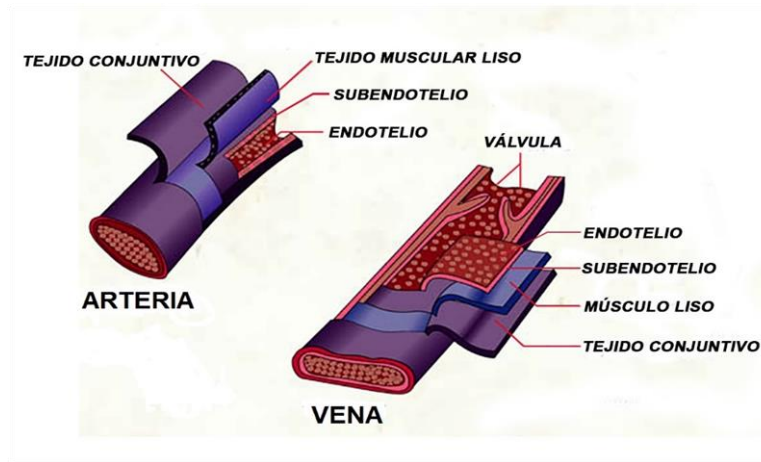


Figura 3: Estructura de los vasos sanguíneos (imagen adaptada de Bernad Dery, Diccionario visual “infovisual”.2005-2011.

2.1.2.1.3. PLAQUETAS

Las plaquetas, también llamadas trombocitos, se encuentran en número de 150.000 a 400.000 por mm^3 de sangre. Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre con un diámetro de entre 2-4 μ . Se forman en la médula ósea, con una velocidad de 40.000plaquetas/ $\text{mm}^3/\text{día}$ en

condiciones normales, por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos, mediante un proceso denominado “trombopoyesis”. Dos tercios del número total de las plaquetas se localizan en sangre, mientras que un tercio es almacenado en el bazo. Tienen una vida media entre 8 y 12 días y se degradan principalmente en el bazo y ocasionalmente en el hígado con una velocidad de recambio del 10%. Estos pequeños corpúsculos de morfología discoidal, contienen todos los orgánulos de una célula normal (retículo endoplásmico, lisosomas, mitocondrias, microtúbulos...) salvo el núcleo celular.

En su membrana plasmática presentan varios tipos de Glicoproteínas (GP), como la GPIa-IIa, GPIb α , GPIIb-IIIa, GPIb-IX-V, CD (41, 42 y 61) y Fosfolípidos (FL).

En la zona de sol-gel del citoplasma hay incrustadas unas organelas, con contenido y funciones específicas que amplifican la activación y reclutamiento de nuevas plaquetas:

- Gránulos α : contienen proteínas adhesivas (FvW, Fibrinógeno, Fibronectina, Trombospondina, Selectinas), factores e Inhibidores de la coagulación (Factor plaquetario 4, FV, FXI, Quininógeno de alto peso molecular (HMWK), PAI-1, PS, β -Tromboglobulina) y factores de crecimiento [Factor de crecimiento de las Plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), Factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β)].
- Cuerpos densos o δ , que contienen Serotonina, Histamina, Adrenalina, calcio citoplasmático (Ca²⁺), nucleótidos (ADP, ATP, AMP, GTP, GDP), Tromboxano (TX) A₂ y otras sustancias que participan en la hemostasia.
- Gránulos λ : contienen enzimas hidrolíticas.
- Mitocondrias: metabolismo energético aeróbico.

Las funciones de las plaquetas son:

- Mantenimiento de la integridad vascular
- Interrupción inicial de la hemorragia, mediante la formación del “tapón plaquetario”.
- Estabilización del tapón mediante los factores necesarios para la formación de fibrina. Retracción del trombo.

- Restauración del endotelio vascular mediante la producción de factores de crecimiento.

2.1.2.1.4. FASES

Durante esta fase intervienen dos mecanismos: uno vascular y otro plaquetario.

- **Espasmo vascular:**

Estrechamiento súbito y breve de un vaso sanguíneo que reduce temporalmente el flujo de sangre a los tejidos distales retrasando la hemorragia.

Es una respuesta inmediata y transitoria a la rotura del vaso que produce una potente contracción de las fibras musculares del mismo, desencadenando un espasmo vascular mediado por el sistema nervioso simpático. El resultado de esto, es una vasoconstricción refleja que produce una disminución del calibre del vaso, el cual si es pequeño puede llegar incluso a cerrarse. Esto facilita el acercamiento de las células sanguíneas a la zona del traumatismo favoreciendo la interacción entre las plaquetas y el subendotelio.

- **Formación del tapón plaquetario:**

Consiste en el proceso de formación del “tapón plaquetario” iniciado tras la lesión vascular. Las plaquetas, que normalmente circulan en forma inactiva, se adhieren fuertemente a la pared del vaso dañado segregando el contenido de sus gránulos e interaccionando con otras plaquetas (fenómeno de “agregación” producido por la liberación de ADP) formando la base del tapón hemostático. Por otro lado, dichas plaquetas participan en la “activación” del Sistema de la Coagulación proporcionando la superficie sobre la cual se van a ensamblar los complejos que intervienen en dicha fase (Bayona, Martínez *et al.* 2010).

En la formación del “tapón plaquetario” se distinguen dos etapas:

1. Adhesión o adherencia plaquetaria:

Tras la ruptura del endotelio vascular, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han sido expuestas al torrente sanguíneo. En este proceso las plaquetas pierden su forma discoide haciéndose esféricas por hinchazón, se extienden, aumentando su diámetro para dar mayor cobertura a la herida, y avanzan por difusión hacia la superficie

reactiva emitiendo espículas o pseudópodos por medio de los cuales se van a adherir al tejido circundante. Para que las plaquetas reconozcan las zonas lesionadas se precisan varias GP de membrana plaquetaria, el FvW plasmático, colágeno, hematíes y proteínas adhesivas de la membrana basal del subendotelio (Fibronectina, FvW, Laminina, Vitronectina y Tromboespondina). Este breve proceso, dura tan solo unos 2-3 segundos. En un primer momento, la unión de las plaquetas al colágeno del subendotelio se realiza directamente mediante los receptores de membrana de la GPIIb-IIIa-GPVI del endotelio y posteriormente por el GPIb-IX-V de la membrana plaquetar formando un puente con el FvW del subendotelio proporcionando mayor estabilidad a dicha unión. Otros activadores (T, Adrenalina, factor activador de las plaquetas (PAF), TX y ADP) y el receptor plaquetario de la GPIIb-IIIa, fundamental para la “agregación” plaquetaria por su capacidad reaccionar con el Fibrinógeno y el FvW y de unir unas plaquetas a otras, participan también en esta fase (Fuster, Badimon *et al.* 1992). Las plaquetas adheridas al subendotelio, se extienden sobre su superficie formando placas de plaquetas a las que se unirán otras plaquetas circulantes dando lugar a masas de agregados, resultado de la confluencia de dichas placas (Weiss 1982).

2. Secreción y agregación plaquetaria:

Las plaquetas, inactivas por la acción del Óxido nítrico y las Prostaciclina, circulan de forma pasiva por el torrente sanguíneo. La “activación” o estimulación de las plaquetas se produce siempre que hay una alteración de la normalidad (apoptosis de las células endoteliales, exposición del colágeno por lesión o por la acción de sustancias activadoras derivadas de estados metabólicos o patológicos). La fijación al colágeno, el ADP y la primera T que se forma en el área de la lesión produce dicha “activación” plaquetar, por la que las plaquetas sufren una serie reacciones que se traducen en cambios morfológicos, que producirán una profunda transformación estructural, por la que desarrollarán largos pseudópodos, además de la formación de un receptor sobre la membrana de las superficie plaquetaria a partir de las GP IIb-IIIa capaz de ligar el Fibrinógeno y otras proteínas adhesivas. De esta forma, las plaquetas se mantienen unidas entre

sí por puentes de enlace entre sus membranas y el tejido subendotelial (Stel, Sakariassen *et al.* 1985).

El término de “activación” engloba los cambios metabólicos bioquímicos que producirán además de la síntesis de diversas sustancias, la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios producida por los FL de membrana. En este proceso suceden otros fenómenos concomitantes, mediados por el aumento de Ca^{2+} y del Diacilglicerol, por la activación de la Fosfolipasa C y Fosfolipasa A2, que libera Ácido Araquidónico, que se oxida para formar PGI2 y TXA2, potente vasoconstrictor que también activa las plaquetas y facilita la entrada adicional de Ca^{2+} y el desdoblamiento del Fosfatidilinositol. Además, el ADP secretado por las plaquetas produce la activación de plaquetas adherentes y recluta nuevas plaquetas que se irán agregando paulatinamente al tapón hemostático en formación. El Factor V Plaquetario, secretado por los gránulos α de las plaquetas, genera un aumento de T que provoca la coagulación del Fibrinógeno formando bandas de Fibrina que contribuyen a fijar el “tapón plaquetario”, barrera inicial en la detención de la hemorragia antes de la actuación del proceso de la coagulación.

2.1.2.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA

Casi de forma simultánea a la formación del “tapón plaquetario”, se pone en marcha la “Hemostasia secundaria”. Comúnmente llamada “coagulación”, consiste en la transformación de una proteína soluble, el Fibrinógeno, en una proteína insoluble, la Fibrina; que le da la capacidad de entrelazarse con otras moléculas iguales formando grandes agregados macromoleculares constituyendo una malla o red tridimensional donde quedan atrapadas proteínas, agua, sales y otras células sanguíneas, que reforzarán el tapón hemostático inicial con el objeto de impedir de forma definitiva la hemorragia.

La lesión en la pared de un vaso desencadena además de la “adhesión” y “agregación” plaquetaria una serie de reacciones enzimáticas complejas que producirán la T necesaria para formar el coágulo o trombo definitivo de fibrina. Este proceso es regulado y controlado tanto por proteínas procoagulantes como anticoagulantes evitando que se produzca una coagulación generalizada.

2.1.2.2.1. FACTORES DE LA COAGULACIÓN

En estas reacciones intervienen además de iones, principalmente de Ca^{2+} y FL de membrana, numerosas proteínas plasmáticas que conocemos como factores de la coagulación.

Los compuestos participantes en la cascada de la “coagulación” son proteínas plasmáticas procoagulantes denominadas “factores”. Tienen una nomenclatura internacional y en su mayoría se designan mediante un número romano elegido en el orden en el que fueron descubiertos. Entre dichos factores, tenemos los numerados del I al XIII, salvo el FVI y otros sin numeración como la Precalicroína (PK), Calicroína, y el HMWK. Los FL plaquetarios no están incluidos en esta clasificación (Tabla 1).

En condiciones normales, durante el proceso de coagulación, las proteínas y componentes celulares que circulan en forma inactiva son activadas y se representan con el sufijo “a” después del número romano. Se pueden englobar en dos grandes grupos:

- **Factores dependientes de Vitamina K (VK):**

La síntesis de los factores de coagulación se realiza principalmente en el hígado y en el endotelio vascular. Tanto FII, FVII, FIX y FX como las dos principales proteínas reguladoras de la coagulación, PC y PS, requieren de la VK para su correcta funcionalidad. Todos ellos contienen de 10 a 12 residuos de Glutamina que son carboxilados a Ácido Carboxiglutámico por una carboxilasa que precisa como cofactor a la VK. Este paso es necesario para la unión del Ca^{2+} y para la interacción de estas proteínas con los FL de las membranas plaquetarias. Los factores no carboxilados, se conocen como P.I.V.K.A. (Protein Induced by Vitamin K Absence) y son proteínas no funcionales que poseen actividad anticoagulante por un mecanismo competitivo sobre los factores carboxilados.

- **Cofactores:**

Distinguimos 2 tipos:

- Procofactores plasmáticos: engloban a los FV, FVIII y al HMWK. El FV circula como una proteína monomérica en el plasma, mientras que el FVIII

circula unido al FvW (FVIII-FvW) hasta que al activarse se disocian por proteólisis.

- Procofactores celulares: encontramos el FT y la TM. El FT es el único factor que no se encuentra normalmente en la circulación sanguínea. Se trata de una proteína específica presente sobre la membrana plasmática de células como monocitos o células endoteliales que se activa únicamente al entrar en contacto con el FVII, momento en el que se inicia la coagulación plasmática. La TM es una proteína que se expresa sobre las células del endotelio vascular y participa como anticoagulante activando a la PC (Pereira 2008).

FACTOR	NOMBRE	PM kD	SINTESIS HEPÁTICA	VK	ACTIVIDAD	VM	Nivel plasma mg/mL
I	Fibrinógeno	340	SI	NO	Sustrato final Proteína adhesiva	3-5 d	2500
II	Protrombina	72	SI	SI	Proteinasa (Zimógeno VKD)	48-60 h	100
III	FT de tromboplastina		NO	NO	Cofactor		
IV	Ión Ca ⁺²	40	SI				
V	Preacelerina Leiden	330	SI	NO	Cofactor	12 h	6.6
VI	Variante activada FV		NO				
VII	Proconvertina	50	SI	SI	Proteinasa (Zimógeno VKD)	4-6 h.	0.5
VIII: C	Factor Antihemofílico	285	SI	NO	Cofactor	8-12 h.	0.2
VIII:R:Ag	FvW	255/ 20.000	NO	NO	Proteína adhesiva	12 h	
IX	F. Christmas	55	SI	SI	Proteinasa (Zimógeno VKD)	20-24 h	5
X	F. Stuart-Prower	59	SI	SI	Proteinasa (Zimógeno VKD)	26-30 h	10
XI	Tromboplastina Plasmática	160	SI	NO	Proteinasa (Zimógeno VKD)	2.5- 3.3d	4.8
XII	F. Hageman	80	SI	NO	Proteasa	48-72 h	
XIII	Estabilizante Fibrina. F. Laili Iorand	320	SI	NO	Zimógeno Transglutaminidasa	9-10 d	30
PK	F. Fletcher	85/88	SI	NO	Proteinasa (Zimógeno VKD)	35 h	42
HMWK	F. Fitzgerald Flaujeac Williams	120	SI	NO	Cofactor	150 h	80

Tabla 1: Aspectos más relevantes de los factores de la coagulación (Burgaleta Alonso and Alegre Amor 20015)

PM: Peso Molecular. **kD:** Kilo Dalton. **d:** día. **h:** Hora. **VKD:** Vitamina K dependiente.

2.1.2.2.2. MODELOS DE LA COAGULACIÓN

Desde finales del siglo XIX, se han descrito diferentes modelos de la coagulación *in vivo*. Las primeras teorías aparecen en relación a individuos que desarrollaban trombosis y demuestran que la formación del coágulo de Fibrina se genera a partir de su precursor el Fibrinógeno mediante una conversión enzimática mediada por la T, una enzima que a su vez provenía de la Protrombina (PT). En los años sucesivos se realizaron múltiples investigaciones para conocer el factor desencadenante del proceso de coagulación.

- **Modelo clásico:**

En 1904, Morawitz describió el primer esquema de la “coagulación” sanguínea. En él, afirmaba que tras la lesión vascular, los tejidos vasculares liberaban una Tromboplastina tisular, sustancia necesaria para la iniciación del proceso de coagulación. En el proponía cuatro componentes esenciales para este proceso: la PT, el Fibrinógeno, el Ca^{2+} y la Tromboplastina y descubrió la presencia de antitrombinas en la sangre que modulaban la Trombocinasa conocida como FT. Con el paso de los años se fueron incorporando el resto de los factores de la coagulación estudiados.

En la década de 1960, dos grupos propusieron un modelo de coagulación que contemplaba una “cascada” enzimática compuesta por una serie de complejas reacciones donde la activación secuencial de los factores de coagulación daba como resultado la generación de una enzima activa llamada Trombina (T), encargada de convertir el Fibrinógeno en Fibrina, componente estructural del coágulo.

Según el modelo clásico, postulado por Macfarlane y Davie (1964), los sistemas de activación de la “cascada de la coagulación” se dividieron en dos vías: la “intrínseca” y “extrínseca”. Cada reacción ocurrida en estas vías tendrá como resultado el ensamblado de un complejo compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima de un factor de coagulación) y un cofactor que actúa posibilitando la reacción. Dicha unión, tiene lugar generalmente sobre una superficie fosfolípida, como puede ser la superficie plaquetar activada, mediante puentes de iones de Ca^{2+} .

En un principio, le dieron mayor importancia a la vía “intrínseca”, que desencadenaba la coagulación por el FXII, que a la vía “extrínseca”, que lo hacía mediante el FT-FVII, a pesar de que ambas convergían en una vía “común” capaz de activar el FX (FXa), el cual se unirá con el cofactor Va y el Ca²⁺, formando el “Complejo protrombinasa” que favorecerá la generación de T y la formación de Fibrina (Kumar, Abbas *et al.* 2009) (Figura 5).

Este modelo resulta incompleto para la comprensión de la hemostasia, en base a los descubrimientos de los últimos años, que demuestran la importancia del componente celular en el proceso de coagulación. En estos estudios se revela el papel fundamental de las plaquetas, que actúan de forma independiente del FT, proteína presente en la membrana de los fibroblastos. Además, se conoce que diferentes células esenciales en la coagulación expresan proteínas procoagulantes, anticoagulantes y receptores para diversos componentes de la hemostasia, lo que ha supuesto un paradigma para explicar las reacciones que tienen lugar durante el proceso hemostático [(Carrillo, Yudy *et al.* 2007), (Paramo and Lecumberri 2009)].

La conocida “Cascada de la Coagulación” sigue siendo de gran utilidad en el laboratorio para monitorizar la hemostasia con pruebas como el Tiempo de protrombina (TP) para la vía “extrínseca” y tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) para la vía “intrínseca”. Sin embargo, este modelo clásico resulta inconsistente para explicar el comportamiento clínico de la disfunción de la hemostasia, ya que pronto se comprobó que ambas vías no operan de forma independiente y que los déficits de factores de la vía intrínseca que prolongan el TTPa no conllevan el mismo riesgo hemorrágico. Se conoce que deficiencias de FXII no cursan con hemorragia y que las deficiencias del FXI pueden cursarla de forma leve. Por el contrario, otras deficiencias como las de FVIII y FIX implican hemorragias graves siendo responsables de la hemofilia A y B respectivamente. Otra observación clave fue el hecho de que el complejo FT-VII no sólo activa el FX, sino también el FIX, llegándose a la conclusión de que la vía “extrínseca” sería la de mayor significación fisiopatológica *in vivo*, considerándose este complejo como el evento disparador de la hemostasia (Carrillo, Yudy *et al.* 2007). Además, se sabe que la T activa directamente al FXI en una superficie cargada. De todo ello, se concluye que es poco probable que el modelo tradicional

funcione en condiciones fisiológicas, por lo que Hoffman y otros investigadores han propuesto una alternativa denominada “Modelo Celular de la Coagulación” (Hoffman 2003).

▪ **Modelo celular:**

El “modelo celular de la coagulación” se explica en 3 diferentes etapas interrelacionadas, en las que la T es la proteína principal:

1. INICIACIÓN: Exposición del FT tras la lesión vascular.

El FT es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* que actúa como receptor para el FVII. Se expresa en numerosos tipos de células (fibroblastos o monocitos) y está presente en monocitos circulantes y células endoteliales para dar respuesta a procesos inflamatorios. Estas células están localizadas fuera del endotelio, lo que previene el inicio de la coagulación mientras el flujo es normal y el endotelio se mantenga intacto. Cuando esta barrera se rompe, se inicia el proceso hemostático al contactar el subendotelio con la sangre circulante, lo que favorece la unión del FT con el FVII circulante y su posterior activación para formar el complejo FT-FVIIa. Éste complejo activa a su vez más FVII, al FIX y al FX. El FXa se combina con el FVa en la superficie celular produciendo pequeñas cantidades de T, que jugarán un papel importante en la activación de las plaquetas y del FVIII en la siguiente fase [(Mackman, Tilley *et al.* 2007), (Gomez and McVey 2006)].

2. AMPLIFICACIÓN: Trombina generada en células donde se expone el FT.

En esta fase la célula fundamental es la plaqueta. El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y otros componentes plasmáticos con los tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial siendo activadas en lugares donde se ha expuesto el FT. Las pequeñas cantidades de T generadas en la fase anterior, junto con el Ca^{2+} sanguíneo y los FL plaquetarios amplifican la señal procoagulante inicial activando al FV, FVIII y FXI [(Monroe, Hoffman *et al.* 1996), (Muller and Renne 2008)]. Posteriormente, el FVa y el FVIIIa se unen a la membrana de una plaqueta activada para promover posteriores reacciones en la siguiente fase (Marco and Reverte 2009).

3. PROPAGACIÓN: Generación de T sobre la superficie plaquetar.

Los complejos iniciadores de esta etapa son la Tenasa (VIIIa-IXa, Ca^{2+} y FL), que cataliza la conversión del FXa, y el “Complejo Protrombinasa” (Va-Xa, Ca^{2+} y FL) que cataliza a nivel de la superficie plaquetar la conversión de PT en grandes cantidades de T. Esto se conoce como “explosión de trombina”, necesaria para la formación del coagulo estable de Fibrina. El “Complejo Protrombinasa” es 300.000 veces más activo que el FXa en catalizar la activación de PT. La T generada activará al FXIII y a un inhibidor fibrinolítico, el Inhibidor de la Fibrinólisis Activable por Trombina (TAFI) formando un coágulo de Fibrina resistente a la lisis (Pereira 2008). El papel principal de la T es la conversión de Fibrinógeno en Fibrina, activando también al FV, FVIII, FXI, FXI y FXIII y la vía de la fibrinólisis por T mediante el TAFI. Además, interviene en la unión al receptor en la superficie de las plaquetas, [protease activated receptor 4 (PAR-4)] en las fases de “agregación” y “secreción” plaquetarias y participa en los procesos de “inflamación” y “cicatrización” de heridas (Quintana González and Martinez Murillo 2008).

En resumen, el modelo celular de la hemostasia, contempla una vía única focalizada en las superficies celulares, donde el contacto entre el FT subendotelial con el FVIIa en el lugar de la lesión, y las reacciones de coagulación que se suceden en la superficie plaquetar, favorecerán la formación de T a nivel local para generar el coagulo estable de fibrina (Pereira 2008) (Figura 4).

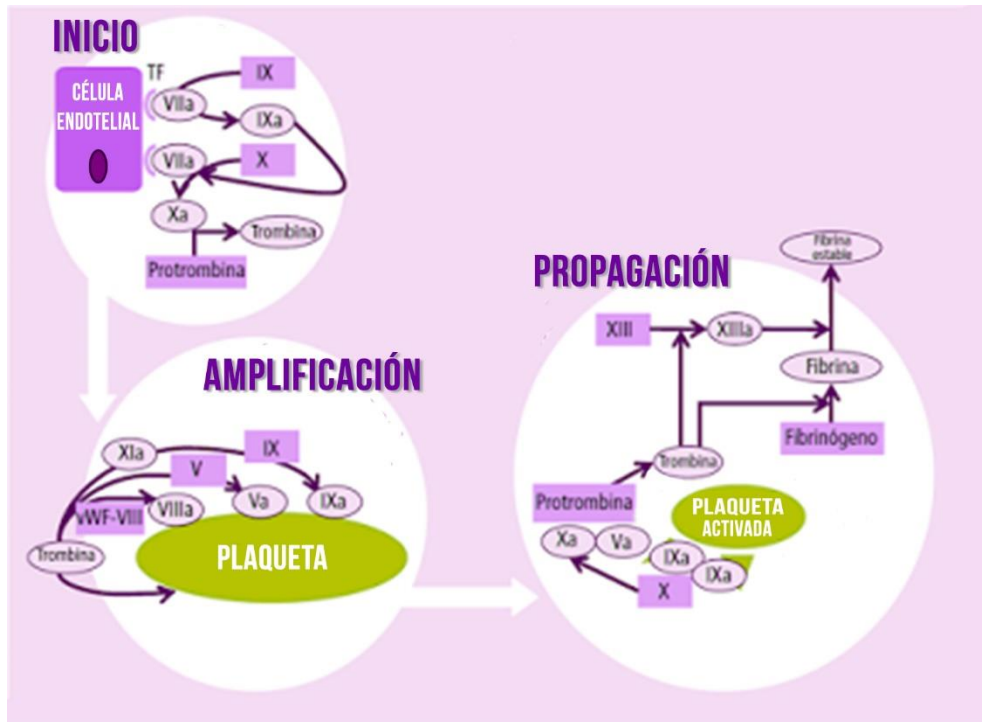


Figura 4: Modelo celular de la coagulación (Imagen adaptada de "medicinamnemotecnias.blogspot.com". 2015).

2.1.2.3. SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La Plasmina, enzima central del "Sistema fibrinolítico", es la proteína esencial para eliminar tanto los coágulos de Fibrina intravasculares como los resultantes de los procesos de cicatrización impidiendo la trombosis. Consiste en la conversión de una proenzima, el Plasminógeno, en su forma activa, la Plasmina por la acción proteolítica de dos activadores del Plasminógeno: el t-PA y el Activador tipo Urocinasa (u-PA). La Plasmina resultante es capaz de degradar la Fibrina del coágulo y transformándola en productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y en el Dímero D (DD). Estos productos contienen residuos de Lisina y Arginina en posición carboxiterminal y constituyen los lugares de unión para el t-PA y el Plasminógeno responsables de amplificar enormemente la fibrinólisis.

A esta tendencia profibrinolítica se opone una actividad antifibrinolítica, de tal modo, que sólo un adecuado equilibrio entre ambas fuerzas dará lugar a un correcto funcionamiento del "Sistema fibrinolítico". La regulación de los activadores del Plasminógeno tiene lugar por la acción de inhibidores, de los que el más relevante es el PAI-1, sintetizado en el endotelio (Broze 1992), aunque

también participan otros con menor actividad antifibrinolítica (PAI-3, PAI-4). Por otro lado, la acción proteolítica de la Plasmina circulante es rápidamente inhibida por la α 2-Antiplasmina, su principal inhibidor fisiológico, y en menor medida por la α 2-Macroglobulina y el TAFIa ayudando a evitar una fibrinólisis sistémica [(Cesarman-Maus and Hajjar 2005), (Fay, Garg *et al.* 2007) y (Rijken and Lijnen 2009)].

Se ha descrito también otro mecanismo que regula negativamente la activación del Plasminógeno, la vía del TAFI. Los residuos de los aminoácidos básicos exhibidos en la superficie de la fibrina parcialmente degradada sirven de anclaje al Plasminógeno y al t-PA. De este modo, comienza la fibrinólisis produciéndose la conversión del Plasminogeno a Plasmina degradando la Fibrina del coagulo. A este nivel, la T activará al TAFIa, el cual elimina los residuos de Lisina y Arginina de la superficie de la Fibrina impidiendo la unión del Plasminógeno, Plasmina o del t-PA a la Fibrina, limitando la fibrinólisis, estabilizando la malla de fibrina y por tanto el “trombo de Fibrina persistente” (Nesheim and Bajzar 2005) (Figura 5).

2.1.2.4. SISTEMAS ANTICOAGULANTES NATURALES

El sistema de la coagulación debe estar exquisitamente regulado para mantener la hemostasia, ya que tan relevante es la formación de un coágulo como su limitación a un tamaño adecuado evitando que se produzca una coagulación indiscriminada. El control del exceso de formación de T y la posible oclusión del flujo sanguíneos se lleva a cabo por acción de los sistemas de anticoagulantes naturales (Figura 5).

La superficie endotelial es uno de los mejores factores de seguridad, ya que el mantenimiento de su integridad es una garantía para impedir la activación de la hemostasia. Las proteínas de membrana de la célula endotelial repelen los factores de la coagulación. Una de estas proteínas es la TM, que se une a la T activando a la PC y PS que van a actuar inactivando a los factores de coagulación y bloqueando la formación de T. Los propios hilos de Fibrina absorben entre el 85 y el 90% de la T formada, limitando su difusión y su acción proteolítica.

Los anticoagulantes naturales más importantes son:

- **TFPI:**

Producido principalmente en las células endoteliales se une al complejo FT-FVII impidiendo la fase inicial de la “coagulación”. Se encuentra unido a lipoproteínas sanguíneas o a Heparán sulfato, proteoglicano presente en el endotelio vascular, aunque un 5-10% circula en forma libre. Su actividad anticoagulante se realiza en dos etapas:

1. Formación del complejo reversible estequiométrico con el FXa (1:1) produciendo la pérdida de su actividad catalítica.
2. El complejo FXa-TFPI se une al complejo FVIIa-TF, unido a la membrana con ayuda del Ca^{2+} , formando un complejo cuaternario FXa-TFPI-FVIIa-TF que inhibe la acción del complejo FVIIa-TF.

- **AT:**

Inhibe la T, el FXa y el FIXa (van boven 1997). La AT, es un inhibidor de baja potencia pero su velocidad inhibitoria aumenta más de 1000 veces en presencia de Heparina. El equivalente *in vivo* de la Heparina es el Heparán sulfato. La AT se une a la Heparina en la zona aminoterminal a través de una secuencia de residuos básicos (Lisina y Arginina) o de una manera no específica mediante cargas electrostáticas. De esta manera se forman complejos ternarios Heparina-AT-T en los que el sitio activo de la T se acerca al sitio reactivo de la AT. La Heparina al unirse a la AT produce un cambio conformacional en esta molécula, el complejo resultante se unirá débilmente al FXa y a otros factores de la coagulación activados para inhibirlos. Por el contrario, a nivel endotelial, existen unos glicosaminoglicanos, con afinidad por la AT, que la inhibirán favoreciendo la generación de T.

- **El sistema de la PC:**

Es activado por la T a nivel del endotelio por un receptor denominado TM, mientras que la PC circulante lo hace al unirse a otro receptor, el Receptor Específico de la PC (EPCR) de naturaleza endotelial. La PCa en colaboración con la PS como cofactor, va a inhibir al FV y al FVIII, disminuyendo la generación de T además de poseer propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias. [(Esmon 2003), (Lopez-Sagaseta, Montes *et al.* 2007), (Medina, Navarro *et al.* 2008)].

Los déficits tanto congénitos como adquiridos de los sistemas anticoagulantes favorecerán el desarrollo de trombosis.

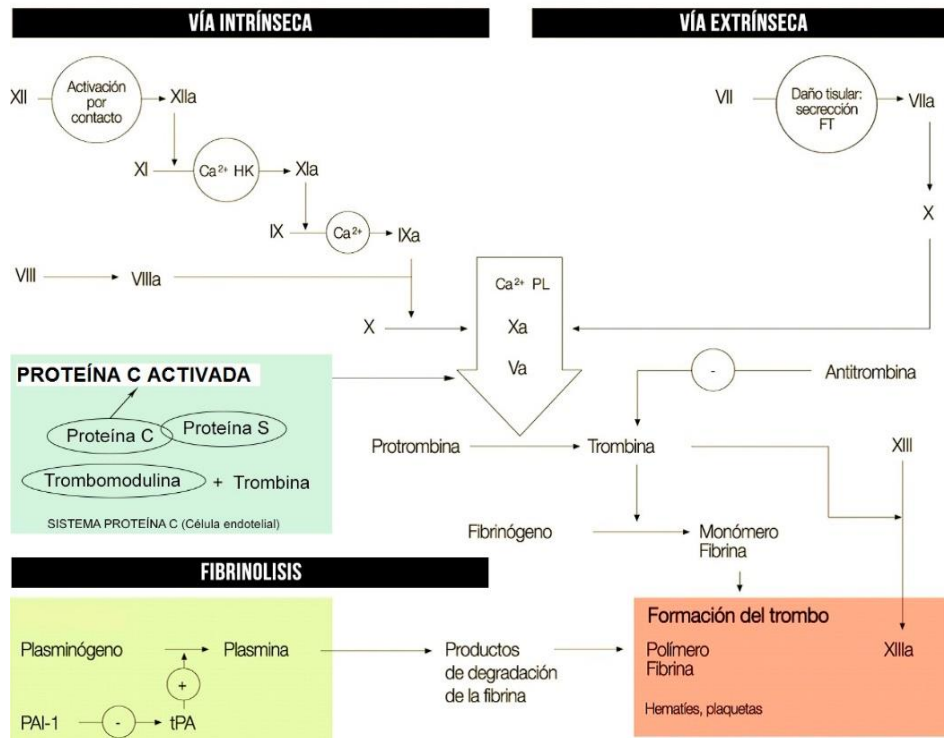


Figura 5: Proceso de la hemostasia.

2.2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEVE)

2.2.1. DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

La ETEVE es la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo desarrollado (American Heart Association) a la que se dedican grandes esfuerzos asistenciales y económicos. La prevalencia de esta enfermedad es superior al 10% (Nordstrom, Lindblad *et al.* 1992) y afecta a un 10-26% de los pacientes hospitalizados por cualquier motivo (Harenberg 2000), siendo los porcentajes todavía mayores en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) o neoplásicas (Baglin, White *et al.* 1997). Sin embargo, cabe recalcar que en individuos no hospitalizados carecemos de datos concluyentes. Supone el 3.5% de la mortalidad general y el 10% de la mortalidad total hospitalaria (Heit, Silverstein *et al.* 2001), aunque los estudios necrópsicos muestran porcentajes superiores (Anlauf, Bauersfeld *et al.* 2009). Cada año alrededor de 0.3 % de la

población occidental desarrolla ETEV (Naess, Christiansen *et al.* 2007). Su incidencia se incrementa con la edad [1/100000 en la niñez y 1/100 en edades avanzadas (Seligsohn and Lubetsky 2001)] y es más frecuente en varones. El riesgo de recurrencia a los 10 años es del 30% (Heit, Silverstein *et al.* 2001). El 25-50% que sobreviven, sufren graves problemas como el Síndrome Postrombótico (SPT), alteraciones de la movilidad y calidad de vida. En España, tampoco contamos con datos epidemiológicos fiables, aunque se puede extrapolar, que posiblemente haya unos 90.000 casos al año y que las bajas laborales totales por esta entidad supongan alrededor de un 2.5% en la actualidad (Rosendo, Fernandez *et al.* 1995).

Su clínica es muy variada y generalmente inespecífica. El diagnóstico precoz es fundamental, ya que se trata de un proceso grave y potencialmente mortal, asociado a múltiples complicaciones, por lo que su tratamiento debe iniciarse lo antes posible.

La ETEV, está incluida en la última Clasificación Internacional de Enfermedades (C.I.E.-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de las ECV en el capítulo IX, como “Enfermedades del sistema circulatorio” con el código (I80-I89). Engloba diferentes entidades en las que se incluyen la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Embolismo Pulmonar (EP).

La trombosis consiste en la formación de un coágulo dentro del sistema circulatorio [arterias, venas, capilares (microcirculación) o dentro de las cavidades del corazón] produciendo una obstrucción local (total o parcial) [(Martinez Murillo, Quintana González *et al.* 2000), (Spronk, Govers-Riemslog *et al.* 2003)] que impide el flujo de la sangre a los tejidos y células irrigadas por ese vaso, provocando una situación de isquemia y falta de oxigenación que puede evolucionar a la necrosis o muerte celular del tejido u órgano afectado.

Cuando los segmentos trombosados permanecen circunscritos, el cuadro agudo se limita a la zona correspondiente sin causar manifestaciones sistémicas reseñables ni reducir el tiempo de supervivencia. La repermeabilización circulatoria sucede en periodos variables de 1 a 8 semanas según el daño venoso preexistente y de la posibilidad de erradicar o neutralizar las causas predisponentes.

La localización anatómica afectada condicionará la gravedad del cuadro que puede oscilar desde la tromboflebitis superficial al EP mortal.

Dicho trombo está compuesto por una malla, formada inicialmente por plaquetas y Fibrina en proporciones variables según los factores hemodinámicos, que engloba otros elementos celulares de la sangre, como los glóbulos rojos y blancos. Por efectos locales de la obstrucción del flujo pueden crecer y fragmentarse. Aunque se localizan principalmente en el interior del sistema venoso profundo y con más frecuencia en las extremidades inferiores (EEII), el desprendimiento de alguno de los fragmentos puede progresar en la dirección del flujo sanguíneo llegando al pulmón donde puede provocar un EP.(Greaves 2001). Es por esto, por lo que actualmente, consideramos la TVP y la EP como dos manifestaciones de una misma enfermedad, que es la que conocemos como ETEV (Rahimtoola and Bergin 2005).

2.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LOCALIZACIONES

2.2.2.1. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE EXTREMIDADES INFERIORES

▪ Definición:

La trombosis venosa profunda (TVP) consiste en la formación de un coágulo sanguíneo o trombo en una vena del sistema venoso profundo.

▪ Epidemiología:

Es considerada como la 3ª ECV más frecuente por detrás de la cardiopatía isquémica (CI) y el ictus. Aunque la incidencia real se desconoce debido a la gran variabilidad clínica y a su infradiagnóstico, según los datos del Consenso Europeo de 1991 se cifra en unos 160 casos/100000hab/año (Piazza and Goldhaber 2006).

En España, se calcula que se diagnostican alrededor de 75000 casos al año (Rocha, Panizo *et al.* 2000).

Se debería considerar como una enfermedad crónica, dado que la incidencia de recurrencia es constante y acumulativa en el tiempo durante toda

la vida del paciente (7-13% al año, 10-30% a los 5 y 13-50% a los 10 años [(Prandoni, Lensing *et al.* 1996), (Heit, Silverstein *et al.* 2001)]).

- **Clínica:**

La TVP producida en los trayectos de los miembros inferiores (EEII) son el origen del 90% de los trombos que embolizan en la circulación pulmonar (Kyrle and Eichinger 2005).

La mayoría de los casos de trombosis venosas distales, es decir en venas situadas por debajo de la vena poplítea, cursan de forma asintomática, aunque se ha visto que existe un riesgo no despreciable de que acaben produciendo una EP.

Clínicamente, la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVPEEII) suele cursar, aunque no siempre, con dolor gemelar, tumefacción, aumento de la temperatura, cambio en la coloración, cianosis, ingurgitación venosa y si afecta a otros territorios más proximales puede observarse además Síndrome de la vena cava superior, ascitis, incluso quilotórax. Uno de los signos que con frecuencia es positivo en la exploración es “el Signo de Homans”, dolor en pantorrilla cuando se coloca la extremidad con el muslo en ángulo recto y se flexiona el pie (Homans 1954).

En toda sospecha de TVP tenemos que valorar además los factores de riesgo (FR) de cada paciente, que son las distintas situaciones que favorecen el desarrollo de una trombosis, y los diagnósticos alternativos, es decir, los síntomas del paciente debidos a patologías diferentes a la sospechada. Esta información adicional combinada con la sintomatología del paciente y la exploración física será de gran utilidad para realizar una buena aproximación diagnóstica.

- **Técnicas diagnósticas:**

De forma global la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de la clínica es del 68 y 58% respectivamente, por lo que sólo el 25-30% de las TVP reales serían diagnosticadas de esta forma [(Lozano 2003), (Marti-Mestre, Cairols *et al.* 2005)].

En los últimos años han aparecido escalas y reglas de decisión clínica que engloban diferentes ítems (síntomas, signos antecedentes, FR...) que ayudan a predecir la posibilidad (baja, intermedia y alta) de que exista o no la TVP sospechada. Una de las más utilizadas es la de Wells (Wells, Lensing *et al.* 1995).

Aunque estas escalas han supuesto un avance respecto a la clínica aislada, no se puede hacer uso de este método diagnóstico sin otras pruebas complementarias.

El DD es uno de los productos de degradación de la fibrina que aumenta en sangre periférica en los pacientes con TVP. Tiene una elevada S y alto valor predictivo negativo (VPN) pero baja E. Un DD negativo y baja probabilidad excluye el diagnóstico de TVP. Un DD positivo con probabilidad intermedia-alta, precisa de una prueba objetiva para descartar o confirmar una TVP [(Kearon, Ginsberg *et al.* 2001), (Del Rio-Sola, Gonzalez-Fajardo *et al.* 1999)].

Los ultrasonidos son el procedimiento más utilizado para la confirmación diagnóstica de TVPEEII. El Eco-Doppler (ED), es una técnica diagnóstica de TVP no agresiva, barata, fácil de realizar y rápida que tiene una S del 96-98% y una E del 94-98% sobre todo en las venas proximales de los EEII.

Con la ecocardiografía podemos valorar la presencia o no de trombos intracardíacos y de grandes vasos.

La flebografía supone la piedra angular diagnóstico en este proceso, es la técnica con más S y E, pero no siempre es practicable en enfermos críticos al ser una técnica invasiva y que en muchas ocasiones no está disponible en los hospitales. Debería realizarse si las anteriores exploraciones son negativas y persiste una fuerte sospecha de TVP.

Otras pruebas menos utilizadas son la pletismografía de impedancia, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la Tomografía Axial Computerizada (TAC).

Actualmente una de las estrategias más utilizadas son la utilización de escalas de predicción clínica, la determinación del DD y el ED.

2.2.2.2. EMBOLISMO PULMONAR

▪ **Definición:**

El EP o tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad potencialmente letal, considerada como la manifestación más grave de la ETEV. Consiste en la migración de un trombo formado en el sistema venoso, habitualmente de las venas profundas de las EEII hacia un territorio vascular pulmonar ocasionando la oclusión de las arterias pulmonares. Esto produce un infarto del parénquima pulmonar, donde hay áreas ventiladas pero no perfundidas con broncoconstricción e hipoxemia, cuya gravedad depende de su extensión (Martínez-Murillo and Quintana-González 2005).

▪ **Epidemiología**

Se estima una incidencia de EP de 1/1.000/hab/año, aunque probablemente sea mayor ya que es una patología infradiagnosticada. En España, según los datos del Ministerio de Sanidad de 2010 se diagnosticaron 22.250 casos de EP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9%. Produciéndose el 75% de las muertes durante la fase inicial de tratamiento hospitalario y del 17% a los 3 meses (Uresandi, Monreal *et al.* 2013). Suele presentarse en pacientes que presenten uno o más FR predisponentes (Torbicki, Perrier *et al.* 2008). La incidencia de EP aumenta exponencialmente con la edad siendo 8 veces más frecuente en pacientes mayores de 80 años que en menores de 50 (Stein, Beemath *et al.* 2007).

▪ **Clínica:**

En la mayoría de los casos, como ya se ha comentado, los émbolos proceden de TVP asintomáticas de las EEII. Las manifestaciones clínicas del EP son muy variables e inespecíficas, y su intensidad depende del grado de oclusión del lecho vascular pulmonar y del estado cardiorrespiratorio previo del paciente, aunque es fácil observar enfermos con embolia masiva (más del 50% de oclusión vascular) y escasa o nula sintomatología y otros que con embolias submasivas presentan gran repercusión clínica.

Según estudios recientes, los síntomas más frecuentes en estos pacientes son: disnea súbita (79%), dolor pleurítico (47%), tos (17%), ortopnea (36%), dolor y edema en pantorrillas (42%) y muslos (39%). Menos frecuente pero de gravedad, es la presentación clínica como un síncope, shock o hipotensión arterial que producen una reducción importante de la reserva hemodinámica o como una hemoptisis derivada de una hemorragia alveolar (Stein, Beemath *et al.* 2007).

Los signos más frecuentes son: taquipnea (57%), taquicardia (26%), hipoventilación (21%), aumento del segundo ruido cardíaco (15%), ingurgitación venosa yugular (13%) y signos de sobrecarga de ventrículo derecho (VD) en el electrocardiograma (ECG) como la inversión de Onda T en VI-V4, QR en VI o el patrón S1Q3T3 (Complejo de McGinn-White).

▪ **Técnicas diagnósticas:**

Encontramos la “triada clínica” de disnea, taquipnea y dolor pleurítico en el 92 % de los pacientes con EP y en el 98 % de los que además tienen una TVP concomitante (Serie de Stein). Las escalas clínicas y de probabilidad como la de Wells, utilizada también en el diagnóstico de la TVP, han tomado gran importancia en los últimos años para ayudar al clínico a determinar la “probabilidad pretest” o probabilidad clínica que tiene un paciente para desarrollar un EP.

Los estudios de presunción como la determinación del DD siguen siendo útiles para descartar un EP en los casos de probabilidad baja por su alto VPN, así como la realización de una radiografía de tórax y de un ECG.

Las exploraciones complementarias exigen la búsqueda del foco trombótico mediante un ED venoso, ya que el 90% de los pacientes con EP se originan a partir de la TVPEEII, y está se encuentra en más del 70% de los pacientes con EP probado.

La gammagrafía de ventilación-perfusión, es una prueba muy segura que consiste en la inyección intravenosa de albúmina marcada con Tc 99 para evaluar la perfusión y ventilación pulmonar. El alto número de casos de probabilidad intermedia hace que no siempre sea definitiva, siendo precisos estudios adicionales de confirmación como el TAC helicoidal, RNM, la

Arteriografía o la Ecocardiografía para la valoración del VD (Torbicki, Perrier *et al.* 2008).

El TAC helicoidal ha demostrado su óptima S y E en el diagnóstico del EP, así como en el diagnóstico diferencial con entidades que clínicamente simulan un EP. En general, está aceptado que puede utilizarse como única prueba diagnóstica.

La arteriografía pulmonar continúa siendo el “gold standar” para el diagnóstico del EP, aunque es una prueba de alto coste económico, agresiva y con graves complicaciones que precisa de un personal perfectamente entrenado, que no está disponible en todos los hospitales por lo que se utiliza en muy contadas ocasiones.

2.2.2.3. TROMBOSIS DE LOCALIZACIÓN INFRECUENTE o INUSUAL

Se trata de aquellas trombosis que se localizan en un territorio inusual (TVPI) y poco frecuente.

▪ Trombosis venosa profunda de miembros superiores (TVPEESS)

Entidad poco estudiada que supone el 4% de los casos de TVP con una prevalencia del 0.15% en los pacientes hospitalizados (Mustafa, Stein *et al.* 2003).

Aunque en algunos pacientes se presenta de forma espontánea, la etiología más frecuente es el empleo de los catéteres venosos centrales (CVC) (Gargallo Maicas, Todoli Parra *et al.* 2005).

La prevalencia de un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes se ha estimado entre el 8 y el 43% asociándose con frecuencia a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) [(Heron, Loziquez *et al.* 2000), (Hendler, Meschengieser *et al.* 2004)].

▪ Trombosis de localización abdominal:

– Trombosis mesentérica

Es la tercera localización más frecuente tras la TVPEEII y la EP. Aunque clásicamente se asociaba a cuadros adquiridos como las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPc) o los AAF, es cada vez mayor su relación

con la trombofilia genética [(Amitrano, Brancaccio *et al.* 2001), (Chamouard, Pencreach *et al.* 1999)].

– **Trombosis portal**

Se puede desencadenar por diversas causas como el carcinoma hepatocelular, la cirrosis hepática (0,6 y el 26%33.), los traumatismos, el SIDA y los estados de hipercoagulabilidad genéticos y adquiridos.

▪ **Trombosis venosa cerebral (TVC)**

Entidad muy poco frecuente e infradiagnosticada, por lo que se desconoce con exactitud su incidencia [(Bienfait, van Duinen *et al.* 2003), (de Bruijn, Stam *et al.* 1998)]. La TVC es altamente mortal y suele dejar con frecuencia secuelas neurológicas. Se ha relacionado con mutaciones trombofílicas, y aunque la más referida ha sido el Factor V Leiden (FVL), en los últimos años la mutación de la PTG20210A y de la MTHFR C677T parecen ser más prevalentes [(Gadelha, Andre *et al.* 2005), (Ventura, Cobelli *et al.* 2004)].

▪ **Trombosis u obstrucción venosa retiniana (OVR)**

Es la segunda causa de afectación vascular de la retina después de la retinopatía diabética y su presencia supone un aumento de la mortalidad cardiovascular. Afecta a 2,1/1.000 pacientes de 40 años y a 5,4/1.000 mayores de 64, siendo más frecuente su aparición a la edad de 65 años. Según el vaso obstruido, se clasifican en central (TRC) con su variante hemicentral (TRHC) y de rama o periférica (TRP), 4 veces más frecuente que el resto. La aterosclerosis y los FR vascular clásicos [Hipertensión arterial (HTA), Dislipemia (DLP), Diabetes Mellitus (DM)...] constituyen los factores etiopatogénicos fundamentales, aunque el glaucoma como factor local también se ha visto que favorece su aparición. La asociación de los estados de hipercoagulabilidad en los pacientes con OVR no está claramente establecida.; los diferentes metaanálisis revisados relacionan la OVR con más evidencia de SAF que de FVL o PTG20210A (Napal Lecumberri, Sedano Balbas *et al.* 2013).

2.2.2.4. TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE

Los pacientes con ETEV presentan un riesgo elevado de sufrir una TVR muchos años después del primer episodio. La incidencia de recurrencia varía según los estudios entre 7-13% al año, 10-30% a los 5 y 13-50% a los 10 años (Heit, Silverstein *et al.* 2001).

La trombosis venosa recurrente (TVR) es fatal en un 5% de los pacientes (Douketis, Kearon *et al.* 1998) y hasta en un tercio de los pacientes desarrollan un SPT (Prandoni, Lensing *et al.* 1996).

La TVR es más frecuente en el varón, en edades avanzadas, en pacientes inmovilizados, en pacientes con cáncer y en pacientes que ya han tenido anteriormente otra trombosis. Aparece también en pacientes con déficit de AT, PC, PS (Bernardi and Prandoni 2000), en aquellos con más de un defecto (Makris, Preston *et al.* 1997) y en individuos con mutaciones homocigotas del FVL (Emmerich, Alhenc-Gelas *et al.* 1997).

Sin embargo, en pacientes heterocigotos para el FVL o para la mutación PTG20210A no se ha podido establecer una asociación, y los resultados son variables según las series revisadas (Lensing and Prins 1999).

2.2.2.5. SÍNDROME POSTROMBÓTICO

- **Definición:**

El Síndrome postrombótico (SPT) forma parte de la historia natural de la ETEV y se define como el conjunto de alteraciones que aparecen en la extremidad de un paciente, meses o años después de haber sufrido una TVP (Bernardi and Prandoni 2000). Se considera una complicación tardía de la ETEV y aunque es una patología con escasa morbimortalidad inmediata tiene implicaciones importantes a corto y mediano plazo en términos de calidad de vida del paciente y en el consumo de recursos humanos y económicos (Rodger, Kahn *et al.* 2008).

- **Epidemiología:**

La prevalencia de Insuficiencia venosa crónica (IVC) en adultos es del 10 al 40% (Abenhaim, Kurz *et al.* 1999). En España, según las cifras de un estudio realizado recientemente de 135 pacientes durante un año, la incidencia del SPT valorada mediante flebografía fue del 53.3% (Gabriel, Labios *et al.* 2004).

- **Clínica:**

La causa más importante del SPT es la incompetencia valvular, siendo el edema el síntoma más frecuente y precoz. Cursa con varices superficiales como resultado de la circulación colateral. El dolor se agrava con la bipedestación, la sedestación prolongada y en los ambientes calurosos (Boursier and Priollet 2002).

Se han descrito alteraciones cutáneas como atrofia, induración, prurito e hiperpigmentación, de localización supramaleolar preferentemente, aunque en ocasiones pueden afectar a toda la pierna, que pueden cronificarse y llegar en su estadio evolutivo final a producir una úlcera posttrombótica (Priollet 1994).

- **Técnicas diagnósticas:**

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se basa en la clínica si los síntomas comienzan gradualmente (Kahn and Ginsberg 2002).

Los pacientes con TVP conocida que desarrollan signos y síntomas propios de la IVC no precisan de pruebas de confirmación de SPT, sin embargo el resto de pacientes pueden beneficiarse de pruebas como el ED de EEII para valorar trombosis no conocida (Evers and Wuppermann 1995).

2.3. TROMBOFILIA

2.3.1. INTRODUCCIÓN

Los desórdenes trombóticos en los seres humanos, como ya se ha comentado, constituyen una de las casusas más comunes de morbimortalidad en el mundo occidental. La trombosis tiene un papel crucial en la producción de las ECV afectando al sistema cardiovascular propiamente dicho [angina de pecho, infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad vascular periférica], al sistema cerebrovascular [Accidentes isquémico transitorio (AIT) e infartos

cerebrales o accidentes cerebrovasculares (ACV) tromboembólicos] y a la circulación venosa (ETE) [(Jandl 1996), (Goldhaber 1994)].

La ETE puede ser tanto arterial como venosa. En el sistema arterial el flujo sanguíneo y la presión son más elevadas que en el venoso. Además, la composición del trombo arterial, rico en plaquetas, y venoso, rico en fibrina y la presencia de daño endotelial por placas de ateroma, son elementos a tener en cuenta para diferenciarlas. Sin embargo, esta distinción no es absoluta, y hay por supuesto, mecanismos comunes, siendo el principal la perturbación de la hemostasia.

Virchow en el siglo XIX, fue el primero en describir los tres principales factores implicados en el desarrollo de la trombosis (Figura 6).

- Cambios en la pared vascular: lesión vascular o daño endotelial.
- Reducción del flujo sanguíneo o estasis venosa.
- Alteraciones en la composición química de la sangre, es decir la hipercoagulabilidad adquirida o heredada (Bagot and Arya 2008).

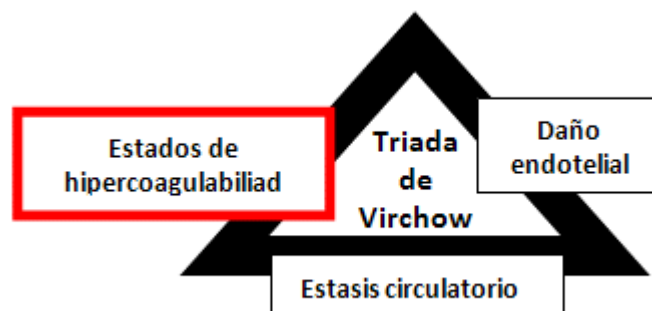


Figura 6: Patogenia de la trombosis. "Triada de Virchow".

Esta teoría clásica, conocida como "Triada de Virchow", enunciada en 1856, ha seguido vigente hasta nuestros días para explicar la etiopatogenia de dicha entidad, aunque intentar comprender la ETE, se está convirtiendo en una ardua tarea, ya que se trata de una enfermedad de carácter multicausal que se asocia tanto a factores genéticos como adquiridos, en la que participan múltiples vías biológicas (presión arterial, fluidez sanguínea, coagulación, inflamación, aterogénesis...) que van a intervenir en el riesgo de padecer la enfermedad.

2.3.2. CONCEPTO

Según el Comité conjunto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH), se conoce como “Trombofilia” a una especial tendencia del individuo a la trombosis como consecuencia de alteraciones hereditarias o adquiridas de la hemostasia.

Previamente se ajustaba este término, sólo a un grupo de pacientes que presentaban trombosis con manifestaciones clínicas atípicas incluyendo a aquellos individuos que desarrollaban la enfermedad a edad temprana, con recurrencia frecuente, con historia familiar importante, con localización inusual, migratoria o con severidad desproporcionada al estímulo causal (Lane, Mannucci *et al.* 1996).

La teoría actual, es que se trata de un conjunto de alteraciones heterogéneas en el que según su etiología, pueden ser heredadas o primarias, adquiridas o secundarias, o mixtas, pudiendo presentarse ambos componentes en un mismo paciente (Souto 1997). Es decir, la predisposición genética del individuo, interacción entre diferentes genes entre sí, sumada a factores desencadenantes de tipo ambiental, es decir, FR predisponentes conocidos (edad, cáncer, estados inflamatorios, embarazo y puerperio tratamiento con Anticonceptivos (ACO) o Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH), Índice de masa corporal (IMC) elevado, infecciones graves, sedentarismo, inmovilización,...) conllevarían al desarrollo de la ETEV, aceptándose que se trata de una enfermedad compleja (Bertina 2001).

Este modelo proporciona un concepto dinámico del riesgo basado en la presencia de una predisposición genética (una o más alteraciones genéticas) junto con la participación de factores ambientales, potencialmente modificables a lo largo de la vida, conduciendo a un incremento del umbral del riesgo trombótico y a la aparición de la ETEV (Franchini 2014). Este carácter multifactorial, hace que resulte difícil identificar sus causas y predecir el riesgo (Figura 7).

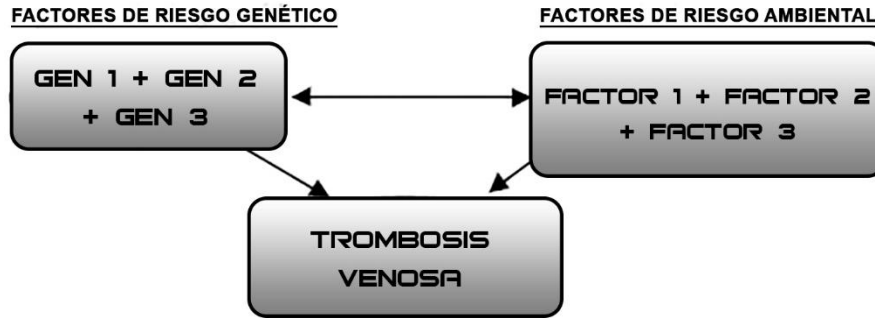


Figura 7: Causas de trombosis genéticas y adquiridas.

2.3.3. CLASIFICACIÓN

La trombofilia se puede clasificar en dos categorías:

- **Trombofilia hereditaria o congénita:**

También llamados estados de hipercoagulabilidad primarios, se definen como el incremento del riesgo de un individuo de padecer trombosis determinado genéticamente. Desconocemos la incidencia real de la trombofilia hereditaria al quedar numerosas variantes genéticas por describir, aunque en diferentes estudios se ha estimado una prevalencia de 1/2500 a 1/5000 en la población general (Lane, Mannucci *et al.* 1996).

- **Trombofilia adquirida:**

También conocidos como estados de hipercoagulabilidad secundaria, son un grupo heterogéneo de factores en los que predominan los fenómenos de vasconstricción y agregación plaquetaria.

En este apartado encontramos por un lado, aquellas trombofilias resultantes de un factor de riesgo adquirido transitorio o circunstancial (apartado 2.3.5). En estos casos, la desaparición del factor predisponente implica una disminución considerable del riesgo de ETEV.

Por otro lado, se incluyen las trombofilias adquiridas propiamente dichas, entre las que se encuentran el Síndrome antifosfolípido (SAF) y la hiperhomocisteinemia (Udry, Aranda *et al.* 2014).

2.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con trombofilia hereditaria presentan en más del 90% de los casos un evento trombótico venoso mientras que el 10% restante pueden desarrollar una trombosis arterial.

Las características clínicas en la presentación de la ETEV son:

- Frecuente aparición a edades tempranas (<45 años). Trombosis arteriales en pacientes <30 años.
- Episodios de ETEV recurrente (TVR), incluidas las TVP superficiales.
- ETEV de origen idiopático.
- ETEV de localización inusual (EESS, abdominal, TVC, OVR)
- ETEV de intensidad desproporcionada al estímulo.
- Historia familiar de trombosis.
- Otras:
 - o Necrosis cutáneas asociadas a tratamiento anticoagulante oral (TAO).
 - o Resistencia a la anticoagulación con heparina
 - o Púrpura fulminans (neonatos).
 - o Patología obstétrica [abortos, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado (CIR), pérdidas y muertes fetales (por trombosis de la placenta) de repetición].

2.3.5. FACTORES DE RIESGO PROTROMBÓTICO

Aunque existe la presentación de trombosis sin causa aparente (espontánea o no provocada), la evidencia científica en múltiples estudios demuestra que la presencia de ETEV es el resultado de la combinación de factores ambientales, junto con la predisposición genética y adquirida de cada individuo.

Dichos factores externos, aparecen en ciertas enfermedades o situaciones en las que se produce una activación de moléculas proinflamatorias induciendo a las células endoteliales a secretar FT activando la coagulación, existiendo escasa participación plaquetar a diferencia de la trombogénesis arterial.

Los FR adquiridos típicos aumentan la probabilidad de desarrollar un episodio trombótico al intervenir en uno o más de los mecanismos de la “Triada de Virchow”, implicando frecuentemente un descenso del flujo sanguíneo (edad avanzada, inmovilidad, cirugía, vendaje, embarazo) o una lesión vascular (traumatismos, cirugía ortopédica, trombosis previa).

Se consideran FR protrombóticos los recogidos en la siguiente tabla (Tabla 2) (Villa-Estebanez and Veiras del Río 2009):

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ETEV	
Generales	Edad: >40 años Inmovilización prolongada (incidencia 13%>8 días) ETEV previa Insuficiencia venosa crónica Embarazo y puerperio Traumatismos Obesidad Viajes prolongados
Fármacos	ACOs THS Tamoxifeno Quimioterapia
Asociados a cirugía	Cirugía ortopédica Cirugía mayor (abdominal, neuroquirúrgica o pélvica) Portadores de CVC
Situaciones médicas	Neoplasias IAM Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) Ictus isquémico (miembro hemipléjico) Síndrome nefrótico EPOC Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) Quemaduras
Trombofilias (hereditarias o adquiridas)	Mutación FVL Deficiencia congénita de PC, PS ATIII RPCa Hiperhomocitemia Disfibrinogenia SAA NMPc

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a ETEV.

Tanto la Trombofilia genética como la adquirida, es considerada firmemente como un FR protrombótico intrínseco o predisponente del individuo para desarrollar ETEV (CAPTA 2009), y dada su elevada prevalencia [sanos: 10-25% (Vandenbroucke, Helmerhorst *et al.* 1997), ETEV: 30%, historia familiar: 50% (Makris, Rosendaal *et al.* 1997)] será ampliamente desarrollada en el apartado 2. 3. 6.

Otra clasificación de los FR adquiridos es la que los divide en transitorios o permanentes. (Baglin, Luddington *et al.* 2003) (Tabla3):

TRANSITORIOS	PERMANENTES
<p>Factores fisiológicos: Cirugía mayor Inmovilización Reposo en cama Parálisis Viajes largos Obesidad Embarazo</p> <p>Medicamentos: Anticonceptivos orales (ACO) Terapia hormonal sustitutiva (THS) Tratamientos quimioterápicos</p>	<p>Factores fisiológicos: Edad avanzada</p> <p>Enfermedades asociadas: Neoplasias NMPc DM HPN SAF Historia de trombosis previa</p>

Tabla 3: Factores de riesgo transitorios y permanentes.

A continuación describiremos los FR más importantes, con el objetivo de brindar las mejores acciones preventivas y terapéuticas en los pacientes que los puedan presentar (Martinelli, Cattaneo *et al.* 1997):

▪ **Edad:**

Varios estudios manifiestan la asociación entre el aumento de edad y el incremento de la incidencia de ETEV especialmente en adultos mayores de 75 años (Oger 2000).

▪ **Sexo:**

Se ha visto que la incidencia de ETEV es mayor en los hombres que en las mujeres, incluso en la tasa de recurrencias (Stein, Hull *et al.* 2003). Aunque parece que el posible incremento en los varones lo explican los casos de TVP secundarios a su mayor morbilidad que al sexo en sí (Tsai, Cushman *et al.* 2002). Por el contrario, un estudio francés concluyó un ligero aumento de la incidencia en mujeres (OR: 1.3) (Pierre-Paul, Mureebe *et al.* 2004).

- **Etnias:**

Hay datos que sugieren que la incidencia de ETEV es distinta entre los distintos grupos étnicos o raciales. Por ejemplo, los africanos que viven en EEUU, tienen una incidencia y unas trombosis más persistentes que los de raza blanca, y ambos mayores que las que tienen los individuos de origen oriental.

- **Inmovilización:**

La Inmovilización prolongada conlleva un riesgo de ETEV significativo a partir del tercer día siendo más elevado a las 2 semanas (Kahn 1998).

El reposo prolongado, el sedentarismo, el encamamiento, la inmovilidad de ambas extremidades por lesión neurológica encefálica o espinal (ACVs, paraplejas uni o bilaterales), la inmovilidad por administración de anestesia general o regional, los vendajes escayolados e incluso los sujetos sanos que realizan viajes prolongados (Gallus 2005) son todas condiciones que comparten el mismo factor común predisponente, la menor velocidad del flujo de retorno venoso (Bauer and Lip 2008).

- **Obesidad:**

La obesidad se ha asociado con un incremento en el riesgo de trombosis cardiovascular y con la aterosclerosis. La obesidad, en el estudio de Framingham se evaluó por medio del IMC ≥ 30 (guía PRETEMED) y la proporción cintura-cadera, obesidad abdominal ($>95\text{cm}$) concluyéndose que estaba directamente relacionada con el incremento de los niveles de Fibrinógeno, FVII, PAI-1, t-PA, FvW y con la viscosidad sanguínea. Este es uno de los muchos estudios que mencionan a la obesidad como un claro FR para el desarrollo de la ETEV. Un estudio de cohortes (Hansson, Eriksson *et al.* 1999) muestra a la obesidad medida mediante el perímetro abdominal, no por IMC, como factor predictivo con un aumento del riesgo de 2.6.

- **Tabaquismo:**

Contribuye al desarrollo de trombosis arterial y aterotrombosis por la acción de la nicotina y el monóxido de carbono principalmente. Por otro lado, el tabaquismo produce una a reducción en la síntesis de PGI₂, potente vasodilatador que además de inhibir la agregación plaquetaria, produce un incremento en la viscosidad de la sangre, aumentado los niveles de los Factores de coagulación y la actividad plaquetaria (Buchanan, Rodgers *et al.* 2003). En un

estudio de cohortes (Heit, Silverstein *et al.* 2000) se encontró mayor riesgo de ETEV primaria en el grupo de fumadores de más de 35 cigarrillos/día (RR.3.3) (guía PRETEMED).

- **Cirugía:**

La lesión endotelial producida en cualquier acto quirúrgico y la estasis venosa por el reposo consecuente de la intervención, predisponen a la aparición de la ETEV en los primeros días del postoperatorio, aunque según el tipo de operación puede persistir algún tiempo después. La cirugía mayor, como puede ser la cirugía general y particularmente la ortopédica, constituyen uno de los FR más importantes para el desarrollo de la ETEV [(Martinelli, Cattaneo *et al.* 1997), (Kearon 2001), (White, Zhou *et al.* 2003, Browd, Ragel *et al.* 2004)].

Se ha establecido el riesgo de ETEV en los pacientes sometidos a diferentes cirugías, considerando de riesgo elevado a pacientes mayores de 40 años, con comorbilidades asociadas y con intervenciones de duración mayor de 60 minutos. Son de alto riesgo las operaciones abdominales mayores (general, vascular, urológica, ginecológica), cirugía ortopédica mayor, neurocirugía y operación por lesiones múltiples [(Collins, Scrimgeour *et al.* 1988), (Sue-Ling, Johnston *et al.* 1986), (Olin, Graor *et al.* 1993), (Salzman, Ploetz *et al.* 1980), (Haake and Berkman 1989), (Weingarden 1992)] y de bajo riesgo a las operaciones menores, breves y no complicadas tales como las transuretrales o transvaginales, artroscopia de la rodilla, polipectomías...[(Walsh, Bonnar *et al.* 1974), (Mebust, Holtgrewe *et al.* 1989), (Stringer, Steadman *et al.* 1989)].

- **Tipo de anestesia:**

Mayor riesgo para la anestesia general que la local [(Poikolainen and Hendolin 1983), (Poikolainen and Hendolin 1983)].

- **Catéteres venosos centrales (CVC):**

Los cuerpos extraños intravasculares son considerados como FR por su reconocido poder trombogénico. La incidencia de la ETEV (TVP evaluada por flebografía) asociada a CVC se ha estimado en 0.33-0.92/1000/hab./día [(Grove and Pevac 2000), (Macdonald, Watt *et al.* 2000), (Rosovsky and Kuter 2005)].

▪ Tumores malignos:

El cáncer es la segunda causa más común de hipercoagulabilidad adquirida. Supone del 10 al 20% de las TVP espontáneas. Asimismo, el 15% de los pacientes con una neoplasia tienen una ETEV clínica y alrededor del 50% la presentan en necropsias (Luzzatto and Schafer 1990). Ocurre con frecuencia en la enfermedad maligna avanzada aunque puede ser el primer signo inicial de un cáncer (Salomon, Steinberg *et al.* 1999), existiendo un riesgo de ETEV 2.7 veces mayor en pacientes de todas las edades y de 17 en menores de 50 años por lo que se recomienda la investigación del tumor oculto (Goldberg, Seneff *et al.* 1987). El riesgo de trombosis en pacientes con cáncer viene determinado además de por la producción de sustancias procoagulantes por las células tumorales, por otros factores como la compresión tumoral, que favorece el estasis venoso, los tratamientos utilizados (cirugía, quimioterapia, hormonas), el reposo en cama, las fracturas óseas, la obesidad y la asociación de otras enfermedades concomitantes [(Blom, Doggen *et al.* 2005),(Samonakis, Koutroubakis *et al.* 2004)]

Las neoplasias suponen el doble de riesgo de TVP y el triple de un EP fatal, esto depende del tipo de cáncer (cáncer de cerebro, adenocarcinoma de ovario, cáncer de páncreas, colon, estómago, pulmón, próstata y riñón), situación de la enfermedad (localizada o metastásica) y tipo de tratamiento (en el momento actual, en los 6 meses previos o con terapia paliativa).

Un grupo aparte dentro de este campo son los Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMPc), grupo de trastornos hematológicos caracterizados por una proliferación clonal de la célula madre hematopoyética que tienen una predisposición variable para la trombosis y la hemorragia (Murphy 1997). En 2008, la OMS realizó una nueva clasificación en base a criterios clínicos, morfológicos y genéticos que tenían implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas pasando a denominarse Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPc) entre las que se incluyen: Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE), Mielofibrosis Primaria (MFP), Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC), Leucemia Eosinofílica Crónica (LEC), Mastocitosis y Neoplasias Mieloproliferativas no clasificables (NMPNC). En todos ellos, especialmente en la TE y la PV (Schafer

1984), existe una tendencia a la hipercoagulabilidad (Ambrus, Ambrus *et al.* 1999), por lo que en muchas ocasiones son los fenómenos tromboembólicos la primera manifestación clínica en estas enfermedades (Varma, Sharma *et al.* 2008).

▪ **Traumatismos:**

El riesgo de ETEV se ve aumentado en cualquier paciente que ha tenido un traumatismo mayor aunque también puede aparecer en los traumatismos menores. Este riesgo es superior en los primeros 60 días de su producción y puede estar desencadenada tanto por un mecanismo local como por un estado de hipercoagulabilidad. Se consideran situaciones de alto riesgo las lesiones extensas en el tejido blando, las fracturas mayores y los traumatismos múltiples. Los traumatismos de la columna vertebral, especialmente cuando se asocian a parálisis de las EEl, tienen una especial importancia con una incidencia variable de TVP del 9% al 90% y de EP en aproximadamente el 5% de los pacientes [(Aito, Pieri *et al.* 2002), (Knudson and Ikossi 2004), (Geerts, Code *et al.* 1994)].

▪ **Embarazo y puerperio:**

Los eventos tromboembólicos se presentan en el 0.01 a 2% de los embarazos y han constituido una causa importante de mortalidad materna. El puerperio es el periodo de tiempo que sigue inmediatamente al parto, usualmente de 6 a 8 semanas, durante el que el cuerpo materno vuelve a las condiciones pregestacionales (OMS, 2002). Ambos periodos en la mujer, son considerados de alto riesgo protrombótico.

Durante el embarazo hay un aumento fisiológico de los factores de coagulación (FI, VII, VIII, IX, X, XI y XII), de las plaquetas y una disminución de la PS, AT y de la acción del sistema fibrinolítico (aumento del PAI-1 y del PAI-2). Estos eventos contribuyen a un incremento del riesgo 5 veces mayor de ETEV durante el embarazo, asociado además a la estasis venosa resultante de la compresión de las venas pélvicas por el útero. Este riesgo aumenta 20 veces más durante el periodo previo al parto y en el puerperio, hasta que el sistema hemostático vuelve a la normalidad (Silver and Vouyouka 2000). Además, este

riesgo de ETEV en la mujer se incrementa por alteraciones hereditarias de la hemostasia (Weinmann and Salzman 1996).

Particularmente, la TVP es 3 a 5 veces más común en el postparto que en el embarazo y 3 a 16 veces más común en embarazos que finalizan con cesárea (Martínez-Murillo and Quintana-González 2005).

▪ **Anticonceptivos orales (ACO) y Terapia hormonal sustitutiva (THS):**

La explosión del uso de los ACOs en los años 60 dio origen a numerosas publicaciones que sugerían un aumento alarmante de la incidencia de ETEV en mujeres sanas que utilizaban estrógenos orales como terapia anticonceptiva. Los estrógenos se han asociado con un riesgo de 2 a 11 veces mayor de ETEV, aunque hoy día dicho riesgo es menor que en los utilizados anteriormente. Los ACOs de tercera generación, tienen mayor riesgo de ETEV (2.6 veces mayor comparado con los ACOs de primera generación y 9.1 veces respecto a mujeres que no toman ACOs). Adicionalmente, pueden tener mayor riesgo de trombosis coronaria y trombosis arterial cerebral. El sobrepeso, la duración del tratamiento, el tabaquismo y la trombofilia son los factores biológico-clínicos con más peso para el desarrollo de ETEV en mujeres que toman dicho tratamiento.

Otros estudios de cohortes, nos muestran del incremento del riesgo de ETEV de 2 o a 3 veces mayor en las mujeres que reciben THS [(Cushman, Kuller *et al.* 2004), (Gomes and Deitcher 2004)].

▪ **Síndrome antifosfolípido (SAF):**

Es probablemente una de las causas más frecuentes de trombofilia adquirida. Es causada por una familia heterogénea de inmunoglobulinas que tienen una afinidad a las superficies de los fosfolípidos (FL). Los AAF tienen como blanco la β 2-Glicoproteína I (β 2GPI), PT, PC, PS, TM, t-PA, HMWK, FXII, FVII, FVIIa, Annexina V, Fosfatidilserina y la Fosfatidilcolina.

Existen diferentes tipos: primario (origen desconocido), secundario a enfermedad sistémica o autoinmune, especialmente lupus eritematoso sistémico, catastrófico y seronegativo.

Se considera FR protrombótico por inducir diferentes cuadros clínicos como trombocitopenia, abortos de repetición, trombosis venosas y arteriales

recurrentes, siendo los vasos más frecuentemente afectados, aunque la TVPEEII es la forma clínica más habitual. Su etiopatogenia es todavía desconocida. Se caracteriza por prolongar el TTPa en los estudios de coagulación y además para su diagnóstico es necesaria la detección de AAF y del Anticoagulante Lúpico (AL). El riesgo de trombosis es del 5.5% en pacientes sintomáticos. El riesgo de recurrencia aumenta progresivamente con el título de anticuerpos. La presencia de AL tras los 6 meses de un episodio de ETEV predice un riesgo elevado de recurrencia y de muerte [(Gomes and Deitcher 2004), (Zanon, Saggiorato *et al.* 2004)].

- **Viajes prolongados:**

Se incluyen los viajes de más de cuatro horas de duración ya sean en avión, coche o autobús según el proyecto de investigación de la OMS “Proyecto WRIGHT” (WHO 2007) o más de 6 horas según la guía PRETEMED.

- **Enfermedades digestivas:**

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): recogiendo aquellos pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

- **Otros:**

La presencia de otros FR trombóticos clásicos como HTA, enfermedades endocrinas [Diabetes Mellitus (DM)], patología renal (Síndrome nefrótico), elevación del FVIII, IAM y CI, Insuficiencia cardiaca (IC), pacientes quemados, infecciones agudas y sepsis, grupo sanguíneo AB0 o la DLP pueden actuar como factores precipitantes, especialmente si se asocian entre sí o con algún otro estado de hipercoagulabilidad.

En 2003, con la idea de ayudar a los profesionales ante la ETEV, se creó un grupo interdisciplinar que elaboró la guía “PRETEMED” (Guía de la práctica clínica basada en la evidencia sobre la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica) sobre los FR y la profilaxis de la ETEV, especialmente en el paciente médico. En 2007, se actualizó dicha versión.

En ella se evalúan un total de 48 circunstancias médicas que habitualmente se consideran relacionadas con el acontecimiento de una ETEV, incluyendo factores constitucionales, hábitos y estilos de vida, intervenciones

terapéuticas y patologías médicas (agudas y crónicas), de las que finalmente solo 34 se identificaron como FR.

La aplicabilidad de esta guía se puede resumir en la siguiente tabla (Tabla 4) donde observamos el cálculo del riesgo de ETEV en procesos médicos e indicaciones de trombotoprolifaxis.

	PESOS AJUSTADOS		
	1	2	3
PROCESOS PRECIPITANTES	Embarazo/puerperio -PESO 3: si trombofilia -PESO 4: si TVP previa Viajes en avión >6 horas	EII activa Infección aguda grave IC clase III Neoplasia	ACV parálisis de EEII EPOC grave IAM IC clase IV Mieloma con QT .-PESO 4: si Talidomida Traumatismos de EEII (Sin cirugía)
PROCESOS ASOCIADOS	DM Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de EEII TVS previa	Síndrome nefótico Trombofilia: -PESO 1: • FVL < 60 años • FVIII > 150% .-PESO 2: • FVL > 60 años • ↓PS, PC, AT • Déficit combinados • AAF Tvp previa .-PESO 3: si espontánea .-PESO 5: si Trombofilia Vasculitis (Bechet/Wegener)	
FÁRMACOS	ACO Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de la aromatasa Tamoxifeno-Raloxifeno THS	Quimioterapia	
OTROS	CVC Edad > 60 años Obesidad (IMC ≥30) Tabaquismo >35 cig/día	Encamamiento > 4 días	

Tabla 4: Cálculo del riesgo de ETEV en procesos médicos e indicaciones de trombotoprolifaxis (guía PRETEMED).

El cálculo del riesgo ajustado (RA) se realiza con la suma de los pesos de los distintos procesos precipitantes (rojo) y la de otras circunstancias de riesgo (verde). Esta fórmula sólo puede aplicarse si el paciente presenta al menos un proceso precipitante o asociado ≥ 2 . En base a los riesgos ajustados se han establecido las recomendaciones de profilaxis de ETEV en estos pacientes:

- RIESGO AJUSTADO 1-3: Considerar uso de medidas físicas
- RIESGO AJUSTADO 4: Se sugiere profilaxis con HBPM
- RIESGO AJUSTADO >4: Se recomienda profilaxis con HBPM

La ETEV se trata por tanto de una enfermedad multicausal donde la presencia de cualquier defecto trombofílico hereditario o adquirido que constituye un FR independiente para el desarrollo de ETEV. La asociación con otro defecto no implica adición si no multiplicación del riesgo. Esta potenciación se observa tanto para factores hereditarios, adquiridos como para la combinación de ambos (Tabla 5).

FR GENÉTICOS	FR CON REGULACIÓN GENÉTICA Y AMBIENTAL	FR ADQUIRIDOS
Deficiencia de AT Deficiencia de PS FVL Locus grupo AB0 Deficiencia PC RPCa PTG20210A	Niveles elevados de FVII, FIX, FXI	Cirugía y traumatismo Edad avanzada Trombosis previas ACO/THS Hiperhomocisteinemia Inmovilización prolongada Cáncer SAF RPCa

Tabla5: Causas de ETEV

2.3.6. TROMBOFILIA HEREDITARIA

La trombofilia hereditaria, congénita o primaria define aquellas situaciones en las que como consecuencia de la presencia de una alteración genética específica del sistema hemostático, se condicionan estados protrombóticos o de susceptibilidad genética para el padecimiento de fenómenos trombóticos venosos o arteriales. Existe una predisposición genética entre el 60 y 70% de los pacientes que desarrollan un evento trombótico (Buchanan *et al*, 2003).

2.3.6.1. HISTORIA

Fue en 1965, cuando se reconoció que la trombosis podía ser una enfermedad heredable. Egerberg, estudió a los miembros de una familia con un déficit de una proteína anticoagulante que sufrían trombosis venosas recurrentes con un patrón de herencia autosómica dominante hallando en su plasma un déficit del factor inhibidor de la T, AT (Egeberg 1965). Esta teoría apoyaba la hipótesis defendida por Astrup, en 1958, que postulaba la existencia de un equilibrio entre la formación del trombo y su disolución, estrechamente controlado por unos mecanismos reguladores en el que cualquier cambio en estas condiciones podría romper este balance trombo/hemorrágico (Astrup 1958).

Desde entonces, han sido estudiadas numerosas deficiencias de factores de la coagulación y del sistema fibrinolítico para determinar su posible papel en la trombofilia hereditaria.

A principios de los años ochenta se describieron los primeros pacientes con déficit de PC (Griffin, Evatt *et al.* 1981) y PS (Comp and Esmon 1984) y trombosis. Gracias a estos estudios sistemáticos se avanzó en el conocimiento de las dos vías anticoagulantes endógenas, la vía de la AT y la vía PC/PS. Sin embargo estos defectos genéticos sólo se encontraban sólo entre el 10-15% de las familias en las que un solo miembro había sufrido un episodio de ETEV [(Heijboer, Brandjes *et al.* 1990), (Malm, Laurell *et al.* 1992)].

El desconocimiento en el porcentaje restante (85-90%) animó a la investigación de otros posibles mecanismos participantes (Mateo, Oliver *et al.* 1997). La idea de la trombofilia familiar como una enfermedad monogénica que seguía un modelo de herencia mendeliana simple quedó en entredicho tras la evaluación de las siguientes observaciones:

- La existencia de familias con pacientes homocigotos para una deficiencia de PC que habían presentado una clínica severa en las que ningún portador heterocigoto había sufrido un episodio de ETEV (Bauer, Broekmans *et al.* 1988).
- La prevalencia del déficit de PC en la población sana es del 0.2-0.5%. y ni éstos, ni sus familiares heterocigotos (portadores asintomáticos) presentaban manifestaciones de ETEV [(Miletich, Prescott *et al.* 1993), (Tait, Walker *et al.* 1995)].
- En familias con trombofilia portadoras con déficit heterocigoto de PC, el 45% habían sufrido un episodio trombótico, mientras que el 55% restante permanecían asintomáticos y además sobre un 8% de los familiares no portadores también habían tenido una trombosis lo que indicaba una penetrancia reducida con una alta frecuencia de fenocopias, es decir, individuos que expresan la enfermedad sin ser portadores del rasgo analizado. Esto también se observó en familias portadoras de un déficit de PS en los que más de un 45% de familiares afectados permanecían asintomáticos.

Tras estos resultados, se hipotetizó que la trombofilia familiar podría estar causada por la cosegregación de uno o más factores genéticos que incrementarían el riesgo trombótico (Miletich, Prescott *et al.* 1993). Esta teoría fue confirmada en 1993, con la descripción de tres familias con ETV asociada a RPCa (Dahlback, Carlsson *et al.* 1993) y del descubrimiento en 1994 del defecto genético asociado en más de un 80% de los casos, una mutación en el gen del FV (sustitución de una Arginina por una Glutamina en la posición 506) denominada Factor V de Leiden (Bertina, Koeleman *et al.* 1994). La alta prevalencia [2-5% (Rees, Cox *et al.* 1995, Zivelin, Griffin *et al.* 1997)] de esta mutación en la población general, la convierte en un FR trombótico adicional en familias portadoras de otras deficiencias de proteínas anticoagulantes, según los estudios que demuestran que los pacientes portadores del FVL en combinación con alguna de estas deficiencias tienen un riesgo más elevado de sufrir un episodio de ETEV que los portadores de una sola de las mismas [(Bertina, Koeleman *et al.* 1994), (Zoller, Garcia de Frutos *et al.* 1995)]. Simultáneamente se identificó la hiperhomocisteinemia con un FR para ETEV (Cattaneo, Martinelli *et al.* 1996) y posteriormente Poort describió una mutación de la región 3' no transcrita de PT asociada a una forma familiar de ETEV (Poort, Rosendaal *et al.* 1996)

2.3.6.2. DEFECTOS TROMBOFÍLICOS GENÉTICOS

Desde la época de Virchow hasta los años 70, la trombofilia era solo una teoría. En esta década tras la descripción de los déficits de las proteínas anticoagulantes naturales y su asociación con el alrededor del 5% de las ETEVs acontecidas, se comenzó con la realización de estudios de trombofilia en centros especializados. En los años 90 se descubrieron otros marcadores de trombofilia que aparecían en el 50% de los pacientes, por lo que se empezaron a realizar en todos los laboratorios y se continuó con la investigación en esta materia. A pesar de los números estudios que encontramos en la literatura, en la actualidad están bien caracterizados siete factores trombofílicos de tipo genético.

2.3.6.2.1. BASES MOLECULARES

Las alteraciones de la hemostasia de origen hereditario aparecen por la existencia de mutaciones que originan:

- Pérdida de función: hipofunción o déficit en los anticoagulantes naturales (AT, PC, PS). En este caso, se reconocen múltiples tipos de lesiones genéticas diferentes (mutaciones, deleciones (D), inserciones (I)...) que afectan a una fracción muy escasa de población (<1%) [(Lane, Olds *et al.* 1993), (Reitsma, Bernardi *et al.* 1995), (Gandrille, Borgel *et al.* 2000)].
- Ganancia de función: hiperfunción o una hiperfunción (↑PT, PAI-1, Fibrinógeno...). En estos casos suele existir una diferencia hereditaria puntal (idéntica en toda la población afectada), de alta prevalencia (>1%) por lo que ya no se denominaría mutación sino “polimorfismo”.

Existen diferentes tipos de polimorfismos:

- SNP (Single Nucleotide Polymorphism): son los más frecuentes, son los llamados de nucleótido único. Ej:

CCTATAGAGAGGTATGAGAACAAGA**A**TCCTCCACGGTG

CCTATAGAGAGGTATGAGAACAAGAGTCCTCCACGGTG

- VNTR (Variable Number of Tandem Repeats): variación del número de repeticiones de una secuencia constante. Ej:

CCTATAGAGAG**GTTTACGTTTACGTTTAC**TGAGAACAAGA

CCTATAGAGAG**GTTTACGTTTAC** TGAGAACAAGA

- STR (Short Tandem Repeats): variante del anterior cuando las secuencias son cortas. Ej:

CCTATAGAGAG**GTGTGTGTGTGTGTGT**ATGAGAACAAGA

CCTATAGAGAGGT ATGAGAACAAGA

CCTATAGAGAG **(GT)₈**ATGAGAACAAGA

- I/D: designa polimorfismos en los que cierto segmento de DNA está o no presente [Inserción/Delección (I/D)]:

CCTATAGAGAG**GTATGAGAACAAGA**ATCCTCCA

CCTATAGAGAG ATCCTCCA

Los SNP y las variantes I/D suelen ser dimorfismos, mientras que las VNTR pueden ser más complejas cuando el gen incluye un número variable de copias de una determinada secuencia (originando alelos de 4, 5, 6 o más copias).

2.3.6.2.2. VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADOS A ETEV

▪ Déficit de Antitrombina

Glicoprotéina de la familia de los inhibidores de serinproteasas o serpinas, es el principal inhibidor de la trombina (FIIa) con capacidad de neutralizar también a otros factores activados (FIXa, FXa, FXIa, FXIIa). La Heparina y diversos heparinoides naturales amplificarían su efecto anticoagulante. Fue descrito por Egeberg, en los años 70, en una familia noruega con trombofilia (Egeberg 1965). En 1993 se habían descubierto 79 casos que se transmitían en su mayoría siguiendo un patrón autosómico dominante con heterocigotos afectados, ya que en homocigosis resultaba letal (Lane, Olds *et al.* 1993).

Encontramos dos tipos:

- Déficit tipo I: descenso proporcional de toda la molécula (AT inmunológica y funcional).
- Déficit tipo II: en los casos en los que la concentración de la proteína es normal pero su actividad esta reducida por la existencia de variantes moleculares disfuncionantes.

Su incidencia es muy baja, 1/1000 sujetos sanos y 1/100 en pacientes no seleccionados con ETEV (Lane, Mannucci *et al.* 1996), con riesgos relativos cercanos a 10. Tiene una penetrancia incompleta y aunque numerosos portadores sufren ETEV antes de los 30 años de forma espontánea, también existen numerosos casos asociados con la gestación y el puerperio.

Para su detección en el laboratorio se requieren métodos funcionales generalmente amidolíticos.

El déficit de AT también puede ser producido por otras causas secundarias, pero estas situaciones clínicas adquiridas (hepatopatías, nefropatías, estrógenos, heparinoterapias, CID...) no son el fin de esta revisión.

- **Disfibrinogenemia congénita**

Fue descrita también por Egeberg en 1967 como mutación causante de trombosis (Egeberg 1967). En la actualidad, se han considerado variantes del Fibrinógeno “Fibrinógeno Nueva York I” (Al-Mondhiry, Bilezikian *et al.* 1975) como responsables de una interacción Trombina-Fibrina anómala que permiten el aumento y persistencia de T (FIIa) como responsable de la ETEV. Otras anomalías en el gen del Fibrinógeno “Fibrinógeno Oslo I” (Thorsen, Brosstad *et al.* 1986) producen un aumento de la agregación plaquetaria y los “Fibrinógenos Chapel Hill II y III” (Wada and Lord 1994) originan coágulos de Fibrina más resistente a la acción lítica de la Plasmina. Se transmite siguiendo un patrón dominante o recesivo, según la molécula afectada. Es una de las causas menos frecuentes de enfermedad (<1%) y la mayoría cursan de forma asintomática o incluso con hemorragia. Se sospecha en alteraciones del tiempo de trombina (TT) detectadas en los estudios rutinarios de trombofilia. Los casos adquiridos (hepatopatías) son más frecuentes, pero no se han asociado con un incremento de ETEV.

- **Grupo sanguíneo no-0: gen de la galactosil-transferasa**

Un tiempo más tarde, se publicó un estudio epidemiológico estableciendo que los grupos sanguíneos A, B y AB tienen un riesgo doble de ETEV que los individuos del grupo 0 (Jick, Slone *et al.* 1969). Los sujetos del grupo 0 presentan concentraciones de FvW y de FVIII coagulante (FVIIIc) por aumento de su semimivida (Vlot, Mauser-Bunschoten *et al.* 2000). Se trataría de un auténtico polimorfismo porque cualquiera de los cuatro tipos de fenotipo no se considera patológica por su elevada frecuencia. Condiciona un tercio de la variabilidad total de estos dos factores bien establecidos como de riesgo de ETEV de origen genético [(Koster, Blann *et al.* 1995), (Kraaijenhagen, in't Anker *et al.* 2000)]. Afecta a un 50-60% de individuos grupo no 0 de la población general que suponen sin embargo un 70-75% de los casos ETEV no seleccionados (Gonzalez Ordonez, Medina Rodriguez *et al.* 1999).

- **Déficit de la Proteína C**

La PC, es un inhibidor de síntesis hepática, VKD que en presencia de la PS y previamente activada inactiva al FVa y FVIIIa. Descrita por Griffin, en 1981, en varios miembros de una familia con ETEV de repetición (Griffin, Evatt *et al.*

1981). En 1995, se habían estudiado más de 160 mutaciones en su gen *PROC*, cursando con ambos tipos de déficit (I y II).

Siguen un patrón de transmisión autosómico dominante (heterocigotos expuestos) con penetrancia incompleta (asintomáticos) como en el déficit de AT. Existen homocigotos viables pero sufren una “Purpura fulminante neonatal” con ETEV masivas. Su prevalencia en portadores es de 1/200-500 sanos y de un 3% en pacientes no seleccionados con ETEV con un RR cercano a 10 [(Lane, Mannucci *et al.* 1996),(Koster, Rosendaal *et al.* 1995)]. Seguramente coexiste con otro déficit menos frecuente pero con mayor expresividad clínica. Su detección se realiza mediante n método funcional amidolítico.

▪ **Déficit Proteína S**

La PS es un Cofactor no enzimático de la PCa, que se sintetiza en el hígado con la existencia de VK y que participa en la inactivación de FVa y FVIIIa. Comp *et al* describieron en 1984 dos casos emparentados asociados a ETEV recurrente (Comp, Nixon *et al.* 1984). El estudio de la PS en el laboratorio era más complejo, dado que existe bajo dos formas: el 40%, libre o activa como cofactor de la PCa y el 60% restante ligada, formando complejos con un transportador del complemento (C4b binding protein o C4bp). En 1987 se describió un pseudogen inactivo en las proximidades del gen *PROS-1*, del que en 2000 ya se habían descrito 131 mutaciones (Gandrille, Borgel *et al.* 2000).

Sigue el mismo patrón de herencia y manifestaciones aunque con una expresividad algo menor que el déficit de PC. Su prevalencia no está bien establecida aunque parece similar a la de la PC, suponiendo un 2% en los casos de ETEV y algo mayor si seleccionaran familias trombofílicas. Otras variantes como la “PS Heerlen” no causarían trombofilia (Lane, Mannucci *et al.* 1996). En la actualidad los métodos inmunológicos, preferentemente tipo enzimoimmunoanálisis, para PS total y libre asocian máxima rentabilidad diagnóstica con un mínimo de interferencias.

▪ **Resistencia a la Proteína C Activada de origen genético**

– ORIGINADA POR FVL:

En 1993, Dalhabäck *et al.* detectaron a 3 pacientes con ETEV no emparentados y a algunos de sus familiares afectados con una reducción de la actividad de la PCa (Dahlback, Carlsson *et al.* 1993). Esta reducción del poder anticoagulante de la PCa afectaba más a pacientes con ETEV que a individuos

sanos y se evidenciaba con pruebas coagulométricas registrando alargamientos de TTPa en el laboratorio al adicionar una mezcla de PCa y CaCl₂.

En 1961, Bertina *et al.* encontraron que el defecto no recaía en la PC sino en el sitio de clivaje del FV al describir un alelo variante consistente en la sustitución de una Guanina por Adenina (G→A) en el nucleótido 1691 del exón 10 produciendo el cambio de la Arginina 506 por Glutamina en la molécula del FV en el punto crítico donde debería intervenir la PC activada para su inactivación. Dicho FV permanece más tiempo en estado procoagulante afectándose además su actividad como cofactor de la PC para inactivar al FVIIIa, aumentando la T y provocando así un estado de hipercoagulabilidad (Kalafatis and Mann 1995). Este FV G1691A (FV R506Q) se denominó “Factor V de Leiden” por la ciudad que albergó los primeros estudios (Bertina, Koeleman *et al.* 1994).

A diferencia de las alteraciones descritas anteriormente que habitualmente manifiestan trombosis en etapas precoces de la vida, en la mutación del FVL la incidencia de ETEV aumenta con la edad, llegando a ser una causa importante incluso en los individuos de la tercera edad [(Bertina, Reitsma *et al.* 1995) (Juul, Tybjaerg-Hansen *et al.* 2004) (Griffin, Heeb *et al.* 1995)]. El FVL constituye en la actualidad la trombofilia hereditaria más prevalente con una frecuencia del 1-7 % en los individuos de raza blanca. Su prevalencia es de un 5% aproximadamente en la población caucasiana europea y en la norteamericana, estando prácticamente ausente en individuos de raza negra, asiáticos, indígenas americanos y esquimales.

El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante, los sujetos portadores del FV G1691A en estado heterocigoto sufren un RR de entre 5 y 6 llegando a 91 (Dahlback 1995) en individuos homocigotos del FV G1691A. Estos resultados, se confirman en estudios realizados en pacientes jóvenes con ETEV espontáneas con prevalencias del 18 al 45% (Joffe and Goldhaber 2002) y con un RR de 80 (Rosendaal, Koster *et al.* 1995) en homocigotos según el “Leiden Thrombophilia Study” (Koster, Rosendaal *et al.* 1993).

Aunque se relacionó con las TVC (Rosendaal, Koster *et al.* 1995) es causante de TVP y de tromboflebitis más que de EP, por lo que les confiere una expectativa de vida normal [(Turkstra, Karemaker *et al.* 1999), (Desmarais, de Moerloose *et al.* 1996), (Ordóñez, Carreira *et al.* 2000)].

Otros FR estudiados en pacientes portadores de esta mutación son el embarazo, los abortos de repetición y la toma de anticonceptivos orales, especialmente en los primeros meses de exposición a estrógenos en individuos homocigotos [(Harvey and Lowe 2004), (Kujovich 2004), (Koster, Rosendaal *et al.* 1993)].

- ORIGINADA POR FACTORES GENÉTICOS DIFERENTES DEL FVL:

Existen otras variantes que pueden producir una RPCa, aunque con una intensidad y frecuencia menor. Para muchos de ellos se desconoce su prevalencia. Comentaremos las siguientes:

- “FV Cambridge y Hong Kong”: En 1998, se publicaron dos trabajos que describían la presencia de dos mutaciones en el exón 7 del gen *F5*, que implicaban otros lugares donde la PCa inactiva el FVA. Estos son: el “Factor V Cambridge”, muy infrecuente, que consiste en la sustitución del aminoácido Arg 306 por una Thr (G1091C), que se describió en una familia afectada de ETEV con fenotipo de RCPa (Williamson, Brown *et al.* 1998) y el “Factor V Hong Kong” que supone el cambio del aminoácido Arg 306 por una Gly (Arg 306→Gly), con una prevalencia del 4.7 % en Hong Kong y que no siempre se asociaba a fenotipo RPCa (Chan, Lee *et al.* 1998).
- El llamado haplotipo HR2 del gen *FV*: incluye 6 sustituciones de bases puntuales en los exones 13 y 16 del gen *F5*. Se hereda independientemente del FVL con una prevalencia en sujetos sanos en nuestro medio del 8 al 10%. En forma homocigota puede producir cierto grado de RPCa. La presencia de este haplotipo en su forma heterocigota se encontró incrementada en pacientes heterocigotos para el FVL (dobles heterocigotos FVL/HR2) confiriéndoles mayor riesgo a estos pacientes de ETEV que los que no la portaban produciendo una RPCa más severa. Es frecuente en pacientes con RPCa en ausencia de FVL (Bernardi, Faioni *et al.* 1997). Se ha asociado con la variabilidad de los niveles del FV en plasma (Lunghi, Iacoviello *et al.* 1996) y por tanto con incremento de ETEV (Alhenc-Gelas, Nicaud *et al.* 1999).

La concurrencia en un mismo sujeto de un déficit de FV con una variante del FVL aumentaría el riesgo de RPCa (pseudohomocigosidad) y el riesgo trombótico (Simioni, Scudeller *et al.* 1996).

- ORIGINADA POR OTROS GENES EN EL FENOTIPO RPCA:

En teoría, el fenotipo de la RPCa, podría ser debido a mutaciones en lugares críticos del gen *F8*, sin embargo, no han sido identificadas (Lane and Grant 2000). Recientemente, Soria *et al.* han descrito un nuevo QTL en una región que influye pleiotropicamente sobre la RPCa y la actividad del FVIII y su asociación a la predisposición a la ETEV. En este QTL no existe por el momento ningún gen candidato relacionado con la trombosis, por lo que este locus parece representar un nuevo factor de riesgo trombótico (Soria, Almasy *et al.* 2002).

En los estudios de trombofilia se recomienda un abordaje funcional mediante una técnica coagulométrica para la RPCa y genético por PCR para el FVL. Existen también causas adquiridas de RPCa que no son objeto de esta revisión.

▪ **Variante G20210A del gen de la *Protrombina* (PTG20210A)**

En 1996, Port *et al.* describieron una variante genética del gen de la *PT* que mostraba asociación con el aumento del riesgo de trombosis venosa. Esta mutación consiste en la sustitución de un nucleótido de Guanina por una Adenina en la posición 20210 en la región 3'(3'UTR) no codificante de dicho gen (Poort, Rosendaal *et al.* 1996).

El mecanismo por el cual esta mutación incrementa el riesgo de trombosis no es bien conocido. Desde el punto de vista funcional se ha demostrado que se asocia a niveles plasmáticos aumentados de PT. La hipótesis más aceptada hace referencia al aumento de la eficiencia de la poliadenilación del ARN mensajero transcrito (Gonzalez Ordonez, Medina Rodriguez *et al.* 1999).

Es la segunda causa hereditaria más prevalente excluyendo el grupo no-0, con una prevalencia en la población general del 1 al 5 % y en las series de ETEV del 5 al 19%. Se ha identificado en el 6% de pacientes con un episodio de ETEV y en el 18% de trombofilia familiar no explicada (Arruda, Annichino-Bizzacchi *et al.* 1997) con un RR según los estudios de caso-control del 2.8 (Brown, Luddington *et al.* 1997).

Su distribución geográfica es muy similar al FVL y es infrecuente en África y el Sureste asiático (Rosendaal, Doggen *et al.* 1998). En Europa es mayor en los países del Sur, casi el doble que en el norte [(Keenan, Livingstone *et al.* 2000), (Souto, Coll *et al.* 1998)].

Muestra similitudes clínico-epidemiológicas con el FVL, probable implicación con TVC (Martinelli, Sacchi *et al.* 1998), incremento de riesgo de ETEV en tratamiento con ACO y escasa influencia en la tasa de recurrencias al suspender el TAO (Eichinger, Minar *et al.* 1999). Su relación con el EP no está clara y por tanto no reduciría la esperanza de vida como en el caso del FVL [(Meyer, Emmerich *et al.* 2001), (Emmerich, Rosendaal *et al.* 2001)]. Ambas se han asociado a complicaciones gestacionales [abortos recurrentes, abruptio placentae o preeclampsia (Brenner 2000)].

Los dobles heterocigotos FVL/PTG20210A se consideran como una auténtica trombofilia con un RR de ETEV de casi 20 (Emmerich, Rosendaal *et al.* 2001). El incremento de la recurrencia [(De Stefano, Martinelli *et al.* 1999), (Margaglione, D'Andrea *et al.* 1999)] y la edad de presentación más temprana que de forma individual confirmado los conceptos de umbral y multicausalidad. Aun así, la penetrancia nunca es total existiendo ancianos asintomáticos gracias a interacciones gen-gen y gen-ambiente favorables [(Lane, Mannucci *et al.* 1996), (Egeberg 1967)].

▪ **Mutación C46T en el gen del *F12***

La concentración del FXII, proteína esencial en el inicio de la coagulación tiene una correlación genética positiva en el desarrollo de la ETEV. Con el análisis integral del genoma se demostró la implicación del gen *F12*. La mutación estudiada más relevante es la C46T, en la que se ha demostrado que los portadores homocigotos del alelo T, tienen 5 veces más riesgo de trombosis arterial [(Santamaria, Martínez-Rubio *et al.* 2004), (Reuner, Jenetzky *et al.* 2008)] o venosa (Tirado, Soria *et al.* 2004) que los no portadores, principalmente en mujeres embarazadas (Cochery-Nouvellon, Mercier *et al.* 2007).

▪ **Mutación (R67X) en el gen *SERPINA 10***

Identificada recientemente en un estudio español la mutación R67X en el gen *SERPINA10* que codifica para el inhibidor de la Proteína Z, anticoagulante hemostático que inhibe al FXa y al FXIa. Esta alteración conlleva un riesgo 3.3

veces superior de ETEV en portadores y una fuerte asociación con historia familiar de trombosis (Gambaro, Anglani *et al.* 2000).

- **Mutación A384S en el gen *SERPINC1***

Dicha mutación codifica para la AT, incrementado unas 10 veces el riesgo de ETEV que en los no portadores, produciendo una actividad Anti-IIa reducida con Anti-FXa normal en presencia de Heparina lo que hace que la detección de esta mutación sea imprescindible por la ineficacia de la terapia anticoagulante en estos pacientes.

2.3.6.2.3. VARIANTES GENÉTICAS PROBABLEMENTE ASOCIADAS A ETEV

Serían aquellos FR o protección, que han sido reconocidos de una forma preliminar, pendientes de confirmación o que están sumidos en alguna inconsistencia metodológica:

- **Polimorfismo Val34Leu del FXIII**

El FXIIIa es el estabilizador de la fibrina, que ayuda a conformar una malla resistente al flujo sanguíneo. Se han encontrado más de 20 mutaciones en familias aisladas causando déficit o ausencia completa. El polimorfismo Val34Leu del gen *FXIII* se encuentra situado en la zona que traduce para el péptido de activación del FXIII de la coagulación en la Arg37 y la Gly 38. Es relativamente común, con una frecuencia alélica del 25 al 30% en la población general (Attie-Castro, Zago *et al.* 2000). Este cambio de Val a Leu es relativamente conservador, se ha asociado a una activación trombínica más rápida y a una mayor eficiencia en la polimerización de la Fibrina al producirse la activación del FXIII más rápidamente. Los coágulos de fibrina muestran fibras más finas y más permeables con concentraciones plasmáticas de FXIII fisiológicas (Balogh, Szoke *et al.* 2000).

Los estudios tipo caso-control (homocigosis Leu/leu34) que encontramos hasta el momento unos se relacionan con una protección antitrombótica (Franco, Reitsma *et al.* 1999) o con aumento de hemorragia cerebral (Corral, Iniesta *et al.* 2000) mientras que otros no observan esta relación. Esta paradoja de no asociación a la trombosis ha impulsado a la investigación molecular específica de esta región (Ariens, Lai *et al.* 2002).

- **Gen del Factor tisular (FT) (Polimorfismo-1208 D/I)**

El FT es el iniciador de la coagulación *in vivo*. El promotor de su gen fue secuenciado en el PATHROS (Paris Thrombosis Study) encontrándose 4 polimorfismos (3SNP y 1 D/I). La pérdida de un segmento de 18nt, alelo delección (D), en la posición 1208 se relacionó con una menor concentración plasmática de FT soluble (FTs) y por tanto a una moderada protección frente a la ETEV (OR: 0.72) (Arnaud, Barbalat *et al.* 2000).

- **Gen del FvW (polimorfismo-1234 C/T)**

Existen estudios fenotípicos que asocian el aumento de los niveles de FvW a mayor riesgo de ETEV (Koster, Blann *et al.* 1995) como el LETS (Leiden Thrombophilia Study). Se han hallado tres polimorfismos SNP que aumentarían las cifras de dicho factor aunque no se ha probado su implicación con estudios epidemiológicos (Keightley, Lam *et al.* 1999).

- **Gen del FVIII (Polimorfismo desconocido)**

El FVIII es un FR continuo de ETEV de forma directamente proporcional a sus niveles. Un FVIII>150 UI/dL (Técnica coagulativa) supone un RR de 4.8 frente a los pacientes con cifras normales. Dado que el FVIII aumenta en las fases inflamatorias agudas (O'Donnell, Tuddenham *et al.* 1997) se debe posponer su estudio 6 meses después del evento. Su persistencia en el tiempo y la fuerte heredabilidad como muestran los proyectos GAIT y LETS lo situaría como un FR genético a tener en cuenta aunque no se ha encontrado ningún polimorfismo que lo justifique (Mansvelt, Laffan *et al.* 1998).

- **Gen de la Cadena beta del fibrinógeno (-455G/A)**

El fibrinógeno contribuye también en la viscosidad sanguínea. Consta de 3 cadenas (α , β y γ) codificadas cada una por un gen, que se agrupan en un región del cromosoma 4. Todos tienen una secuencia que responde a la concentración de IL6, mediadora de la respuesta inflamatoria, aunque la cantidad de la β resulta limitante en la producción de las otras dos (Yu, Sher *et al.* 1984). Dos polimorfismos del gen de la cadena β se han asociado de forma independiente en la concentración de fibrinógeno: El -854G/A y el -455G/A. En los casos de pacientes con ETEV se encuentran incrementadas dichas cifras de Fibrinógeno (Koster, Rosendaal *et al.* 1994) y aunque también se comporta como reactante de fase aguda, su heredabilidad parece significativa (Souto, Almasy *et al.* 2000). A pesar de que existen más estudios en el campo

arterial que en el venoso y que alguno de ellos con -455G/A han resultado negativos, esta mutación sigue despertando gran interés (Behague, Poirier *et al.* 1996).

▪ **Mutaciones o polimorfismos en el gen de la *trombomodulina* (TM)**

La TM es una proteína integral de la membrana endotelial que invierte la actividad procoagulante del FIIa al acelerar 20000 veces la activación de la PC. Esto hizo sospechar su posible implicación en la ETEV y finalmente describieron diversas mutaciones en familias con trombofilia (483Pro→Leu, 468Asp→Tyr y 61Gly→Ala) que acumuladas suponen un 4-5% de los casos de ETEV (Ohlin and Marlar 1999). Existen otros polimorfismos como el dimorfismo 1418C/T (455Ala→Val) no relacionado con la ETEV (van der Velden, Krommenhoek-Van Es *et al.* 1991), el Ala25Thr (región codificante) y el -33G/A (promotor).

▪ **Gen del receptor endotelial de la proteína C (RePC) (Polimorfismo 4031 I/D)**

El RePC se asocia a la TM en la membrana endotelial para producir la activación de la PC. Aunque es una diana prometedor, algunas de las variantes genéticas que producirían un receptor truncado como el polimorfismo 4031I/D, parecen ser letales en estado homocigoto. En heterocigotos parecen cursar con un aumento de trombosis (OR: 4,6), aunque estos casos de frecuencias alélicas <1% mostrarían mejor su efecto en estudios familiares que en casos-control (Biguzzi, Merati *et al.* 2001). La comercialización de algún método de estudio por enzimoimmunoanálisis reduciría la incertidumbre.

▪ **Gen del inhibidor del *activador del plasminógeno* (PAI-1) (Polimorfismo -6754G/5G)**

El PAI es una serpina que bloquea la fibrinólisis producida por el t-PA. Al encontrarse en exceso en relación a este evita la fibrinogenesis sistémica y continuada, limitándose a la fibrinólisis local fisiológica, sin embargo, un aumento excesivo provocaría que el coágulo hemostático se convirtiera en un trombo oclusivo. Se ha estudiado la asociación del alelo -675 4G, dimorfismo I/D, con el aumento de la transcripción. El 5G permite el anclaje de una proteína represora a diferencia del 4G [(Dawson, Wiman *et al.* 1993),(Eriksson, Kallin *et al.* 1995)] y ambos poseen una región de respuesta a los Triglicéridos (VLDL) (Eriksson, Nilsson *et al.* 1998).

Los sujetos homocigotos 4G/4G tienen niveles de PAI-1 un 25% superiores a los homocigotos 5G/5G y los heterocigotos 4G/5G niveles intermedios.

Se ha investigado más en su relación con los trombos arteriales, el genotipo 4G/4G asocia alto riesgo para enfermedad arterial coronaria y mientras que el 4G/5G tiene importancia para la severidad de la enfermedad en grupos de alto riesgo (fumadores, HTA, DLP, ECV, DM y el Síndrome plurimetabólico...).

Resultados de otros estudios, nos muestran que no se comporta como FR venoso salvo en portadores del FVL (Stegnar, Uhrin *et al.* 1998) o en déficits congénitos de la PS que podrían incrementar las EP (Zoller, Garcia de Frutos *et al.* 1998).

▪ **Gen de la *Proteína C* (Polimorfismos -1654C/T y -1641G/A)**

Los grupos LETS y PATHROS han encontrado una ligera asociación con la ETEV en los portadores del alelo CG (OR: 1.39) y homocigotos para CG/CG (OR: 1.6) aunque aún queda pendiente su confirmación (Spek, Koster *et al.* 1995).

▪ **Gen del *Factor XII* (Polimorfismo 46 C/T)**

Estudiado en el proyecto GAIT por Soria *et al.* se trata de un polimorfismo que parece asociado al riesgo tromboembólico. Los homocigotos variantes como el TT, tendrían menor actividad del FXII (50-60%) que los genotipos más frecuentes CT y CC con una actividad de 90 y 130% de actividad respectivamente y un mayor riesgo dado el papel el FXII en la activación de la fibrinólisis (Soria, Almasy *et al.* 2002).

▪ **Otros polimorfismos en genes relacionados con la hemostasia:**

La identificación de otros genes hemostáticos y sus respectivos polimorfismos con posibilidades patogénicas teóricas de ETEV constituyen una de las grandes líneas de investigación en la actualidad, algunos de ellas son:

- Gen del *FII* (dimorfismo 19911 G/A) (Ceelie, Bertina *et al.* 2001)
- Gen del *FVII* (Arg353Gln) (Koster, Rosendaal *et al.* 1994).
- Gen de los *FV*, *FX* y *FXI*.
- Gen de *PS* (dimorfismos de PROS1: A2148G, C2698A) (Leroy-Matheron, Duchemin *et al.* 1999).
- Gen de *TFPI* y sus diversos polimorfismos.
- Gen del *Cofactor II de la Heparina* (CIIH).

- Gen del *TAFI*
 - Gen del *t-PA* (Dimorfismo I/D intrón h)
 - Genes de *GP* de Membrana Plaquetaria: de mayor interés en la trombosis arterial.
- **Otros polimorfismos en genes relacionados con la hemostasia:**
- METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA:

La homocisteína (Hys) es un aminoácido intermediario del metabolismo de la metionina. Su elevación en plasma > 22 mmol/L, conocida como hiperhomocisteinemia, incrementa el riesgo de ETEV entre 2-4 veces [(Makris 2000), (den Heijer, Koster *et al.* 1996)].

Aunque son más frecuentes las causas adquiridas (deficiencias de Vitamina B12, B6, Ácido fólico, edad avanzada, IRC, tabaquismo, tratamientos antifólicos...) se han identificado diversos factores genéticos que afectan a las vías de su metabolismo como la transulfuración y la remetilación (Boushey, Beresford *et al.* 1995).

Uno de estos defectos genéticos afecta a la Cistationina β sintasa (CBS) que en homocigosis produce una hiperhomocisteinemia intensa que se asocia tanto a la ETEV como a la enfermedad vascular arterial en edades tempranas.

Otros factores genéticos asociados son la mutación C677T en el gen de la *5,10-metilentetrahidrofolato reductasa* (MTHFR), variante termolábil, descrita por Kang *et al.* FR independiente de enfermedad coronaria arterial (Kang, Wong *et al.* 1991) que produce un aumento de la Hys en plasma. Suelen aparecer en conjunción con un déficit de folato. Existen un 12 % de homocigotos en la población general y un 34% de casos heterocigotos.

Otra mutación es la MTHFR A1298 presente en un 9-20% de la población en su forma heterocigota.

Su relación con la ETEV es controvertida. Existen estudios en los que no se demuestra un incremento de ETEV asociado a genotipo homocigoto por sí mismo ni a otras trombofilias primarias, además, más del 50% de pacientes con hiperhomocisteinemia no son homocigotos para estas mutaciones (De Stefano, Casorelli *et al.* 2000). Sin embargo, otros estudios recientes españoles, estiman la heredabilidad de la hiperhomocisteinemia en un 24 %, lo que implicaría la existencia de factores genéticos que de forma conjunta influirían en los niveles de Hys y en el riesgo de ETEV (Souto, Almasy *et al.* 2000).

- ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA):

Enzima relacionada con la vasoconstricción sistémica y con la concentración del PAI-1. Se trata de un polimorfismo tipo I/D con presencia de alelo I o ausencia de alelo D de una secuencia de 287 pb en una región no codificante del intrón 16. Existe un 30-50% de variabilidad en este lugar y se asoció a un aumento del riesgo de ETEV a los sujetos D/D en varones de raza americana (Dilley, Austin *et al.* 1998) y de raza blanca intervenidos de cirugía de cadera (Philipp, Dilley *et al.* 1998) sin observarse asociación en la población general caucásica (Gonzalez Ordonez, Fernandez Carreira *et al.* 2000).

- SINTASA DEL ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL (ENOS):

Es la encargada de generar el óxido nítrico, principal vasodilatador endógeno del organismo. Su variabilidad genética se ha intentado relacionar con la patología arterial. Uno de sus números polimorfismos situados en el 4º intrón estuvo relacionado con la ETEV en sujetos afroamericanos (Hooper, Lally *et al.* 1999), sin embargo, no se han encontrado polimorfismos relacionados con dicha entidad en sujetos caucasianos.

- GENES DEL METABOLISMO LIPÍDICO:

Las nuevas líneas de investigación estudian la relación con la ETEV de algunas lipoproteínas y enzimas del metabolismo lipídico (Griffin, Deguchi *et al.* 2000). Esto se basa hipótesis de la acción procoagulante de la VLDL (activación de la coagulación y el aumento de los factores de la coagulación VKD), la LDL oxidada (incremento más de 10 veces la formación de trombina), del anticoagulante del colesterol ligado a HDL (inactiva el FVa), de la Fosfatidiletanolamina, de la Cardiolipina y de la glicosilceramida. Las concentraciones de Lipoproteína a [Lp(a)] están condicionadas por el gen de la *Apolipoproteína (a)* provocando un aumento de la fibrinólisis al competir con el Plasminógeno por su gran similitud estructural asociándose al desarrollo de ETEV (von Depka, Nowak-Gottl *et al.* 2000).

- GENES MEDIADORES INFLAMATORIOS:

Otros estudios más recientes plantean la relación de las citoquinas y quimioquinas y sus receptores con la ETEV o su recurrencia (van Aken, den Heijer *et al.* 2000).

2.3.7. UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA

2.3.7.1. ¿POR QUÉ?

La realización del estudio de trombofilia de forma indiscriminada en la ETEV está sometido a debate debido entre otras cosas a los elevados costes de dichas pruebas, a la ausencia de tratamiento para la mayoría de los defectos trombofílicos identificados y a la ausencia de unas guías de actuación consensuadas.

La utilidad clínica del estudio de trombofilia en pacientes con o sin ETEV seleccionados, radica en dos puntos [(Baglin, Gray *et al.* 2010), (Middeldorp 2011), (NICE 2012)]:

- Valoración de duración indefinida del tratamiento anticoagulante en aquellos casos de alto riesgo de recurrencia.
- Valoración de medidas de profilaxis específicas en el caso de familiares portadores asintomáticos.

2.3.7.2. ¿A QUIÉN?

La prevalencia de cualquiera de los FR de ETEV no es suficiente para justificar el cribaje indiscriminado en la población general, por lo que el estudio de trombofilia debe ser realizado en pacientes seleccionados.

En la actualidad, las situaciones generalmente aceptadas [(Baglin, Gray *et al.* 2010), (Margetic 2014)] junto con el grado de evidencia correspondiente de acuerdo con el sistema GRADE (Anexo I) en aquellos casos en los que se encuentra disponible son las siguientes:

▪ Pacientes con historia personal de ETEV:

Las recomendaciones actualmente vigentes con un nivel de recomendación 2 (College 2002)(Anexo II).son:

- Primer episodio de ETEV idiopática o secundaria a un FR menor en pacientes ≤ 50 años (Nivel 2).
- Primer episodio de ETEV e historia familiar de ETEV idiopática o recurrente en uno o más familiares de primer grado (Nivel 2)
- ETEV recurrente (Nivel 2)

- ETEV de localización inusual (mesentérica, hepática, esplénica, portal, cerebral) (Nivel 2)
- ETEV durante gestación, puerperio o en mujeres en tratamiento anticonceptivo hormonal u hormonal sustitutivo (2C) (Nivel 2).

En estos casos se recomienda la realización de estudio de trombofilia completo (Apartado 2.3.7.3).

- **Pacientes con necrosis cutánea secundaria a AVK.**

En estos casos se recomienda realizar únicamente determinación de PC y PS tras la suspensión del TAO (2B).

- **Pacientes asintomáticos con AF de ETEV y trombofilia conocida:**

Según las guías actuales de trombofilia hereditaria (Baglin, Gray *et al.* 2010) no está indicada la detección de portadores asintomáticos de trombofilia de bajo riesgo (Mutación FVL o Mutación PT G20210A) (1B).

Por el contrario, sí está indicada la detección de portadores asintomáticos en el contexto de trombofilia de alto riesgo (Déficit de AT, PC y PS), principalmente en aquellos casos de más de dos familiares sintomáticos afectados.

En estos casos se recomienda el estudio únicamente del factor de riesgo de trombofilia conocida (1B).

- **Mujer y gestación:**

- SITUACIONES QUE REQUIEREN TROMBOPROFILAXIS:

La gestación se asocia con un incremento del riesgo de ETEV entre 5 y 10 veces comparado con las mujeres no embarazadas. Según diferentes revisiones sistemáticas el riesgo absoluto de ETEV asociadas a gestación en mujeres con trombofilia congénita y ausencia de episodios previos es bajo, sin embargo en mujeres con Déficit de AT, homocigotas para FVL o mutación G20210A o dobles heterocigotas presentan un riesgo superior y pueden beneficiarse de la administración de tromboprofilaxis durante la gestación (Baglin, Gray *et al.* 2010). Por todo ello, las guías actuales recomiendan la realización de estudio de trombofilia en las siguientes situaciones:

- Mujeres asintomáticas con historia familiar de ETEV (familiares de primer grado) si el evento fue idiopático, provocado por un FR menor o relacionado con gestación o tratamiento con ACOs o asociado a un FR de trombofilia congénita conocido (2C).

En estos casos se recomienda el estudio únicamente del factor de riesgo de trombofilia conocida.

- Mujeres con antecedente personal de ETEV no relacionadas con tratamiento estrogénico y asociadas a un FR menor (ej. viajes) (2C).
- Mujeres asintomáticas con historia familiar de ETEV (familiares de primer grado) si el evento fue idiopático, provocado por un factor de riesgo menor o relacionado con gestación o tratamiento con ACO (2C).

En estos casos se recomienda la realización de estudio de trombofilia completo.

- MALA HISTORIA OBSTÉTRICA:

Aunque diferentes estudios muestran que los FR de trombofilia congénita y adquirida se asocian con un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas, esta relación causal sigue siendo controvertida debido a la presencia de otros FR etiológico asociados [(Baglin, Gray *et al.* 2010),(Margetic 2014), (Chan, Rey *et al.* 2014),(ACOG 2013)].

Solo la presencia de AAF ha demostrado una fuerte asociación con pérdidas fetales recurrentes, y la realización de este estudio estaría indicada en:

- Mujeres con historia de ≥ 3 pérdidas fetales recurrentes durante el primer trimestre de la gestación.
- 1 ó más muertes fetales morfológicamente normales ≥ 10 semanas de gestación.
- 1 ó más recién nacidos pretérmino prematuros morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación en el contexto de pre-eclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.

En estos casos se recomienda la realización de estudio de AAF.

▪ **Otros:**

- Pacientes con trombosis arterial: El estudio de trombofilia hereditaria No está indicado en la mayoría de los pacientes con trombosis arterial (Baglin, Gray *et al.* 2010) (1B). Únicamente puede ser de utilidad en niños y adultos jóvenes (<40 años) con trombosis arterial. Sí está indicado realizar la determinación de AAF en pacientes con edad < 60 años y trombosis arterial sin FR conocidos.
- Mujeres incluso adolescentes con antecedentes familiares de ETEV en las que se plantea la toma de ACOs son el grupo de pacientes que más se beneficiarían de realizar el estudio únicamente del FR de trombofilia conocida.
- En neonatos o niños con Purpura fulminans (Baglin, Gray *et al.* 2010), caracterizada por necrosis cutánea hemorrágica o con Coagulación Intravascular Diseminada (CID), debe descartarse de manera urgente la existencia de déficit de PC y PS (1B).

Existen también recomendaciones para pacientes especiales (niños, ancianos, mujeres en reproducción asistida o con síndrome de hiperestimulación ovárica) que no son objeto de esta revisión.

Es necesario tener en cuenta las limitaciones de estos estudios, dado que un resultado negativo no excluye la existencia de una predisposición genética, sobre todo en aquellos pacientes con historia familiar importante, siendo la historia personal y familiar de trombosis casi siempre más importante que los hallazgos del estudio de trombofilia. Por lo tanto, los estudios de trombofilia deben realizarse en las situaciones expuestas y la instauración de trombopprofilaxis no debe hacerse en base a los resultados sino a los criterios clínicos (Baglin, Gray *et al.* 2010).

2.3.7.3. ¿QUÉ?: PARAMETROS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba estándar y global para medir identificar los estados trombofílicos heredados, por lo que es necesaria la realización de diversos test analíticos (Tripodi and Mannucci 2001). Generalmente el estudio de la trombofilia congénita se realiza en tres etapas:

1. Primera fase: Identificación de las causas más frecuentes de trombofilia hereditaria:
 - Deficiencia de AT y PC: Métodos funcionales
 - Deficiencia de PS: medición de la PS libre por métodos inmunológicos.
1. Segunda fase: se emplean técnicas inmunológicas para medir la concentración antigénica de la proteína deficitaria y catalogar el subtipo.
2. Tercera fase: análisis molecular (Gallus 2005).

En todo despistaje de trombofilia se realizará (Haemostasis and Thrombosis Task Force 2001):

▪ **Perfil general:**

- Hemograma completo con frotis y reticulocitos
- Bioquímica sérica, que incluya determinación de la función renal, función hepática, LDH, perfil lipídico, vitaminas (B12, B6), ácido fólico orina y sedimento.

▪ **Pruebas de escrutinio:**

- Estudio de coagulación:
 - o TP: útil en identificación de valores bajos de Protéina C y S
 - o TT: Para la identificación de disfibrinogemias y contaminación con heparina.
 - o TTPa: identificación de AL.
- Estudio de hipercoagulabilidad: DD. FVIII.

▪ **Pruebas específicas:**

- Pruebas funcionales.
- Pruebas antigénicas o inmunológicas.
- Análisis molecular.

▪ **Otras:**

En ocasiones pueden realizarse otros estudios de laboratorio adicionales según la clínica presentada o sospechada (Margetic 2014):

- Mutaciones de JAK2: Sospecha de NMP.
- Estudio inmunofenotípico: Sospecha de HPN.

Los Test plasmáticos y genéticos deben incluir aquellos parámetros de laboratorio con asociación confirmada a ETEV:

- **Trombofilia** primaria (estudio básico):
 - Déficit de AT.
 - Déficit de PC.
 - Déficit de PS.
 - RPCa.
 - Mutación FVL.
 - Mutación de la Protrombina G20210A.
 - Mutación MTHFR.
- **Trombofilia Adquirida:**
 - Determinación de la Hyc en ayunas.
 - Determinación del AL.
 - Determinación de anticuerpos Anticardiolipina (ACA) (IgG e IgM).
 - Determinación de AAF: β 2GPI.

En la siguiente tabla pueden observarse los parámetros básicos del estudio de trombofilia, los principios de los test más habituales utilizados en nuestro medio y algunos aspectos a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados (Tabla 6).

	TEST	TIPO DE TEST	COMENTARIOS
ANTICOAGULANTES NATURALES	AT	Cromogénico funcional	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatopatía ▪ Déficit VK/AVK ▪ IDT/Heparina (AT) ▪ Gestación/ACHO (PS) ▪ Estados inflamatorios/ ETEV aguda ▪ Neonatos (<6 m PS/AT) ▪ Adolescencia (PC)
	PC	Cromogénico funcional	
	PS libre	Inmunoensayo látex	
	RPCa*	Método coagulante basado en TTPa	Ratio RPCa <2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia AL/1FVIII ▪ IDT/Heparina ▪ Gestación/ACHO
	FVIII	Método coagulante/ cromogénico	FVIII >150% <ul style="list-style-type: none"> ▪ ETEV aguda ▪ Estados inflamatorios ▪ Gestación
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	AL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TTPa ▪ dVVRT[†] 	Repetir test positivos ≥12 semanas ≤ 2 años. <ul style="list-style-type: none"> ▪ ETEV aguda ▪ AVK/IDT/Heparina ▪ FVIII>150% ▪ Plaquetas muestra <10x10⁹/L
	ACA IgG/IgM	ELISA	
	aβ2Gpl IgG/IgM	ELISA	
	TP	Método coagulativo	
DISFIBRINOGENEMIA‡	TT	Método coagulativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatopatía ▪ Amiloidosis ▪ IDT/Heparina ▪ ETEV aguda ▪ Estados inflamatorios
	T Reptilase	Método coagulativo	
	Fibrinógeno von Clauss	Método coagulativo	
	Hyc	Suero/Plasma	No estudio genético C677T- MTHFR <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dieta ▪ Función renal
	Mutación FVL	PCR	
	Mutación G20210A	PCR	

Tabla 6: Estudio de trombofilia.

Se recomienda confirmar el diagnóstico con un segundo estudio, especialmente cuando los valores se encuentran próximos a la normalidad.

Por otro lado, en la actualidad no se recomienda de rutina la determinación de otros posibles FR congénitos y/o adquiridos (Ballard, Marques *et al.* 2012):

- Anomalías del Sistema fibrinolítico (niveles elevados de PAI-1, déficit de Plasminógeno o de t-PA).
- Niveles elevados de Fibrinógeno, FVII, FIX y FXI.
- Niveles descendidos de FXII.

2.3.7.4. ¿CUÁNDO?

Como regla general el estudio de trombofilia debe ser realizado en las siguientes condiciones [(Ballard, Marques *et al.* 2012) (Margetic 2014)]:

- No debe realizarse durante la fase aguda de la trombosis, dado que el propio proceso trombótico puede alterar los resultados de alguna de las determinaciones (PC, PS, AT) y no modifica el manejo agudo del mismo.
- No debe realizarse en aquellas mujeres con ACO/THS o durante la gestación (hasta 8 semanas después). En aquellos casos en los que no pueda posponerse será necesario valorar cómo esta situación puede afectar a alguno de los resultados.
- No debe realizarse cuando el paciente se encuentra en tratamiento con Heparina No Fraccionada (descenso niveles AT). En el caso de HBPM los resultados no suelen verse artefactados, aunque se recomienda la extracción de la muestra previa a la administración de la siguiente dosis de HBPM.
- Debe retrasarse su realización hasta las 4-6 semanas después de finalizar el TAO (AVK y anticoagulantes orales directos (ACO). En caso de que el TAO no pueda interrumpirse se recomienda sustituirlo por HBPM durante 10-14 días con el objeto de que los niveles plasmáticos de las proteínas VKD se normalicen.

No obstante, existen algunas excepciones en las que el estudio de trombofilia debe ser realizado de forma inmediata y concomitante al proceso trombótico [(Ballard, Marques *et al.* 2012), (Margetic 2014)]:

- Determinación de AAF en pacientes con sospecha de SAF catastrófico, dado que su positividad modificaría el manejo del tratamiento anticoagulante.
- Sospecha de déficit de AT en paciente con antecedentes familiares (AF) o sospecha de resistencia a la Heparina, dado que puede ser necesario incrementar la dosis de Heparina o administrar concentrados de AT para garantizar una adecuada anticoagulación.
- Niños con antecedente o sospecha de déficit grave de PC o PS que pueden precisar tratamiento sustitutivo simultáneo al tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con alargamiento de TTPa basal y sospecha de presencia de AL que requieren inicio de anticoagulación con Heparina No Fraccionada, en este caso el manejo del tratamiento se realizará mediante la determinación de niveles de Anti-Xa.

Todas las determinaciones realizadas en el momento agudo deberán repetirse para su confirmación siguiendo las indicaciones previas.

2.3.7.5. RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS EN PACIENTES CON TROMBOFILIA

Se recomienda anticoagulación indefinida en:

- Trombofilia familiar o adquirida con (Martinelli, Mannucci *et al.* 1998) con uno o más episodios de ETEV excepto si la trombosis fue provocada por cirugía o trauma. Esta indicación de tratamiento indefinido se refuerza si se presentan los siguientes factores agravantes: ETEV con riesgo vital, recurrentes, idiopáticas o con fuerte historia familiar
- Pacientes sin alteración biológica pero con episodios trombóticos múltiples, idiopáticos, en sitios inhabituales o con historia familiar de ETEV.

2.3.8. PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA TROMBOFILIA

El significado evolutivo de la variación genética de signo protrombótico viene determinado por los cambios genéticos ocurridos en los individuos durante decenas de miles de años cuando la muerte por hemorragia era predominante.

La variabilidad genética en la actualidad, es pues la respuesta adaptativa a partir de una mutación ancestral que han aportado una ventaja evolutiva a sus portadores hasta lograr el grado actual de expansión en la población, permanente y poderoso selector natural que ha aumentado la esperanza de vida en estos sujetos.

Por el contrario, si estos polimorfismos han podido cobrar un poder patógeno significativo ha sido por los cambios acelerados en el estilo de vida, sedentarismo, obesidad, tabaco, cirugía, tratamientos hormonales y a la simple prolongación por envejecimiento.

En los años 60, se consideraba la ETEV como una enfermedad monogénica heredable, al describirse en determinadas familias anomalías en una determinada mutación. Tras la realización de otros estudios familiares, se hipotetizó acerca de que la trombofilia familiar seguía un modelo de herencia poligénica, donde la combinación de dos o más factores genéticos adicionales incrementaban el riesgo de ETEV confirmándose, al identificar otras mutaciones adicionales de riesgo en familias portadoras de unas anomalías protrombóticas ya conocidas.

Pero actualmente, la revolución en el estudio de la trombofilia ha venido acompañada de la nueva concepción de la enfermedad, considerada como una variable de riesgo continua, no dicotómica, con distinción entre sanos y enfermos, en la que lo que realmente estaría regulado genéticamente no sería la enfermedad en sí, si no la predisposición a desarrollarla.

En base a que alrededor de un 60% de las causas de ETEV serían atribuibles a factores genéticos y a que dichos defectos conocidos sólo han sido identificados en el 60% de las familias con ETEV hereditaria, por lo que el gran reto actual sería identificarlos en el 40% restante. Sin embargo, pese a los grandes avances en la investigación sobre la base molecular de esta patología, los conocimientos son escasos.

Por tanto, uno de los objetivos actuales es la identificación de nuevos factores genéticos de riesgo responsables de la variación de rasgos complejos con importancia médica y determinar su asociación al riesgo de desarrollar ETEV en diferentes ambientes. La metodología más empleada se basa en estudios de asociación [caso-control (Almasy and MacCluer 2002), (Hasstedt, Bovill *et al.* 1998), estudios de asociación en familias con trombofilia, estudios de ligamiento (Blangero, Williams *et al.* 2003)].

Gracias a la automatización de los métodos de genotipación de marcadores genéticos y secuenciación de ADN, la información aportada por el proyecto Genoma Humano y con los avances en estadística genética y de la informática se dispone de más herramientas necesarias para el estudio de las bases genéticas de la ETEV y de sus fenotipos intermediarios. En la actualidad, está en marcha el proyecto GAIT (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia), que incluye el primer análisis global del genoma orientado a identificar las bases genéticas implicadas en la trombofilia (Soria 2009).

Como resultado de las numerosas mutaciones identificadas en trombofilia se han elaborado desde las distintas casas comerciales, diferentes Kits para poder detectar el mayor número de anomalías responsables de ETEV.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) se realiza un perfil genético de la casa Werfen “CVD StripAssays®” en el que se estudian 13 genes con 17 variaciones genéticas (Coulam, Wallis *et al.* 2008) relacionadas con la ECV, con relevancia en el desarrollo de aterosclerosis y ETEV (ver en apartado 4). Dentro de estas anomalías de, se recoge el haplotipo FV H1299R o HR2, posible FR independiente para la ETEV según algunos estudios, aunque muchos con resultados dudosos por las deficiencias metodológicas en su diseño, que queremos estudiar en nuestro medio con el fin de evaluar su relación con la ETEV en nuestros pacientes [(Otrock, Taher *et al.* 2008), (Marchiori, Mosena *et al.* 2007)].

A pesar de la gran cantidad de estudios y de mutaciones descritas en la actualidad, la evaluación genética se centra principalmente en las dos mutaciones más comunes en pacientes con ETEV, el FVL y la PT G20210A, sin embargo, sabemos que estas mutaciones explican solamente una fracción de la predisposición hereditaria, por lo que un estudio de trombofilia negativo a día de

hoy no es excluyente de otros defectos no conocidos. El futuro de los estudios de trombofilia sería la realización de un estudio genético personalizado según las características clínicas, FR y forma de presentación de la ETEV en cada paciente.

En esta línea, se están desarrollando nuevos perfiles genéticos de trombofilia para mejorar la sensibilidad predictiva de la mutación del FVL y la PT, como el “Thromboincode” donde se determinan 12 mutaciones en 7 genes, incluida la mutación en el gen del Factor XII, consideradas relevantes en la ETEV (Bezemer and Rosendaal 2007), como un servicio de medicina personalizada, que incluye un informe con recomendaciones profilácticas, terapéuticas y de consejo de estudio familiar, a partir de un algoritmo que calcula un score de riesgo de ETEV que integra los datos genéticos (FVL, PTG202010A, Serpina A10, FXII, FXIII, Serpina C1, Portador A1, FV Cambridge, FV Hong Kong) y clínicos de cada paciente (Sexo, edad, fumador, DM2, Historia familiar, IMC, ACO y embarazo).

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

La ETEV es una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en los países desarrollados [American Heart Association (AHA)].

Aunque son enfermedades que generalmente aparecen de forma repentina e inesperada, pueden adoptar la forma de una enfermedad crónica, lo que se traduce en una alteración de la calidad de vida y en un aumento considerable de los costes económicos, que se prevé que ascenderán de 102.100.000.000€ en 2014 a 122.600.000.000€ en 2020; datos recogidos en el estudio de AstraZeneca “Coste económico de las ECVs desde 2014 a 2020 en seis países europeos”. La situación en España (4ª país en dicho estudio), en lo que corresponde a la carga sociosanitaria, es similar a la del resto de los países industrializados, situación que además de aumentar la morbimortalidad en la población activa, produce importantes pérdidas de productividad cuantificables por el absentismo laboral y la incapacidad.

La ETEV, es un buen ejemplo de enfermedad multifactorial y compleja en la que interaccionan numerosos factores genéticos y ambientales que van a determinar un grado de susceptibilidad diferente en cada individuo para padecer dicha enfermedad.

Tras el desarrollo del estudio internacional GAIT “Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia”, se ha demostrado que el 60% de las causas de una trombosis tiene base genética [(De Stefano and Rossi 2013), (Kearon, Akl *et al.* 2012)], mientras que los factores ambientales como la dieta, el sedentarismo, la HTA, la mala historia obstétrica, o el tabaquismo entre otros, son los responsables del 40% restante [(Baglin, Gray *et al.* 2010), (Wu, Robertson *et al.* 2006)].

Recientemente, han sido publicados numerosos trabajos en los que se reconocen diversas alteraciones en genes relacionados con la hemostasia como posibles FR genético trombofílico para ETEV, aunque su asociación no está claramente establecida.

En la actualidad, los estudios de trombofilia permiten la identificación de uno o más FR en un 50-60% de los pacientes con ETEV [(Baglin, Gray *et al.* 2010, NICE 2012)]. La evaluación genética se centra principalmente en las dos

mutaciones más comunes, el FVL y la mutación PT G20210A, aunque estas mutaciones explican solamente una fracción de la predisposición hereditaria a la trombosis y su valor predictivo es limitado.

En los últimos años, se ha producido un considerable aumento de estudios de trombofilia ante distintas situaciones clínicas desde todas las especialidades médicas. Sin embargo, la indicación de estos estudios es motivo de controversia y debate, ya que no está claro que impliquen modificaciones en el manejo clínico de los pacientes con ETEV ni en sus familiares que son las situaciones en las que dichos estudios están recomendados [(Franchini 2014), (Middeldorp 2011)].

La perspectiva futura es identificar en los individuos los factores genéticos implicados en la ETEV para diseñar planes estratégicos de tratamiento y prevención personalizados.

Dada la elevada prevalencia de la ETEV, sobre todo en la población occidental (Nordstrom, Lindblad *et al.* 1992), sus complicaciones y el papel todavía no muy bien definido del perfil de pacientes a los que se está realizando un estudio de trombofilia, hemos revisado en nuestro medio la prevalencia de las diferentes variantes genéticas que se han estudiado en nuestro centro, el HCU, en pacientes jóvenes con ETEV desde 2009 hasta primer semestre de 2015 y valorar su implicación en la patología trombótica desarrollada en estos pacientes y su relación con otros FR.

Una interpretación genética adecuada junto con la valoración clínica del paciente puede ayudar al especialista a evaluar de forma precisa y personalizada el riesgo de trombosis, hecho que sin duda tendría un gran impacto en la prevención, tratamiento y posibles secuelas de la ETEV, tanto en pacientes como en familiares.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPOTESIS DE TRABAJO

La presencia en pacientes jóvenes de nuestro medio de variantes genéticas de trombofilia, únicas o múltiples, asociadas o no a otros FR adquiridos, aumenta el riesgo de desarrollar una ETEV.

4.2. OBJETIVOS

4.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Identificar las variantes genéticas de trombofilia presentes en pacientes jóvenes en nuestro medio y determinar su prevalencia.

4.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características de las mutaciones trombofílicas estudiadas.
- Describir otras alteraciones trombofílicas hereditarias y adquiridas.
- Determinar las trombofilias más prevalentes.
- Describir las características clínicas y analíticas en nuestra población a estudio.
- Analizar los factores de riesgo y otros procesos asociados que predisponen al desarrollo de la ETEV.

5. POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

5. POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico de casos control, en el que se ha estudiado a pacientes con edad ≤ 50 años con ETEV, a los que se ha realizado estudio de trombofilia plasmático, estudio genético con la determinación de 17 variantes genéticas relacionadas con la ECV, valorando además los FR, procesos patológicos asociados y las manifestaciones clínicas de ETEV que presentaron.

Se han revisado pacientes desde 2009 al primer semestre de 2015, tratados con TAO, por ETEV, pertenecientes al HCU.

5.2. POBLACIÓN

5.2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Para estimar el tamaño de la muestra de nuestro estudio, hemos tomado como referencia la mutación del FVL, cuya prevalencia, en orden a numerosos estudios, en el norte de Europa, es de entre el 2 y el 7% de la población sana, por lo que para un índice de confianza de 95% y una amplitud total del intervalo de confianza de 0.10 el número de individuos necesarios en el “grupo control” debe incluir al menos a 139 sujetos. (Martínez, Valdez *et al.* 2005).

En nuestro caso, en los enfermos para obtener una prevalencia del 20%, con una amplitud total del intervalo del 7,2% (0,072) y un nivel de confianza del 95%, necesitaríamos 119 enfermos, nuestro “grupo de Pacientes” es de 121”.

En los sujetos sanos con una prevalencia del 5%, con una amplitud total del intervalo del 7,2% (0,072) y un nivel de confianza del 95%, necesitaríamos 35 individuos en el “grupo Control”, y tomando una amplitud total del intervalo del 5,0% (0,05) y con nivel de confianza del 95%, necesitaríamos 73. En nuestro caso, hemos seleccionado un “grupo Control” de 77 individuos sanos, cifra que hemos aumentado para obtener un número de controles que no diese problemas de escasez de datos en algunos de los grupos al cruzar con otras variables.

5.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Hemos estudiado 121 pacientes jóvenes ≤ 50 años, 53 varones y 68 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 53 años con diagnóstico de ETEV, tratados con TAO en el Servicio de Hematología y Hemoterapia (SHH) del HCU en la sección de Hemostasia y Coagulación”.

Se ha utilizado para la selección a todos pacientes ≤ 50 años con ETEV incluidos en el programa informático para la Gestión del TAO disponible en dicho hospital, denominado “GOTA v.8.5.0.5.6” (Gestión y Organización de la Terapia Antitrombótica) de la casa Werfen, a los que en la primera visita para su registro se les realiza una historia clínica detallada.

▪ **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes jóvenes ≤ 50 años con ETEV diagnosticada mediante los métodos apropiados para cada localización (ED, Flebografía, Gammagrafía Ventilación/Perfusión, TAC, RMN...). En este grupo se han seleccionado a aquellos pacientes que presentaron:
 - Al menos un episodio de ETEV.
 - ETEV recurrente e idiopática.
 - ETEV superficiales recurrente.
 - Localización inusual [axilar, abdominal (mesentérica y portal), TVC, OVR].
 - Pacientes con ETEV durante el embarazo o puerperio.
 - Pacientes oncológicos con ETEV.
- Edad superior a 18 años.

▪ **Criterios de Exclusión:**

- Trombosis arterial en menores 30 años.
- Necrosis cutánea con TAO al iniciar tratamiento con AVK.
- Trombosis neonatal (púrpura fúlgida) por déficit de PC o PS.
- Resistencia anticoagulación con heparina.
- Patología obstétrica (Abortos, Preeclampsia, CIR repetición, HELLP, Pérdida y muerte fetal).
- Pacientes con enfermedad terminal.
- Pacientes asintomáticos con historia familiar de trombosis.

5.2.3 SELECCIÓN DE CONTROLES

El reclutamiento del grupo control se llevó a cabo por el SHH del HCU. Se incluyeron 77 con edad ≤ 50 años con una distribución por sexo (19 varones y 58 mujeres) y geográfica similar al grupo estudiado, que cumplieran los siguientes criterios:

- Individuos aparentemente sanos y sin antecedentes personales de ETEV, ni de abortos en el 2º o 3er trimestre, en el caso de las mujeres.
- Individuos sin antecedentes familiares (AF) de trombosis.
- Individuos sin historia FR de ETEV.
- Ausencia de relación de consanguinidad con los individuos del grupo de pacientes.

A cada sujeto del grupo control se realizó un estudio de trombofilia plasmática y genética.

5.3. DATOS RECOGIDOS

5.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En cada paciente fueron valorados los siguientes datos:

- **Fecha de nacimiento.**
- **Fecha del primer episodio de ETEV.**
- **Sexo.**
- **Edad:** será la resultante del primer evento trombótico, aunque el estudio se haya realizado posteriormente.

5.3.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.3.2.1. TIPO DE EVENTO TROMBOEMBÓLICO

Hemos recogido de forma retrospectiva los datos clínicos relativos a las manifestaciones de ETEV codificadas en el programa "GOTA" en los pacientes seleccionados. Dentro de dicho apartado se hemos diferenciado:

- **TVP:** Definida como la combinación de clínica compatible y ED positiva. En esta entidad se engloban las TVPEEII, tromboflebitis y trombosis venosas superficiales recurrentes.
- **EP:** definido mediante TAC o gammagrafía de ventilación/perfusión y la combinación con hallazgos clínicos compatibles.
- **TVP y EP:** Son los pacientes que han presentado a la vez los dos eventos definidos en los apartados anteriores.
- **TVPi:** son las ETEV producidas en territorios inusuales [axilar, abdominal (mesentérica y portal), TVC, OVR].

5.3.2.2. FORMA DE PRESENTACIÓN DEL EVENTO

Hemos establecido dos categorías según la forma de presentación de la ETEV en nuestros pacientes:

- **Grupo de “ETEV espontánea”:** se considera “Episodio espontáneo” a aquel paciente que ha presentado ETEV en ausencia de FR.
- **Grupo de “ETEV provocada” (Grupo FRI):** se considera “Episodio provocado” a aquel paciente que ha presentado ETEV en presencia de FR.

5.3.2.3. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

En nuestro estudio hemos valorado los siguientes FR predisponentes de ETEV:

- **Inmovilización:** > 4 días [(guía PRETEMED) (Bauer and Lip 2008)].
- **Embarazo y puerperio.**
- **Cirugía.**
- **Traumatismos.**
- **ACO y THS.**
- **Viajes prolongados:** se incluyen los viajes de más de 6 horas de duración (guía PRETEMED)
- **Cáncer y NMPc.**
- **El síndrome antifosfolípido (SAF)**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).**

5.3.2.4. PROCESOS ASOCIADOS

Hemos recogido los datos referentes a los antecedentes patológicos de los pacientes de la entrevista realizada para el registro del “GOTA”. Los procesos patológicos asociados que hemos considerado han sido:

- **Obesidad:** IMC \geq 30 (guía PRETEMED).
- **Tabaquismo:** Consumo de cigarrillos $>$ 35/día (guía PRETEMED).
- **Enfermedades endocrinas:** Se ha tenido en cuenta la DM, definida como niveles de glucemia basal \geq 126 mg/dL en al menos dos ocasiones o en tratamiento con Insulina o Antidiabéticos Orales [(OMS), (guía PRETEMED)].
- **Dislipemia (DLP):** Cifras de colesterol $>$ 200 mg/dL (guía PRETEMED).
- **Infecciones.**

5.3.2.5. ANTECEDENTES FAMILIARES (AF) DE INTERÉS

Se han valorado la existencia o no de familiares directos de primer grado con ETEV o trombofilia conocida, según los datos recogidos del programa “GOTA”

5.3.3. VARIABLES ANALÍTICAS

Los datos biológicos se recogieron de los resultados registrados en programa informático Modulab Laboratorio v 2. 2.04 (Build B) 2001-2015® (Izasa, SA), Sistema de Información de Laboratorio (SIL) utilizado en el HCU.

5.3.3.1. MOMENTO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la UHC del HCU:

- A partir de los 3 meses del evento de ETEV agudo.
- Sin TAO o tras 4 semanas con HBPM tras su suspensión.
- Fuera de la gestación.

5.3.3.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Las extracciones de los pacientes se realizaron mediante punción venosa de la vena cubital previa asepsia de la misma, mediante el sistema “BD Vacutainer®”.

Para ello se utilizaron los siguientes tubos:

- **BD Vacutainer K3E (EDTA K₃):** para obtener sangre total anticoagulada.
- **BD Vacutainer SST:** para obtener suero.
- **BD Vacutainer 9NC** (Citrato sódico 0.129M) para obtener plasma.

Con el plasma pobre en plaquetas, resultante de la centrifugación de los tubos con citrato a 3000 rpm durante 20 minutos, se realizaron los EC (TP, TTPA y Fibrinógeno), Estudio de Trombofilia Plasmática (ATIII, PC, PS, RPCA) y Estudio de Trombofilia Adquirida [AL (TVVR/SCT) y AAF (ACA y β 2GPI)].

5.3.3.3. DETERMINACIONES CON SANGRE TOTAL

- **Recuento de plaquetas:**

Su determinación es realizada por el laboratorio d del HCU, las cifras se recogen de los hemogramas realizados en “Beckman Coulter UniCel® DxH 800 Coulter® Cellular Analysis System” que combina 2 métodos, el método COULTER, para el análisis del hemograma completo o CBC (cell blood count) y la tecnología VCS (volumen, conductividad y láser o scatter) con una tecnología de hardware y algoritmos informáticos avanzada.

Para todo ello, se precisa un diluyente tamponado isotónico (Diluyente COULTER® DxH) junto con un agente lítico sin cianuro (Lisante celular COULTER® DxH). El rango de normalidad de la cifra de plaquetas en nuestro laboratorio es de 150-400 mil/mm³.

- **Determinación de homocisteína plasmática (Hyc):**

Se realizó en el Servicio de Bioquímica del HCU. Las muestras recogidas fueron congeladas a -20°C y su descongelación se realizó a temperatura ambiente. Se procesaron en el analizador Cobas C 501 de Roche Diagnosis®. El test utilizado fue el HCYS (Homocysteine Enzymatic Assay) que determina la cantidad de L-Homocisteína total mediante un ensayo enzimático espectrofotométrico (Enzyme Cycling Assay). Los valores de referencia de dicho laboratorio en individuos adultos (15-65 años) sin complementación de ácido fólico fueron 4-13 micromol/L.

- **Estudio de Trombofilia Genética:**

La sangre total extraída es depositada en un tubo de vidrio de 6 mL (Vacutainer® de Becton Dickinson ref 367864) con EDTA como anticoagulante. Las muestras se almacenan entre 2 y 8 °C para su

procesamiento a corto plazo (hasta 10 días) o a -70°C si se van a procesar largo plazo.

La identificación de mutaciones de trombofilia genética en el HCU es realizado por el Servicio de Inmunología mediante la Técnica de Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) e hibridación inversa mediante el kit “CVD Strip Assay® (ViennaLab)”. Este test aísla el DNA de la sangre, amplifica in vitro las secuencias relevantes de los 13 genes buscados y detecta 17 variantes genéticas relacionadas con el riesgo trombótico y aterosclerótico.

Gene	Genetic variant	FV StripAssay® 4-330	PTH StripAssay® 4-340	MTHFR StripAssay® 4-350	FV-PTH StripAssay® 4-290	FV-PTH- MTHFR StripAssay® 4-260	CVD StripAssay® T 4-360	CVD StripAssay® A 4-370	Apo E StripAssay® 4-280
FV	G1691A (Leiden)	■			■	■	■		
	H1299R (R2)						■		
PTH	G20210A		■		■	■	■		
MTHFR	C677T			■		■	■		
	A1298C						■		
FXIII	V34L						■		
PAI-1	4G / 5G						■		
EPCR	A4600G (A3)						■		
	G4678C (A1)						■		
ApoB	R3500Q							■	
ApoE	E2 / E3 / E4								■
FGB	-455 G>A								
HPA1	a / b								
ACE	I / D								
eNOS	-786 T>C								
	G894T								
LTA	C804A								

Figura 8: CVD-StripAssay® (ViennaLab)”.

Este test incluye tres pasos:

1. Amplificación (Termociclador): el DNA se aísla del restos de la sangre anticoagulada mediante un procedimiento muy rápido de lisado e imantado. Posteriormente las secuencias de los tres genes se amplifican simultáneamente in vitro y se marcan con biotina.
2. Hibridación (Incubador): Finalmente, los productos amplificados se hibridan selectivamente con las tiras del test, las cuales contienen oligonucleótidos alelo-específicos dejándolos inmovilizados en líneas paralelas.

3. Identificación (Naked eye or scanner y software): Las secuencias marcadas con biotina unidas a la tira, se detectan utilizando etretavidina-fosfatasa alcalina y sustrato de color. El gen normal se une a las sondas complementarias de gen normal, y el gen mutado se une a las sondas de gen mutado.

Para interpretar los resultados, se comparan las bandas obtenidas en la tira de reacción con las bandas de la tira patrón.

En este kit de trombofilia genética hemos valorado:

- Factores relacionados con la trombosis:
 - o Factor V mutación R506Q (Leiden): presente en un 20-50% de los pacientes con ETEV, representa uno de los más importantes FR genético dentro de la trombofilia hereditaria y se asocia con frecuencia a la RCPA.
 - o PT G20210A: los portadores de dicha variante tienen 3 veces más riesgo de TVC y TVP. Riesgo que se incrementa en combinación FVL. El alelo A esta asociado con el incremento de los niveles de PT.
 - o Factor V mutación H1299 (HR2): Haplotipo considerado como FR leve, aunque incrementa el riesgo de ETEV en pacientes con FVL.
 - o MTHFR mutación C677T: en homocigosis predispone a trombosis arterial y venosa en presencia de FR adicionales. Esta variable termolábil “alelo T” está asociada a una reducción de la actividad enzimática que puede producir niveles elevados de Hyc plasmática junto con déficit de Ácido fólico.
 - o MTHFR mutación A1298C: la doble heterocigosidad para la mutación C677T y la A1298C se considera factor de riesgo ECV. El “alelo C” se ha asociado también a una reducción de la enzima MTHFR.
 - o Factor XIII. Secuencia variante V34L: La “variante L” ofrece un efecto protector para la ETEV.
 - o Beta fibrinógeno polimorfismo 455G>A: Incrementa el riesgo de IAM y de AIT al aumentar los niveles del β fibrinógeno en plasma.
 - o Inhibidor del activador del plasminógeno. Polimorfismo. 4G/5G: se considera FR leve de ETEV e IAM, el “alelo 4G” se ha asociado a un aumento del PAI-1 en sangre.
- Factores relacionados con la aterosclerosis:

- ITGB3 integrina beta-3V. alélica a/a a/b: [Human Platelet Antigen (HPA1; Gp IIIa; Integrin Beta 3) L33P (1^a/b)]:HPA1b es un factor de riesgo para IAM y AIT, particularmente en fumadores.
- Enzyme Convertidora de la Angiotensina (ECA) 287bp (I/D): supone un FR de IAM en pacientes mayores y fumadores. El “alelo D” se asocia a mayor actividad de la ECA en plasma.
- APOB mutación R3500Q: se asocia a un elevado riesgo de aterosclerosis y de hipercolesterolemia severa. Es una mutación dominante aunque muy rara.
- APOE genotipo ApoE: el alelo E4 se relaciona con un aumento de la susceptibilidad a la aparición temprana de IAM, en particular en fumadores. Son importantes predictores del perfil lipídico, el E2 muestra niveles más bajos de LDL y colesterol y el E4 por el contrario más altos. Además los portadores del alelo E4 presentan un riesgo 3 ó 4 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Alzheimer que aquellos que no tienen ningún alelo E4 (Bu 2009).

5.3.3.4. DETERMINACIONES CON SUERO

Las muestras obtenidas de suero se conservaron herméticamente a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas hasta que fueron procesadas ó refrigeradas entre 2 y 8°C en los análisis que se demoraron 24 horas. En ningún caso hubo necesidad de congelarlas a -20°C para su análisis posterior. Se desecharon las muestras hemolizadas para evitar falsos resultados. Las determinaciones realizadas fueron:

- **Bioquímica general:**

Se realiza en el Servicio de Bioquímica del HCU en el analizador Cobas C 702.

- Perfil lipídico: determinación de la cifra de colesterol, se realiza mediante un test enzimático colorimético, donde la intensidad cromática del colorante formado tras una serie de reacciones es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia. Los resultados se comunicaron en mg/dL estableciéndose el rango de normalidad entre 110-200 mg/dL.

- Glucemia: se realizó mediante un test por radiación ultravioleta. Se trata de un método enzimático de referencia empleando hexoquinasa (HK) y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH) mediante unas reacciones, donde la velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa que se determina fotométricamente. Los valores de referencia de los resultados se expresaron en mg/dL siendo las cifras basales normales de 60-100 mg/dL.

5.3.3.5. DETERMINACIONES CON PLASMA

Todas las muestras se procesan en las primeras 4 horas postextracción. La sangre total extraída se deposita en dos tubos de vidrio de 4,5mL (Vacutainer® Becton Dickinson ref: 367704) con Citrato Trisódico 0,129 M al 3,2% como anticoagulante, en una proporción de 1:9 (Volumen de Citrato: Volumen de Sangre); y posteriormente son centrifugados durante 15 minutos a 2000g.

Parte del plasma obtenido en dicha centrifugación se procesa para la determinación del Estudio de coagulación (EC) Básico y anticoagulantes naturales (TP, TTPa, Fibrinógeno derivado, RPCa, PC, PS y AT). El resto del plasma se somete a una segunda centrifugación a 2500g. durante 10 minutos para realizar el resto de determinaciones del estudio.

Dichas determinaciones fueron procesadas en el autoanalizador ACL-TOP® 700 CTS de Werfen.

▪ Estudio de Coagulación básico:

La metodología de estas pruebas coagulométricas, es la espectrofotometría, la cual está basada en el cambio de luz dispersada asociada a la formación del coágulo de fibrina. Se han tenido en cuenta las siguientes pruebas incluidas en el estudio de hemostasia básico:

- TP: para su determinación se utilizó el reactivo Recombiplastin 2G. Los rangos de normalidad son entre 11.5-13.5 segundos.

- TTPA: para su procesamiento se precisan dos reactivos el Synthasil aptt reac y el Calcium Chloride 0.20M. los rangos de normalidad son entre 23-38 segundos.
- Fibrinógeno derivado: se utilizó el mismo reactivo que para el TP. El rango de normalidad en este parámetro está establecido entre 200-450 mg/dL.

- **Estudio de hipercoagulabilidad: DD:**

El DD es un parámetro específico de la coagulación que se determina en el laboratorio de la Unidad de Coagulación y Hemostasia del SHH del HCU. Para su determinación se utiliza el “HemosIL D-Dimer HS 500” que es un Inmunoensayo de partículas de látex automatizado por el ACL TOP® 700 de Werfen. Los rangos de normalidad están establecidos entre (0-200 ng/mL)

- **Estudio de Trombofilia plasmática:**

Dicho estudio se determina en plasma citratado en los analizadores ACL TOP® 700 de Werfen en el SHH del HCU. En este estudio se incluyen los siguientes parámetros:

- AT funcional: El “Kit Antitrombina líquida” es una técnica basada en un substrato cromogénico sintético y una activación del FXa. El nivel de AT en el plasma de pacientes es medido automáticamente en los sistemas de coagulación IL en 2 etapas:
 1. Incubación del plasma con el reactivo FXa (FXa reagent) en presencia de un exceso de Heparina.
 2. Cuantificación de la actividad del FXa residual con un substrato cromogénico sintético (Chromogenic substrate). La paranitroanilina liberada es medida cinéticamente a 405 nm siendo su nivel inversamente proporcional a la actividad de AT de la muestra.

El rango de normalidad oscila entre 80-120%.

- PC funcional amidolítica: su determinación se basa en un Test Cromogénico sintético que sigue los mismos principios del método anterior pero en el que se utiliza el “Kit Proteína C” (Diluent, Protein C activator y Chromogenic substrate). Los valores normales están comprendidos entre 70-120%

- PS antigénica total: se determina por aplicación de una Técnica de Inmunoensayo de partículas de látex automatizado para el que se utiliza el “Kit Hemosil Free Protein S (C4BP Buffer, C4BP Latex y Anti PS Mab Latex)”. Los valores de normalidad para la PS libre son entre 65-150%
- Test de la RPCa: se realizó con el “Kit comercial Factor V Leiden APC™ RESISTANCE V” (APTT reagent, Factor V Reagent Plasma, APC/Calcium Chloride, Calcium Chloride, APC Control Plasma Level 1 y Level 2)” que medirá la Resistencia a la APC debida a la mutación FVQ⁵⁰⁶. El rango de normalidad se indica por un valor del ratio RPCa-V \leq al valor de “cut-off” que oscila entre 2-4.

▪ **Estudio de Trombofilia adquirida:**

Se lleva a cabo en el laboratorio de la Unidad de Hemostasia y Coagulación del SHH del HCU en los analizadores ACL TOP® 700 de Werfen. Dicho estudio incluye las siguientes determinaciones:

- Anticoagulante Lúpico (AL): Los ensayos con el “Kit HemosIL dRVVT Screen y HemosIL dRVVT Confirm” son productos de diagnóstico in vitro cualitativos utilizados para la detección de AL en plasma humano citratado mediante el método de Veneno de Víbora de Russell (TVVR/SCT) diluido en el Sistema de Coagulación IL. Se usa para la detección de AL (AAF que van dirigidos contra los fosfolípidos (FL) de carga negativa o contra complejos formados entre FL y proteínas (β 2GPI o factores de la coagulación como el TP) que se detectan por su capacidad de prolongar el tiempo de coagulación en tests fosfolípido dependientes. El reactivo dRVVT Screen es pobre en FLs, lo que le hace sensible al AL. La cantidad adicional de FL bicapa presentes en dRVVT Confirm neutraliza al AL dando tiempos de coagulación más cortos. El veneno de víbora de Russell en presencia de Ca^{+2} activa directamente el FX de la muestra. El resultado final se expresa como la Ratio normalizada de dRVVT, considerando el Rango de Normalidad entre 0.8-1.2.

Si los tiempos de coagulación de dRVVT Screen y Confirm están prolongados, se recomienda realizar estudios de mezcla para investigar déficits o inhibidores de factores. Si el estudio de mezcla alarga, deberían

realizarse estudios adicionales para determinar la interferencia o el inhibidor específicos a los factores de coagulación, o la posible interferencia en combinación con AL. Los ensayos dRVVT Screen y Confirm cuando se usan juntos, cumplen con los requisitos de test integrado definidos en las recomendaciones para la detección de AL.

- Anticardiolipina (ACA): El kit comercial Quanta-Lite® (Inova Diagnostics) para anticardiolipina IgM e IgG está basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa en suero humano. Los resultados se informan de forma semicuantitativa en unidades estándar de ACL IgM y/o IgG. Los niveles de referencia utilizados son negativos para IgM < 12,5 UI e IgG < 15 UI.
- β 2glicoproteína I (β 2GPI): El “kit comercial Quanta-Lite® (Inova Diagnostics) para β 2glicoproteína I IgM e IgG está basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa en suero humano. Los resultados se informan de forma semicuantitativa en unidades estándar de β 2GPLI IgM y/o IgG. Los niveles de referencia utilizados son negativos entre 0 y 20 UI.

Estas dos últimas determinaciones (ACA y β 2GPI) son realizadas por el Servicio de Inmunología del HCU.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico (Canavos 1988) se ha dividido en dos partes:

- Análisis descriptivo (Siegel 1990).
- Análisis inferencial (Peña Sanchez-de-Rivera 1998).

Los datos obtenidos fueron recogidos en una base de datos (en un soporte magnético) para su posterior procesamiento y tratamiento estadístico utilizando un programa informático. El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido el “PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.)” (Dixon 1992).

5.4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se ha realizado un estudio descriptivo de las diferentes variables demográficas de la población a estudio “Grupo” (controles y pacientes) y de las

diferentes mutaciones y sus variaciones en el “Grupo control y en el “Grupo enfermos”.

Se ha llevado a cabo una descripción en el “Grupo de pacientes” de FR, procesos asociados y otros apartados independientes en los que hemos incluido los AF de ETEV y trombofilia y otras determinaciones analíticas (AL, Hyc y DD).

Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medias, medianas y gráficos (Histogramas y sectores).

5.4.2. ESTUDIO INFERENCIAL

▪ Análisis Bivariante:

Se ha estudiado la relación de determinados parámetros, Mutaciones, grupos que hemos codificado como grupo:”mutación” FVL, PT G20210A, HR2, MTC677T, MTA1298C, FXIIIV34L, BFP455G, PAI4G5G, ITB3, ECA, APOB, APOE, Déficit AT, RCPa, Déficit PS, Déficit PC y Déficit de PSPC] entre los distintos Grupos [“Control” y Pacientes “(enfermos)] y los eventos clínicos desarrollados, grupos codificados como grupo “tipo de evento” (Control, TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPi).

Para los pacientes con enfermedad, se ha estudiado la relación en determinados parámetros,

- Forma de presentación de la ETEV: estableciendo 2 grupos: “grupo de evento espontáneo” o “grupo de evento provocado (FRI)”.
- Dentro del “Grupo FRI”, hemos analizado los siguientes FR: Inmovilización, Embarazo/Puerperio, Cirugía, Traumatismo, ACO/THS, Viaje, Cáncer, SAF, y EII con los distintos “Tipos de evento” (TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPi).

Se ha realizado un subestudio valorando en el “grupo de pacientes” la mutación del Factor V mutación H1299 (R2), el FVL y la asociación entre ambas (HR2-FVL), en el que se se ha analizado:

- Se ha estudiado la relación de HR2, FVL y HR2-FVL con la población a estudio “Grupo” (Control, Enfermos), tipo de evento y forma de presentación.

- Para el total de pacientes, se ha estudiado si existen diferencias entre determinados FR, estableciendo tras su agrupación los siguientes grupos: ACO/THS, (Inmovilización + Cirugía +Traumatismo +Viaje), (Cáncer + SAF) y Embarazo/puerperio según HR2, FVL y HR2-FVL.

Para las variables que toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

Para las variables en estudio que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

▪ **Análisis Multivariante: Regresión Logística.**

Se ha utilizado la regresión logística para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto de una serie de parámetros (FR, procesos asociados y mutaciones) que han salido significativos en el análisis bivalente, consideradas conjuntamente, sobre el hecho de presentar enfermedad.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realiza exactamente una previsión sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1+e^Z} = \frac{1}{1+e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

También se ha utilizado la regresión logística, no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa “odds-ratio” (OR) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas

determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se ha utilizado un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basa en el score statistic a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Previo a la fase de análisis de la información recogida, se realizó una depuración de los datos verificando la autenticidad de los valores más extremos de algunas variables. Posteriormente los datos recogidos fueron procesados, estudiados y analizados con el programa estadístico “PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.)”

6.1. ANALÍTICA DESCRIPTIVA

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- Población estudiada: “GRUPO”

GRUPO	n	%
Control	77	38,9
Pacientes	121	61,1
Total	198	100,0

Tabla 7: Población estudio "Grupo"

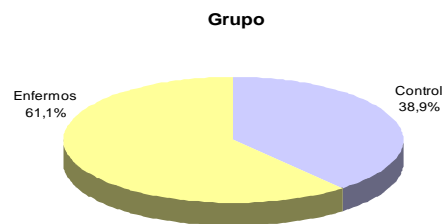


Figura 9: Población estudio “Grupo”

Hemos estudiado 198 individuos divididos en dos grupos: el “Grupo control”; en el que hemos recogido datos de 77 individuos sanos y el “Grupo de Pacientes”, en el que hemos incluido 121 pacientes, obteniendo una distribución de un 38,9% y un 61.1% respectivamente (Tabla 7 y Figura 9).

▪ **Sexo y “GRUPO”**

SEXO	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hombre	19	24,7	53	43,8	72	36,4
Mujer	58	75,3	68	56,2	126	63,6
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 8: Sexo y "Grupo"

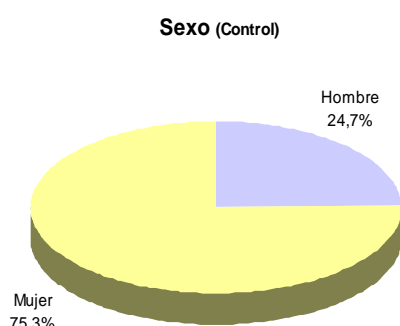


Figura 10: Sexo y “Grupo”

En cuanto a la distribución por sexos en la población a estudio (*Tabla 8*) encontramos en el “Grupo control” un total de 19 hombres (24.7%) y 58 (75.3%) mujeres (*Figura 10*). En el “Grupo de Pacientes” encontramos una distribución de 53 hombres y 68 mujeres.

Observamos un porcentaje más elevado de mujeres afectadas de ETEV en el “Grupo de Pacientes” con un 56.2% frente a un 43.8% de hombres (*Figura 10*).

▪ **Edad y “GRUPO”**

Edad	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. típica
Control	40	18	50	37,00	35,58	9,07
Pacientes	121	16	53	38,00	37,79	9,38
Total	161	16	53	38,00	37,24	9,33

Tabla 9: Edad y "Grupo"

Describimos la edad media de los individuos incluidos en nuestro estudio utilizando como medidas la media, la mediana y la desviación típica (*Tabla 9*).

La edad media en el “Grupo control” fue de 35,58 con una desviación típica de 9.07, con un mínimo de 18 años y un máximo de 50 y con una mediana de 37 años.

En el “Grupo de Pacientes” calculamos la edad a la que cada individuo había desarrollado el primer evento de ETEV. La edad media encontrada en nuestros pacientes era de 37,79 con una desviación típica de 9.38, con un mínimo de 16 años y un máximo de 53 y una mediana de 38 años

Observamos una distribución etaria muy similar entre ambos grupos estudiados como se muestra en los siguientes histogramas (Figuras 11 y 12).

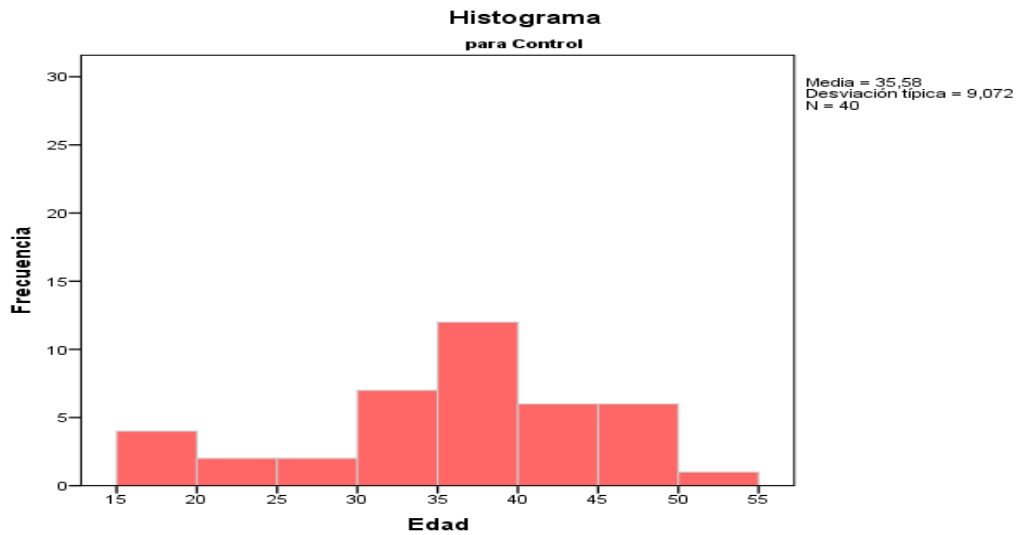


Figura 11: Edad y “Grupo control”

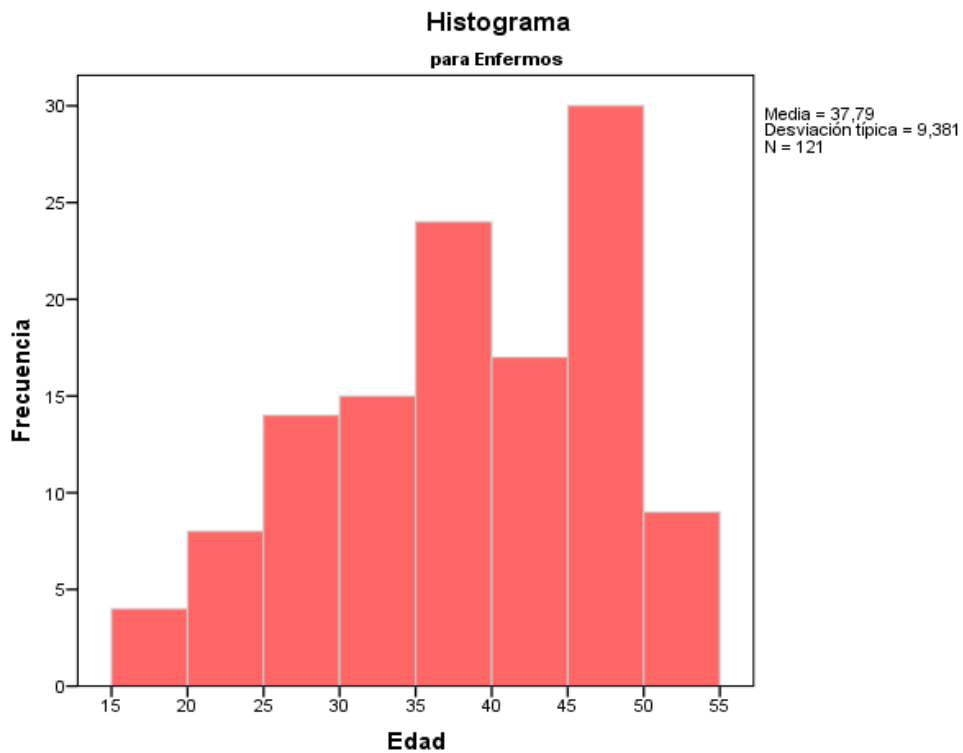


Figura 12: Edad y “Grupo Pacientes”

6.1.2. DATOS CLÍNICOS

▪ Tipo de evento y “GRUPO”

GRUPO	n	%
Control	77	38,9
TVPEI	50	25,3
TEP	28	14,1
TEP-TVPEI	17	8,6
TVPi	26	13,1
Total	198	100,0

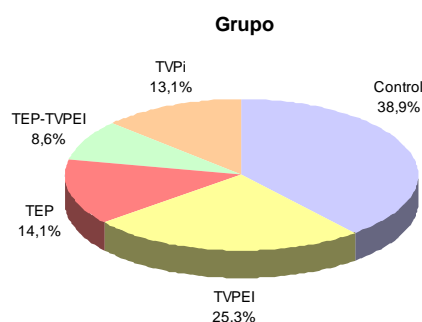


Tabla 10: Tipo de evento y "Grupo"

Figura 13: Tipo de evento y Grupo"

Hemos establecido 5 grupos para medir los eventos clínicos ocurrida en nuestra población a estudio (Tabla 10 y Figura 13) (Grifoni *et al.*):

- El “Grupo control”: 77 sujetos sanos (38.9%): no se registraron eventos.
- El “Grupo de Pacientes”: 121 distribuidos:
 - o Grupo TVPEI: 50 casos de trombosis en miembros inferiores (25.3%).
 - o Grupo TEP: 28 casos de EP (14.1%).
 - o Grupo TVP/TEP: 17 pacientes desarrollaron ambas patologías en el mismo episodio (8.6%).
 - o Grupo TVPi: 26 (13.1%) casos de individuos que presentaron ETEV en lugares no frecuentes.

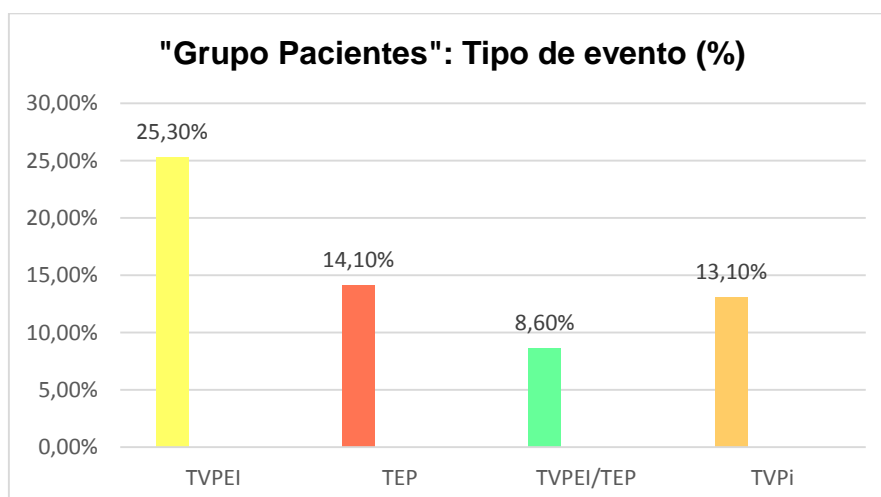


Figura 14: Tipo de evento y Grupo"

En el gráfico anterior (Figura 14), observamos un porcentaje mayor de eventos en el “Grupo TVPEI” con una frecuencia del 25% seguida del “Grupo

TEP”, “Grupo TVPI” y del “Grupo TVPEI/TEP”. Concluyendo, que la clínica más prevalente en nuestros pacientes ha sido la ETEV en EEII.

▪ **Antecedentes familiares y “GRUPO DE PACIENTES”**

	AF	
	n	%
No	114	94,2
Sí	7	5,8
Total	121	100,0

Tabla 11: Antecedentes familiares y "Grupo Pacientes"

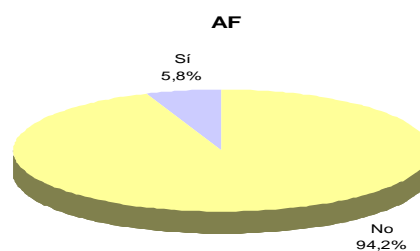


Figura 15: Antecedentes familiares y “Grupo Pacientes”

Se ha analizado la presencia de Antecedentes Familiares afectos de ETEV o trombofilia en el “Grupo de Pacientes” encontrando sólo 7 casos de los 121 estudiados lo que supone un 5.8% del total de pacientes entrevistados.

Observamos un porcentaje muy bajo de pacientes con AF afectos de ETEV o trombofilia, este dato puede ser cuestionado ya que en ocasiones los pacientes entrevistados desconocían la existencia o no de este antecedente clínico en su familia o la causa del fallecimiento de los mismos (Tabla 11 y Figura 15).

▪ **Modo de presentación de la ETEV en el “GRUPO DE PACIENTES”**

Evaluamos la forma de aparición de la ETEV en el “Grupo de Pacientes” estableciendo dos categorías: el modo de presentación distinguiendo las “ETEVE espontáneas” y las “ETEVE provocadas” por FR predisponentes al que nos referiremos en este estudio como “GRUPO FRI” (Tabla 12 y Figura 16).

	MODO DE PRESENTACIÓN	
	n	%
Espontáneo	58	47,9
Provocado	63	52,1
Total	121	100,0

Tabla12: Modo de Presentación y "Grupo Pacientes"

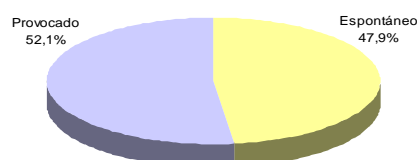


Figura 16: Modo de presentación y “Grupo Pacientes”

Hemos encontrado una distribución de 58 eventos espontáneos (47.9%) y 63 eventos provocados (52.1%).

Hemos evaluado también esta categoría “Modo de presentación” según el “Tipo de evento” de ETEV desarrollado en el “Grupo de pacientes” (Tabla 13).

MODO DE PRESENTACIÓN		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPI	Total
Espontáneo	n	24	11	7	16	58
	%	48,0	39,3	41,2	61,5	47,9
Provocado	n	26	17	10	10	63
	%	52,0	60,7	58,8	38,5	52,1
Total		50	28	17	26	121

Tabla 13: Modo de presentación y "Tipo de evento"

Entre las “ETEV Espontaneas” observamos la siguiente distribución: en el “Grupo de TVPEI”: 24 casos, “Grupo TEP”: 11 casos, “Grupo TEP-TVPEI”: 7 pacientes y “Grupo TVPI”: 16 casos, siendo el “Grupo TVPEI” el más frecuente, ya que supone el 41.4% del total de las ETEV de aparición espontánea.

En el “Grupo FRI”, en el que se incluyen las “ETEV provocadas” encontramos 26 pacientes en el “Grupo TVPEI”, 17 en el “Grupo TEP”, 10 en el “Grupo TEP-TVPEI” y 10 en el “Grupo TVPI”. En este grupo, lo más frecuente fueron también la ETEV en EEII (“Grupo TVPEI”) con un 41.3% de frecuencia respecto al resto de tipos de evento.

6.1.3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

▪ Determinación del DD en el “Grupo de Pacientes”

Hemos evaluado el estado de hipercoagulabilidad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico mediante la determinación del DD, encontrando que el 93,4% de los pacientes estudiados presento elevación del DD en el momento de diagnóstico de la ETEV como se muestra en la tabla (Tabla 14) y gráfico (Figura 17) siguiente:

	DD	
	n	%
No alto	8	6,6
Alto	113	93,4
Total	121	100,0

Tabla14: DD y "Grupo de Pacientes"

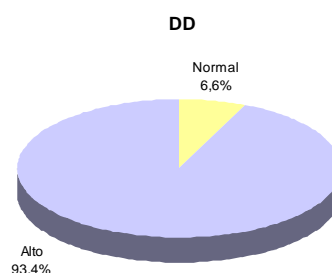


Figura 17: DD y “Grupo Pacientes”

▪ **Estado de hipercoagulabilidad adquirida en el “Grupo de Pacientes”:**

Para ello, hemos evaluado los resultados analíticos de las alteraciones de trombofílicas adquiridas más frecuentes:

– **Determinación Hyc:**

	Hyc	
	n	%
Normal	107	88,4
Alta	14	11,6
Total	121	100,0

Tabla 15: Hyc y "Grupo Pacientes"

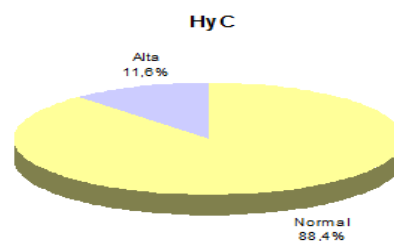


Figura 18: Hyc y “Grupo Pacientes”

En el “grupo de Pacientes” encontramos 14 (11.6%) de los 121 con niveles elevados de homocisteína plasmática (Hyc) por encima de los 20 micromol/L (Tabla 15 y Figura 18). No encontramos ningún paciente con cifras de Hyc > 50 micromol/L.

– **Determinación de AL:**

	AL	
	n	%
Negativo	103	85,1
Positivo	18	14,9
Total	121	100,0

Tabla 16: AL y "Grupo de Pacientes"

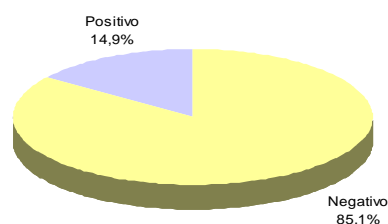


Figura 19: AL y “Grupo Pacientes”

18 casos presentaron el estudio de AL positivo, lo que supone el 14.8% de los pacientes estudiados (Tabla 16 y Figura 19).

6.1.4. MUTACIONES

6.1.4.1. MUTACIONES Y POBLACIÓN A ESTUDIO (GRUPO)

Estudio de trombofilia genético:

Se han estudiado las mutaciones de trombofilia hereditaria incluidas en el “Kit: CVP Strip Assay® (ViennaLab)” tanto en el “Grupo control” como en el “Grupo Pacientes”. Tras la evaluación estadística hemos obtenido los siguientes resultados:

1. FVL y Grupo:

FVL	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	76	98,7	105	86,8	181	91,4
Homocigoto	1	1,3	1	0,8	2	1,0
Heterocigoto	0	0,0	15	12,4	15	7,6
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 17: FVL y "Grupo"

Hemos establecido tres categorías en el estudio de la mutación del FVL: “No mutado” y dentro del “Mutado”: Homocigoto y Heterocigoto (Tabla 17).

Del total de los sujetos estudiados encontramos 181 (91.4%) individuos sin mutación frente a 17 (8.6%) con mutación. Su distribución por grupos es la siguiente:

- “Grupo control” 76 pacientes sin FVL (98.7%) y 1 con mutación FVL homocigota (1.3%) y ninguno heterocigota (Figura 20).
- “Grupo de Pacientes” encontramos 105 (86.8%) pacientes sin mutación, 1 (0.8%) con mutación FVL en homocigosis y 15 (12.4%) pacientes en heterocigosis (Figura 21).

Lo más frecuente es la ausencia de mutación en ambos grupos como se observa en los siguientes gráficos.

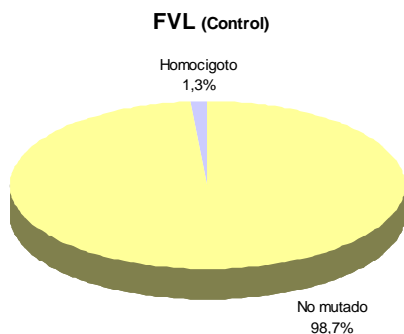


Figura 20: FVL y "Grupo control"

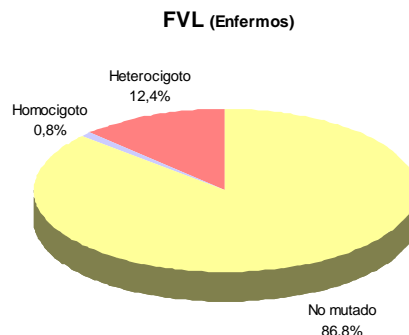


Figura 21: FVL y "Grupo Pacientes"

2. PT G20210A y Grupo:

PT	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	69	89,6	109	90,1	178	89,9
Homocigoto	0	0,0	2	1,7	2	1,0
Heterocigoto	8	10,4	10	8,3	18	9,1
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 18: PT G20210 y "Grupo"

En el estudio de la mutación de la PTG20210A hemos establecido las 3 categorías anteriores (Tabla 18), encontrado 178 individuos sin mutación (89.9%) y 20 con mutación (10.1%), 2 individuos homocigotos (1%) y 18 heterocigotos (9.1%), repartidos en los distintos grupos como observamos los siguientes gráficos:

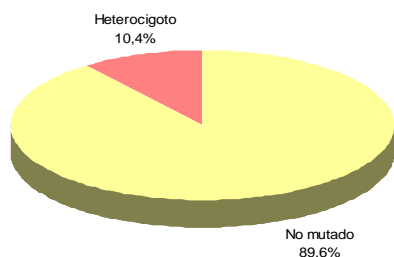


Figura 22: PT G20210A y "Grupo control"

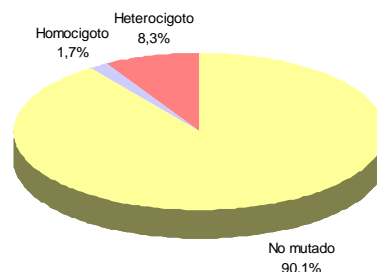


Figura 23: PT G20210A y "Grupo Pacientes"

- “Grupo control”: 69 individuos no mutados y 20 con mutación, 8 de ellos en estado heterocigoto, lo que representa un 10.4% del total de los pacientes con la mutación y ninguno en homocigosis (Figura 22).
- “Grupo de Pacientes”: hemos encontrado 109 individuos sin mutación (90.1%) y 12 con mutación, 2 mutados en estado homocigoto y 10 individuos en heterocigosis (8.3%) (Figura 23).

3. HR2 y Grupo:

HR2	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	65	84,4	107	88,4	172	86,9
Homocigoto	1	1,3	0	0,0	1	0,5
Heterocigoto	11	14,3	14	11,6	25	12,6
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 19: HR2 y "Grupo"

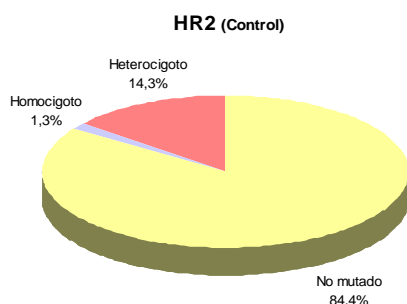


Figura 24: HR2 y “Grupo control”

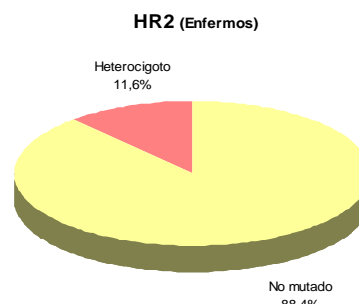


Figura 25: HR2 y “Grupo Pacientes”

Se ha identificado la mutación FV mutación H1299 (HR2) en 26 individuos (13.1%) y no se ha encontrado en 172 individuos (86.9%) (Tabla 19). La prevalencia de la mutación HR2 por grupos es la siguiente:

- “Grupo control”: 65 individuos no mutados (84.4%), 1 individuo en homocigosis y 11 individuos heterocigotos (14.3%) (Figura 24).
- “Grupo Pacientes”: 107 individuos sin mutación (88.4%), 14 pacientes conmutación heterocigota (11.6%) y ningún individuo con mutación en homocigosis (Figura 25).

4. MTHFR C677T y Grupo:

MTHFR C677T	GRUPO					
	CONTROL		PACIENTES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	33	42,8	59	48,8	92	46,5
Homocigoto	6	7,8	16	13,2	22	11,1
Heterocigoto	38	49,4	46	38,0	84	42,4
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 20: MTHFR C677T y "Grupo"

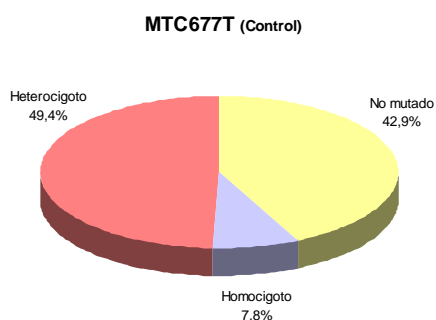


Figura 26: MTHFR C677T y "Grupo control"

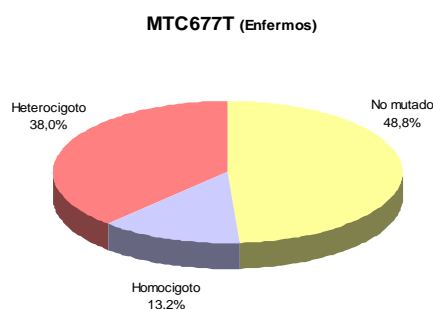


Figura 27: MTHFR C677T y "Grupo Pacientes"

Hemos estudiado la MTHFR C677T en nuestra población a estudio estableciendo también 3 categorías. En 92 (46.5%) individuos no fue identificada y si en 106 (53.5%) [22 (11.1%) homocigotos y 84 (42.4%) heterocigotos] (Tabla 20).

En el "Grupo control" encontramos 33 individuos no mutados, 6 con mutación homocigota y 38 con mutación heterocigota. La prevalencia supone un 42.9% en no mutados y un 49.4% de heterocigotos (Figura 26).

En el "Grupo de Pacientes" observamos 59 individuos sin mutación, 16 con mutación en homocigosis y 46 en heterocigosis. Lo más prevalente en este grupo es la no mutación con 48.8% seguido de la heterocigosis (38%) y por último de la homocigosis con un 13.2% (Figura 27).

5. MTHFR A1298C y Grupo:

MTHFR A1298C	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	35	45,5	68	56,2	103	52,0
Homocigoto	4	5,2	13	10,7	17	8,6
Heterocigoto	38	49,4	40	33,1	78	39,4
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 21: MTHFR A1298C y "Grupo"

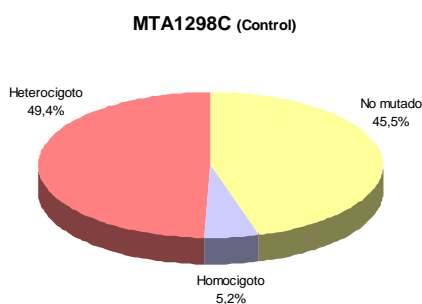


Figura 28: MTHFR A1298C y "Grupo control"

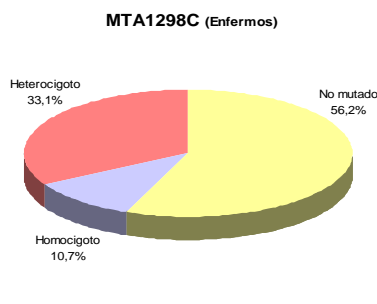


Figura 29: MTHFR A1298C y "Grupo control"

Se han identificado 103 individuos sin mutación (52%) y 95 con mutación (48%) (Tabla 21). En la evaluación por grupos observamos:

- "Grupo control": 35 individuos sin mutación, 4 que presentan mutación en estado homocigosis y 38 en heterocigosis. La prevalencia supone un 45.5%, 5.2% y 49.4% respectivamente (Figura 28).
- "Grupo pacientes": 68 sin mutación (56.2%), 13 homocigotos (10.7%) y 40 heterocigoto (33.1%) (Figura 29).

6. FXIII V34L y Grupo:

FXIII V34L	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	45	58,4	79	65,3	124	62,6
Homocigoto	4	5,2	3	2,5	7	3,5
Heterocigoto	28	36,4	39	32,2	67	33,8
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 22: FXIII V34L y "Grupo"

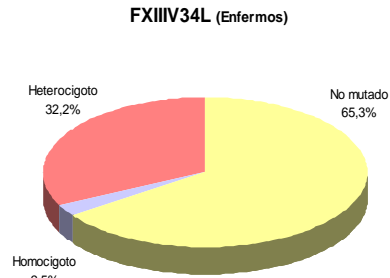
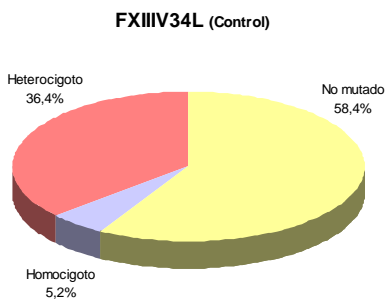


Figura 30: FXIII V34L y "Grupo control"

Figura 31: FXIII V34L y "Grupo Pacientes"

Valorando la mutación FXIII V34L (Tabla 22) encontramos 124 (62.6%) individuos sin mutación y 74 (37.3%) con mutación distribuidos en los grupos de la siguiente forma:

- "Grupo control": 45 (58.4%) individuos no mutados, 4 (5.2%) homocigotos y 28 (36.4%) heterocigotos (Figura 30).
- "Grupo de Pacientes": 79 no mutados (65.3%), 3 homocigotos (2.5%) y 39 heterocigotos (32.2%) (Figura 31).

7. BFB455G>A y Grupo:

BFB455G	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	53	68,8	85	70,2	138	69,7
Homocigoto	3	3,9	5	4,1	8	4,0
Heterocigoto	21	27,3	31	25,6	52	26,3
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 23: BFB455G>A y "Grupo"

BFB455G (control) BFB455G (Pacientes)

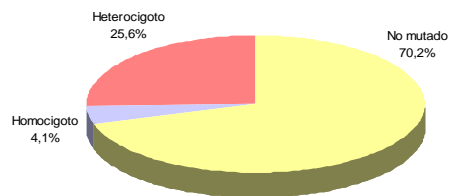
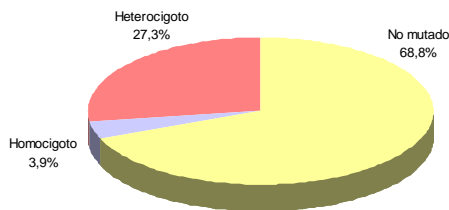


Figura 32: BFB455G>A y "Grupo control" Figura 33: BFB455G y "Grupo Pacientes"

Hemos estudiado la mutación β -Fibrinógeno polimorfismo 455G>A hallando 138 sujetos (69.7%) sin mutación y 60 con mutación (30.3%) (Tabla 23). En nuestra valoración por grupos encontramos:

- "Grupo control": 53 no mutados (68.8%), 3 homocigotos (3.9%) y 21 heterocigotos (27.3%) (Figura 32).
- "Grupo Pacientes": 85 pacientes no mutados (70.2%), 5 homocigotos (4.1%) y 31 heterocigotos (25.6%) (Figura 33).

8. PAI4G5G y Grupo:

PAI4G5G	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
4G/4G	16	20,8	38	31,4	54	27,3
4G/5G	38	49,4	46	38,0	84	42,4
5G/5G	23	29,9	37	30,6	60	30,3
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 24: Genotipo PAI y "Grupo"

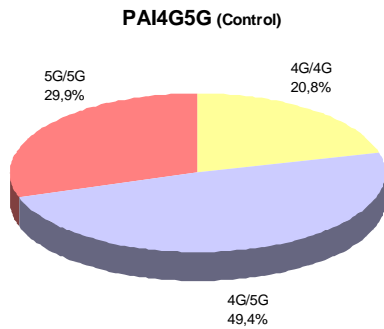


Figura 34: Genotipo PAI "Grupo control"

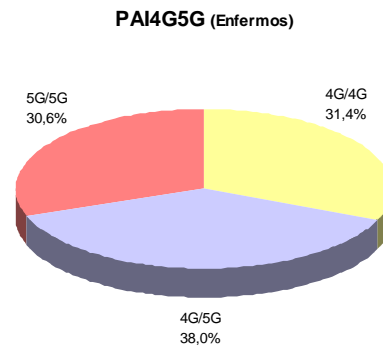


Figura 35: Genotipo PAI "Grupo Pacientes"

Hemos estudiado la mutación correspondiente al Inhibidor del Activador del Plasminógeno. Polimorfismo: 4G/5G (Tabla 24) estableciendo 3 categorías según el genotipo presentado, encontrando los siguientes datos:

- "Grupo control": 16 (20.8%) individuos (4G/4G), 38 (49.4%) individuos (4G/5G) y 23 (29.9%) individuos (5G/5G). Siendo el más prevalente este último (Figura 34).
- "Grupo de Pacientes": 38 (31.4%) pacientes (4G/4G), 46 (38%) pacientes (4G/5G) y 37 (30.6%) pacientes (5G/5G). encontramos un porcentaje superior de pacientes con genotipo 4G/5G (Figura 35).

9. ITB3 y Grupo:

ITB3	Grupo					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
a/a	62	80,5	91	75,2	153	77,3
a/b	15	19,5	30	24,8	45	22,7
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 25: ITB3 y "Grupo"

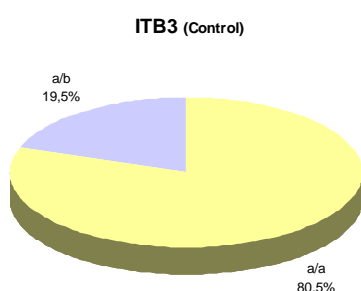


Figura 36: ITB3 y "Grupo control"

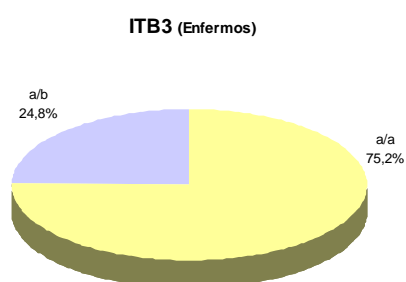


Figura 37: ITB3I "Grupo Pacientes"

En la población a estudio hemos determinado la mutación ITGB3 Integrina beta-3V. alélica a/a a/b identificando 143 individuos con genotipo a/a y 45 con a/b (Tabla 25). En la distribución por grupos tenemos:

- "Grupo control": 62 controles a/a (80.5%) y 15 a/b (19.5%) (Figura 36).
- "Grupo Pacientes": 91 pacientes a/a (75.2%) y 30 a/b (24.8%) (Figura 37).

10.ECA y Grupo:

ECA	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
I/I	21	27,3	38	31,4	59	29,8
I/D	28	36,4	47	38,8	75	37,9
D/D	28	36,4	36	29,8	64	32,3
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 26: ECA y "Grupo"

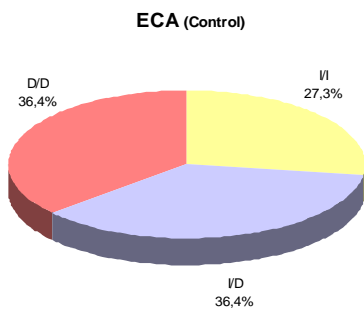


Figura 38: ECA y "Grupo control"

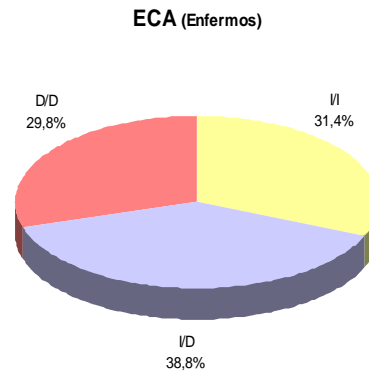


Figura 39: ECA y "Grupo de Pacientes"

En el estudio de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) 287bp Insertion/Deletion (I/D), hemos encontrado la siguiente distribución genotípica (Tabla 26):

- "Grupo control": I/I: 21 individuos (27.3%), I/D: 28 individuos (26.4%) y D/D: 28 individuos (36.4%) (Figura 38).
- "Grupo de casos": I/I: 38 pacientes (31.4%), I/D: 47 pacientes (38.8%) y D/D: 36 pacientes (29.8%) (Figura 39).

11. APOB y Grupo:

APOB	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	77	100,0	121	100,0	198	100,0
Homocigoto	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Heterocigoto	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 27: APOB y "Grupo"

Tras la evaluación que hemos realizado de la APOB mutación R3500Q no hemos encontrado ningún individuo portador en el estudio (Tabla 27).

12. APOE y Grupo:

APOE	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
E3E3	48	62,3	85	70,2	133	67,2
E2E2	0	0,0	1	0,8	1	0,5
E2E3	8	10,4	13	10,7	21	10,6
E2E4	2	2,6	2	1,7	4	2,0
E3E4	19	24,7	20	16,5	39	19,7
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 28: APOE y "Grupo"

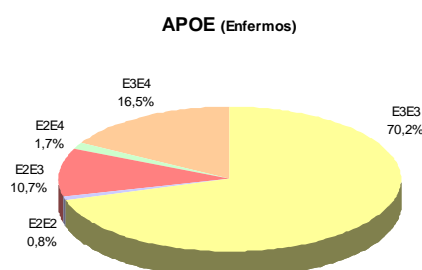
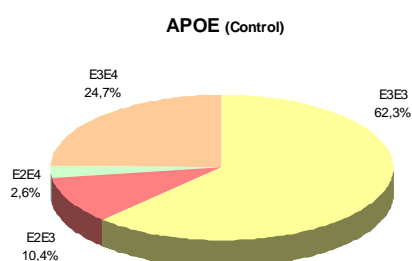


Figura 40: APOE y "Grupo control"

Figura 41: APOE y "Grupo Pacientes"

La distribución por grupos que hemos obtenido de los genotipos resultantes de la mutación APOE es la siguiente (Tabla 28):

- “Grupo sanos”: E3/E3: 48 individuos (62.3%), E2/E2: ninguno, E2/E3: 8 individuos (10.4%), E2/E4: 2 individuos (2.6%) y E3/E4: 19 individuos (24.7%) (Figura 40).
- “Grupo Pacientes”: E3/E3: 85 pacientes (70.2%), E2/E2: 1 individuos (0.8%), E2/E3: 13 individuos (10.7%), E2/E4: 2 pacientes (1.7%) y E3/E4: 20 pacientes (16.5%).

Lo más frecuente en los individuos de nuestro estudio es presentar el genotipo E3/E3 en ambos grupos (Figura 41).

13. Alteraciones combinadas de FVL y PT :

No se ha encontrado ningún individuo en el estudio con estas características.

Estudio de trombofilia plasmático:

Además de las mutaciones incluidas en el kit de trombofilia hereditario comentadas anteriormente, se realizó en todos los individuos de nuestro estudio la determinación de los siguientes parámetros del estudio de trombofilia plasmática:

1. Déficit AT y Grupo:

DEFICIT AT	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	77	100,0	119	98,3	196	99,0
Sí	0	0,0	2	1,7	2	1,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 29: Déficit AT y "Grupo"

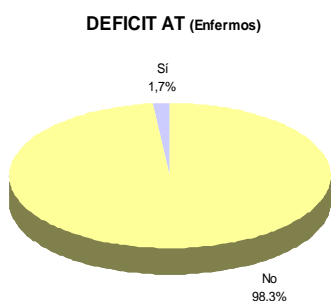


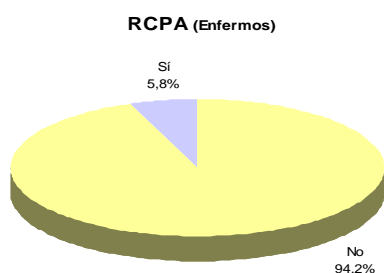
Figura 42: Déficit AT y “Grupo Pacientes”

Se han encontrado 2 individuos con *déficit de AT* pertenecientes al “Grupo de casos” lo que supone un 1.7% de los pacientes (Figura 42) con una prevalencia del 1% sobre el total de los sujetos estudiados (Tabla 29).

2. RCPa y Grupo:

RCPA	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	77	100,0	114	94,2	191	96,5
Sí	0	0,0	7	5,8	7	3,5
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 30: RCPa y "Grupo"



Encontramos (Figura 43) 7 individuos (5.8%) en el “Grupo de pacientes” que presentan dicha alteración lo que supone un 3.5% del total de los individuos de nuestro estudio (Tabla 30).

Figura 43: RCPa y “Grupo Pacientes”

3. Déficit PC y Grupo:

DEFICIT PC	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	77	100,0	121	100,0	198	100,0
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 31: Déficit PC y "Grupo"

No hemos encontrado ningún individuo que presentase déficit de PC en nuestro estudio (Tabla 31).

4. Déficit PS y Grupo:

DEFICIT PS	Grupo					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	75	97,4	116	95,9	191	96,5
Sí	2	2,6	5	4,1	7	3,5
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 32: Déficit PS y "Grupo"

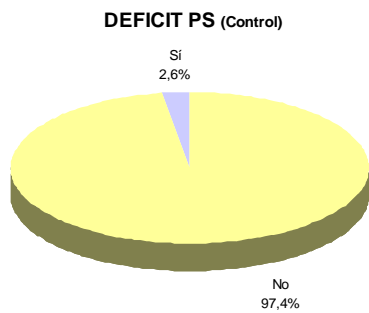


Figura 44: Déficit PS y "Grupo control"

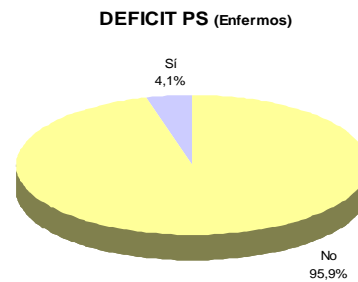


Figura 45: Déficit PS y "Grupo Pacientes"

Hemos estudiado el déficit de PS (Tabla 32). Observamos 2 individuos (2.6%) en el "Grupo control" con esta deficiencia y 5 pacientes (4.1%) del "Grupo de Pacientes" (Figura 44 y 45).

5. PCPS y Grupo:

PCPS	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	76	98,7	120	99,2	196	99,0
Sí	1	1,3	1	0,8	2	1,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 3: PCPS y "Grupo"

Encontramos 1 sujeto en cada grupo estudiado con déficit combinado de PC y PS (Tabla 33).

6.1.5. FACTORES DE RIESGO Y GRUPO DE PACIENTES

Hemos evaluado los Factores de Riesgo (FR) predisponentes para el desarrollo de ETEV que presentaban los pacientes del “Grupo de Pacientes” que habían tenido un episodio de trombosis de modo provocado, lo que en nuestro estudio denominamos como “Grupo” FRI. Los resultados obtenidos son los que mostramos en la siguiente tabla (Tabla 34):

FACTORES DE RIESGO	GRUPO PACIENTES					
	SI		NO		Total	
	n	%	n	%	n	%
Inmovilización	6	5	115	95	121	100,0
Embarazo/puerperio	9	7,4	112	92,6	121	100,0
Cirugía	5	4,1	116	95,9	121	100,0
Traumatismo	16	13,2	105	86,8	121	100,0
ACO/TSH	15	12,4	106	87,6	121	100,0
Viaje	5	4,1	116	95,9	121	100,0
Cáncer	6	5	115	95	121	100,0
SAF	10	8,3	111	91,7	121	100,0
EII	2	1,7	119	98,3	121	100,0

Tabla 34: Factores de riesgo y “Grupo de Pacientes”

En el siguiente gráfico (Figura 46) encontramos una relación de los FR que han presentado nuestros pacientes con ETEV en orden de frecuencia decreciente.

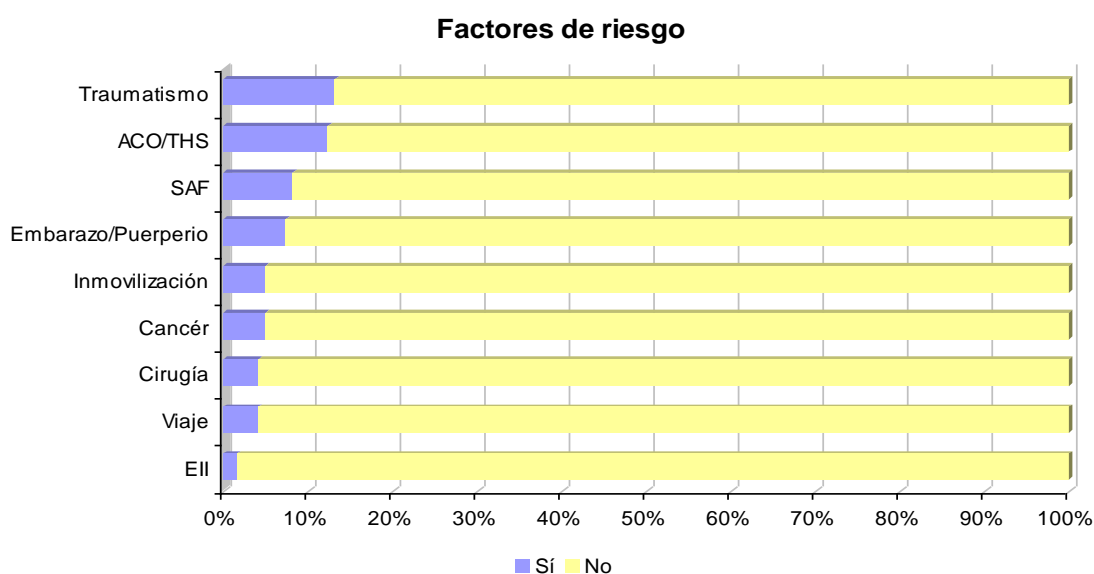


Figura 46: Frecuencia de FR en “Grupo de Pacientes”

Los resultados obtenidos nos muestran que lo más frecuente en nuestro pacientes han sido los traumatismos seguidos de la terapia con ACO o THS, SAF, embarazo y puerperio, inmovilización, cáncer, cirugía, viaje y por último los que presentaron EII.

Además, a continuación presentamos el número de FR que ha presentado que ha presentado un mismo paciente simultáneamente (Tabla 35).

Nº FACTORES DE RIESGO	GRUPO PACIENTES	
	n	%
0	59	48,8
1	51	42,1
2	10	8,3
3	1	0,8
Total	121	100,0

Tabla 35: Nº de FR en “Grupo de Pacientes”

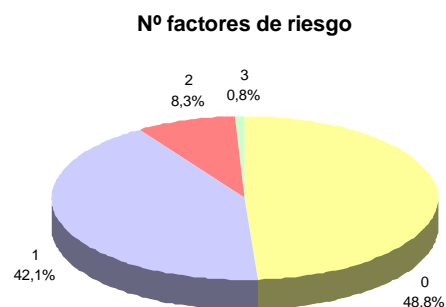


Figura 46: Nº de FR en “Grupo de Pacientes”

Nuestros datos muestran en el “Grupo de pacientes” 59 (48.8%) sin ningún FR, 51 con 1 (42.1%), 10 con 2 (8.3%) y tan solo 1 con 3 FR (0.8%). En nuestro estudio no hemos observado ningún paciente con más de 3 FR (Figura 46).

6.1.6. PROCESOS ASOCIADOS Y GRUPO DE PACIENTES

Hemos evaluado en nuestro estudio la presencia de procesos asociados (PA) en el “grupo de pacientes”. Los resultados que hemos obtenido se muestran a continuación: 53 pacientes presentaban procesos patológicos y 68 no, significando un 43.8% y un 56.2 % respectivamente (Tabla 36 y Figura 47).

PROCESOS ASOCIADOS	GRUPO PACIENTES	
	n	%
No	68	56,2
Sí	53	43,8
Total	121	100,0

Tabla 36: Procesos asociados y “Grupo de Pacientes”.



Figura 47: Procesos asociados y “Grupo de Pacientes”

Hemos analizado la prevalencia de cada PA en nuestro “Grupo de pacientes” (Tabla 37):

PROCESOS ASOCIADOS	GRUPO PACIENTES					
	SI		NO		Total	
	n	%	n	%	n	%
Obesidad	15	12,4	106	87,6	121	100,0
Tabaquismo	22	18,2	99	81,8	121	100,0
DM	4	3,3	117	96,7	121	100,0
DLP	16	13,2	108	86,8	121	100,0
Infección	3	2,5	118	97,5	121	100,0

Tabla 37: Prevalencia de Procesos asociados en “Grupo de Pacientes”

Al igual que con los FR del apartado anterior mostramos un gráfico de frecuencias con los procesos patológicos asociados más predominantes en nuestros pacientes (Figura 48):

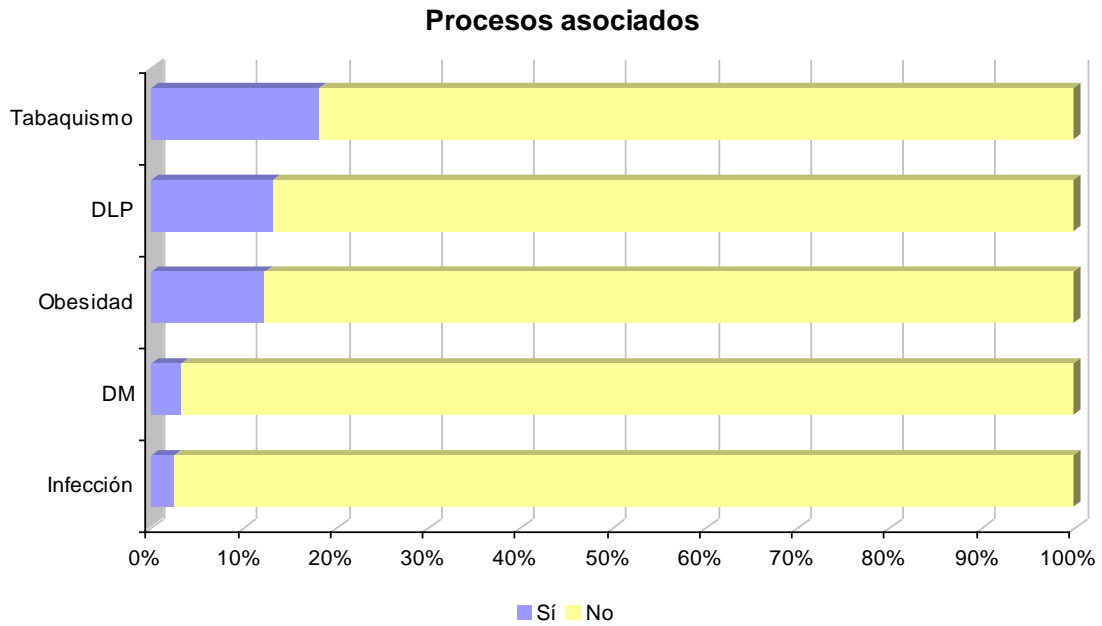


Figura 48: Frecuencia de PA en "Grupo de Pacientes"

Como observamos el proceso asociado más frecuente en nuestros pacientes fue el tabaquismo (18.2%) seguido de la DLP (13.2%), la obesidad (12.4%), DM (3.35) y por último la infección (2.5%).

6.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

6.2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE

6.2.1.1. MUTACIONES

Se va a estudiar si existen diferencias en determinados parámetros: Estudio de trombofilia genético (FVL, PT G20210A, HR2, MTC677T, MTA1298C, FXIIIIV34L, BFP455G>A, PAI4G5G, ITB3, ECA, APOB y APOE) y Estudio de trombofilia plasmático (Déficit AT, RCPA, Déficit PC, Déficit PS y Déficit combinado PSPC) entre los distintos grupos de la población a estudio (“Grupo control” y “Grupo de Pacientes”) y el tipo de evento (“Grupo control”, “Grupo TVPEI”, “Grupo TEP”, “Grupo TEP-TVPEI” y “Grupo TVPI”).

Como las variables toman valores cualitativos se aplicará el Test de *Chi*-cuadrado de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

▪ MUTACIONES Y GRUPO (CONTROLES Y PACIENTES)

Estudio de trombofilia genético:

1. FVL:

Es necesario agrupar las categorías en (No mutación, Sí mutación) para realizar el test (Tabla 38).

FVL	GRUPO						Significación <i>Chi</i> -cuadrado
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No mutación	76	98,7	105	86,8	181	91,4	0,008
Sí mutación	1	1,3	16	13,2	17	8,6	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 34: Relación de FVL y “Grupo”.

Viendo el p-valor=0,008 ($\leq 0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado corregida por continuidad se observa que, existe asociación entre FVL y “Grupo”. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de No mutación, se asocia al “Grupo Control” y el grupo de Sí mutación, se asocia al “Grupo de Pacientes”, por lo que podemos concluir que la presencia de la mutación del FVL se asocia al desarrollo de ETEV.

2. PT G20210A

Es necesario agrupar las categorías en (No mutación, Sí mutación) para realizar el test (Tabla 39).

PT	GRUPO						Significación <i>Chi</i> -cuadrado
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No mutación	69	89,6	109	90,1	178	89,9	1,000
Sí mutación	8	10,4	12	9,9	20	10,1	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 35: Relación entre PT G20210A y “Grupo”

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado corregida por continuidad se observa que, no existe asociación entre PT y nuestra población a estudio “Grupo”.

3. HR2

Es necesario agrupar las categorías en (No mutación, Sí mutación) para realizar el test (Tabla 40).

HR2	GRUPO						Significación <i>Chi</i> -cuadrado
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No mutación	65	84,4	107	88,4	172	86,9	0,549
Sí mutación	12	15,6	14	11,6	26	13,1	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 40: Relación HR2 y “Grupo”.

Viendo el p-valor=0,549 ($>0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado corregida por continuidad se observa que, no existe asociación entre HR2 y “Grupo”.

4. MTHFR C677T:

MTHFR C677T	GRUPO						Significación
	Control		Pacientes		Total		Chi-cuadrado
	n	%	n	%	n	%	
No mutado	33	42,9	59	48,8	92	46,5	0,220
Homocigoto	6	7,8	16	13,2	22	11,1	
Heterocigoto	38	49,4	46	38,0	84	42,4	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 41: Relación de MTHFR C677T y "Grupo".

Viendo el p-valor=0,506 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* se observa que, no existe asociación entre MTHFR C677T y "Grupo" (Tabla 41).

5. MTHFR A1298C:

MTA1298C	GRUPO						Significación
	Control		Pacientes		Total		Chi-cuadrado
	n	%	n	%	n	%	
No mutado	35	45,5	68	56,2	103	52,0	0,052
Homocigoto	4	5,2	13	10,7	17	8,6	
Heterocigoto	38	49,4	40	33,1	78	39,4	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 42: Relación de MTHFR A1298C y "Grupo".

Viendo el p-valor=0,052 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* se observa que, no existe asociación entre MTA1298C y "Grupo" (Tabla 42).

6. FXIIIIV34L:

Es necesario agrupar las categorías en (No mutación, Sí mutación) para realizar el test.

FXIIIIV34L	GRUPO						Significación Chi-cuadrado
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No mutación	45	58,4	79	65,3	124	62,6	0,412
Sí mutación	32	41,6	42	34,7	74	37,4	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 6: Relación de FXIIIIV34L y Grupo.

Viendo el p-valor=0,412 ($>0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado corregida por continuidad se observa que, no existe asociación entre FXIIIIV34L y “Grupo” (Tabla 43).

7. BFP455G>A:

Es necesario agrupar las categorías en (No mutación, Sí mutación) para realizar el test.

BFP455G	GRUPO						Significación Chi-cuadrado
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No mutación	53	68,8	85	70,2	138	69,7	0,958
Sí mutación	24	31,2	36	29,8	60	30,3	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 44: Relación entre BFP455G>A y Grupo.

Viendo el p-valor=0,958 ($>0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado corregida por continuidad observamos que, no existe asociación entre BFP455G y “Grupo” (Tabla 44).

8. PAI4G5G:

PAI4G5G	GRUPO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
4G/4G	16	20,8	38	31,4	54	27,3	0,184
4G/5G	38	49,4	46	38,0	84	42,4	
5G/5G	23	29,9	37	30,6	60	30,3	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 45: Relación de PAI4G5G y Grupo.

Viendo el p-valor=0,184 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* vemos que, no existe asociación entre la mutación PAI4G5G y “Grupo” (Tabla 45).

9. ITB3:

ITB3	GRUPO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
a/a	62	80,5	91	75,2	153	77,3	0,487
a/b	15	19,5	30	24,8	45	22,7	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 46: Relación de ITB3 y Grupo..

Viendo el p-valor=0,487 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* corregida por continuidad tenemos que, no existe asociación entre ITB3 y “Grupo” (Tabla 46).

10.ECA:

ECA	GRUPO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
I/I	21	27,3	38	31,4	59	29,8	0,612
I/D	28	36,4	47	38,8	75	37,9	
D/D	28	36,4	36	29,8	64	32,3	
Total	7	00,0	21	00,0	98	00,0	

Tabla 47: Relación entre ECA y Grupo.

Viendo el p-valor=0,612 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* se observamos, no existe asociación entre ECA y “Grupo” (Tabla 47).

11.APOB:

No puede realizarse ningún test ya que solo toma valores en una categoría (Tabla 48).

APOB	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutado	77	100,0	121	100,0	198	100,0
Homocigoto	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Heterocigoto	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 48: Relación de APOB y Grupo.

12. APOE:

APOE	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
E3E3	48	62,3	85	70,2	133	67,2
E2E2	0	0,0	1	0,8	1	0,5
E2E3	8	10,4	13	10,7	21	10,6
E2E4	2	2,6	2	1,7	4	2,0
E3E4	19	24,7	20	16,5	39	19,7
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 49: Relación APO E y "Grupo".

Agrupando los E4 frente al resto (E3E3-E2E3-E2E3, E2E4-E3E4), tenemos, dado que la presencia de E4 combinada con E2 y E3 puede aumentar el riesgo de patología (Tabla 49) (Bu 2009).

APOE	GRUPO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
E3E3-E2E3-E2E3	56	72,7	99	81,8	155	78,3	0,182
E2E4-E3E4	21	27,3	22	18,2	43	21,7	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 50: Relación APO E agrupada y "Grupo".

Viendo el p-valor=0,182 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* encontramos que, no existe asociación entre APOE y "Grupo" (Tabla 50).

Estudio de trombofilia plasmático:

1. Déficit AT:

DEFICIT AT	GRUPO						Significación Fisher
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	77	100,0	119	98,3	196	99,0	0,522
Sí	0	0,0	2	1,7	2	1,0	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 51: Relación Déficit AT y "Grupo".

Viendo el p-valor=0,522 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre el Déficit AT y "Grupo" (Tabla 51).

2. RCPa:

RCPa	GRUPO						Significación Fisher
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	77	100,0	114	94,2	191	96,5	0,044
Sí	0	0,0	7	5,8	7	3,5	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 52: Relación RCPa “Grupo”.

Viendo el p-valor=0,044 ($\leq 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, existe asociación entre RCPa y “Grupo”. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de No existe resistencia se asocia al “Grupo control” y el grupo de Sí existe resistencia se asocia al “Grupo de Pacientes” (Tabla 52).

3. Déficit PC:

No puede realizarse ningún test ya que solo toma valores en una categoría (Tabla 53).

DEFICIT PC	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	77	100,0	121	100,0	198	100,0
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 53: Relación Déficit PC y “Grupo”.

4. Déficit PS:

DEFICIT PS	GRUPO						Significación Fisher
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	75	97,4	116	95,9	191	96,5	0,708
Sí	2	2,6	5	4,1	7	3,5	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 54: Relación Déficit PS y “Grupo”.

Viendo el p-valor=0,708 ($> 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre DEFICIT PS y Grupo (Tabla 54).

5. PSPC:

PSPC	Grupo						Significación Fisher
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	76	98,7	120	99,2	196	99,0	1,000
Sí	1	1,3	1	0,8	2	1,0	
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0	

Tabla 55: Relación Déficit PCPS y “Grupo”.

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre PSPC y “Grupo” (Tabla 55).

- **MUTACIONES Y TIPO DE EVENTO (CONTROL, TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPI).**

Estudio de trombofilia genético:

1. FVL:

FVL		TIPO DE EVENTO					
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No mutación	n	76	41	26	14	24	181
	%	98,7	82,0	92,9	82,4	92,3	91,4
Sí mutación	n	1	9	2	3	2	17
	%	1,3	18,0	7,1	17,6	7,7	8,6
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 56: Relación FVL y “Tipo de evento”.

Es necesario agrupar las categorías en FVL (No mutación, Sí mutación) y Tipo de evento (Control, TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para realizar el test (Tabla 56).

FVL		TIPO DE EVENTO				Significación Chi-cuadrado
		Control	TVPEI-TEP- TEP-TVPEI	TVPi	Total	
No mutación	n	76	81	24	181	0,007
	%	98,7	85,3	92,3	91,4	
Sí mutación	n	1	14	2	17	
	%	1,3	14,7	7,7	8,6	
Total		77	95	26	198	

Tabla 57: Relación FVL agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,007 ($\leq 0,05$) de la prueba de *Chi*-cuadrado se observa que, existe asociación entre FVL y Tipo de evento. Fijándonos en los porcentajes, apreciamos que el grupo de No mutación, se asocia al “Grupo Control”, sin enfermedad, y el grupo de Sí mutación, se asocia al grupo de pacientes con enfermedad (TVPEI-TEP-TEP-TVPEI) (Tabla 57).

Observamos que existe una mayor frecuencia de eventos del Grupo TVPEI (52.9%) en los portadores del FVL.

2. PT G20210A:

PTG20210A		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP- TVPEI	TVPi	
No mutación	n	69	46	25	13	25	178
	%	89,6	92,0	89,3	76,5	96,2	89,9
Sí mutación	n	8	4	3	4	1	20
	%	10,4	8,0	10,7	23,5	3,8	10,1
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 58: Relación PTG20210A y “Tipo de evento”.

Es necesario agrupar las categorías en PTG20210A (No mutación, Sí mutación) y Tipo de evento (Control, TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para realizar el test (Tabla 58).

PTG20210A		TIPO DE EVENTO				Significación <i>Chi-cuadrado</i>
		Control	TVPEI-TEP- TEP-TVPEI	TVPi	Total	
No mutación	n	69	84	25	178	0,508
	%	89,6	88,4	96,2	89,9	
Sí mutación	n	8	11	1	20	
	%	10,4	11,6	3,8	10,1	
Total		77	95	26	198	

Tabla 59: Relación PTG20210A agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,508 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* observamos, no existe asociación entre PT y Tipo de evento (Tabla 59).

Aunque vemos que existe un mayor porcentaje de individuos con la mutación que no presentan clínica (40%).

3. HR2:

HR2		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP- TVPEI	TVPi	
No mutación	n	65	41	27	14	25	172
	%	84,4	82,0	96,4	82,4	96,2	86,9
Sí mutación	n	12	9	1	3	1	26
	%	15,6	18,0	3,6	17,6	3,8	13,1
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 60: Relación HR2 y “Tipo de evento”.

Es necesario agrupar las categorías en HR2 (No mutación, Sí mutación) y tipo de evento (Control, TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para realizar el test (Tabla 60).

HR2	TIPO DE EVENTO				Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control	TVPEI-TEP- TEP-TVPEI	TVPI	Total	
No mutación	n	65	82	25	0,302
	%	84,4	86,3	96,2	
Sí mutación	n	12	13	1	
	%	15,6	13,7	3,8	
Total		77	95	26	198

Tabla 61: Relación HR2 agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,302 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* se observa que, no existe asociación entre HR2 y el Tipo de evento (Tabla 61).

Para esta mutación observamos que existe un mayor porcentaje de individuos sanos (46.1%) seguido de individuos que han sufrido un evento del “Grupo TVPEI” (34.6%)

4. MTHFR C677T:

Es necesario agrupar las categorías en MTHFR C677T (No mutación, Sí mutación) para realizar el test.

MTHFRC677T	TIPO DE EVENTO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control	TVPEI	TEP	TEP- TVPEI	TVPI	Total	
No mutación	n	33	27	10	7	15	0,360
	%	42,9	54,0	35,7	41,2	57,7	
Sí mutación	n	44	23	18	10	11	
	%	57,1	46,0	64,3	58,8	42,3	
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 62: Relación MTC677T y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,360 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* concluimos, no existe asociación entre MTHFR C677T y tipo de evento (Tabla 62).

La patología más frecuente presentada por los pacientes que presentaban esta mutación fueron las del “Grupo de TVPEI” (21.6%), aunque lo más prevalente fueron los portadores sanos (41.5%).

5. MTHFR A1298C:

Es necesario agrupar las categorías en MTHFR A1298C (No mutación, Sí mutación) para realizar el test.

MTHFR A1298C		TIPO DE EVENTO					Significación <i>Chi-cuadrado</i>	
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi		Total
No mutación	n	35	26	19	9	14	103	0,382
	%	45,5	52,0	67,9	52,9	53,8	52,0	
Sí mutación	n	42	24	9	8	12	95	
	%	54,5	48,0	32,1	47,1	46,2	48,0	
Total		77	50	28	17	26	198	

Tabla 63: Relación MTHFR A1298C y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,382 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* encontramos que, no existe asociación entre MTHFR A1298C y tipo de evento (Tabla 63).

El tipo de evento que con más frecuencia habían sufrido los portadores de esta mutación fueron los del “Grupo de TVPEI” (25.2%) al igual que en el grupo anterior, aunque observamos de la misma manera que lo más prevalente en estos individuos es el no presentar ETEV (44.2%).

6. BFP455G:

Es necesario agrupar las categorías en β -Fibrinógeno polimorfismo 455G>A (No mutación, Sí mutación) para realizar el test.

BFP455G		TIPO DE EVENTO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total	
No mutación	n	53	37	17	14	17	138	0,549
	%	68,8	74,0	60,7	82,4	65,4	69,7	
Sí mutación	n	24	13	11	3	9	60	
	%	31,2	26,0	39,3	17,6	34,6	30,3	
Total		77	50	28	17	26	198	

Tabla 64: Relación BFP455G>A y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,549 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* se observa que, no existe asociación entre BFP455G y tipo de evento (Tabla 64).

Podemos observar que a pesar de que un 40% de los portadores son asintomático que los tipos de evento más frecuentes presentados por estos individuos fueron los del “Grupo TVPEI”(21.6%) y del “Grupo TEP” (18.3%) con porcentajes muy similares.

7. PAI4G5G:

PAI4G5G		TIPO DE EVENTO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total	
4G/4G	n	16	16	7	7	8	54	0,614
	%	20,8	32,0	25,0	41,2	30,8	27,3	
4G/5G	n	38	21	12	4	9	84	
	%	49,4	42,0	42,9	23,5	34,6	42,4	
5G/5G	n	23	13	9	6	9	60	
	%	29,9	26,0	32,1	35,3	34,6	30,3	
Total		77	50	28	17	26	198	

Tabla 65: Relación PAI4G5G y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,614 (>0,05) de la prueba de *Chi*-cuadrado observamos que, no existe asociación entre la mutación PAI4G5G y el tipo de evento (Tabla 65).

Para esta mutación observamos que los diferentes genotipos se asocian con el no presentar enfermedad. Si analizamos los diferentes genotipos y el tipo de evento que presentan con más frecuencia encontramos que los 3 grupos han presentado más eventos del Grupo TVPEI [4G/4G (29.6%), 4G/5G (25%) y 5G/5G (21.6%).

8. ITB3:

ITB3		TIPO DE EVENTO						Significación <i>Chi</i> -cuadrado
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total	
a/a	n	62	41	21	12	17	153	0,447
	%	80,5	82,0	75,0	70,6	65,4	77,3	
a/b	n	15	9	7	5	9	45	
	%	19,5	18,0	25,0	29,4	34,6	22,7	
Total		77	50	28	17	26	198	

Tabla 66: Relación ITB3 y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,447 (>0,05) de la prueba de *Chi*-cuadrado encontramos que, no existe asociación entre ITB3 y tipo de evento (Tabla 66).

En este grupo encontramos que los portadores del genotipo a/a presentaron más eventos clínicos del “Grupo TVPEI” (26.8%) aunque la mayoría eran asintomáticos. Sin embargo, los pacientes con genotipo a/b presentaron eventos del “Grupo TVPEI” y del “Grupo TVPi” con la misma frecuencia (20%).

9. ECA:

ECA		TIPO DE EVENTO					Total	Significación <i>Chi-cuadrado</i>
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi		
I/I	n	21	14	10	6	8	59	0,829
	%	27,3	28,0	35,7	35,3	30,8	29,8	
I/D	n	28	17	12	6	12	75	
	%	36,4	34,0	42,9	35,3	46,2	37,9	
D/D	n	28	19	6	5	6	64	
	%	36,4	38,0	21,4	29,4	23,1	32,3	
Total		77	50	28	17	26	198	

Tabla 67: Relación ECA y “Tipo de evento”.

Viendo el p -valor=0,829 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* vemos que, no existe asociación entre ECA y Tipo de evento (Tabla 67).

En el estudio de esta mutación hemos observado que los 3 genotipos se asocian a casos de individuos asintomáticos. Pero los eventos más frecuentes en cada grupo de ellos son; genotipo I/I: Grupo TVPEI (23.7%) genotipo I/D: Grupo TVPEI (22.6%) y genotipo D/D: Grupo TVPEI (29.6%)

10.APOB:

No puede realizarse ningún test ya que solo toma valores en una categoría (No mutados).

APOB		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No mutado	n	77	50	28	17	26	198
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Homocigoto	n	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Heterocigoto	n	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 68: Relación APOB y “Tipo de evento”.

A pesar de ello, si nos fijamos en la tabla observamos que la mayoría de los individuos presentaron un evento del “Grupo TVPEI” (25.2%) (Tabla 68).

11.APOE:

APOE		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
E3E3	n	48	42	16	10	17	133
	%	62,3	84,0	57,1	58,8	65,4	67,2
E2E2	n	0	1	0	0	0	1
	%	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,5
E2E3	n	8	4	3	2	4	21
	%	10,4	8,0	10,7	11,8	15,4	10,6
E2E4	n	2	0	1	0	1	4
	%	2,6	0,0	3,6	0,0	3,8	2,0
E3E4	n	19	3	8	5	4	39
	%	24,7	6,0	28,6	29,4	15,4	19,7
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 69: Relación APOE y “Tipo de evento”.

Analizamos en un primer momento el genotipo de la APOE y el tipo de evento más frecuente en cada grupo (Tabla 69):

- E3/E3: Grupo “TVPEI” (31.5%)
- E2/E2: Grupo “TVPEI” (100%) al encontrar solo un individuo
- E2/E3: vemos el mismo porcentaje en “Grupo “TVPEI” y “TVPi”(19%)
- E2/E4: encontramos solo 2 casos de los que uno de ellos presentó un evento del grupo “TEP” y otro del grupo “TVPi”.
- E3/E4: “Grupo TEP” (20.5%).

Hemos agrupado los E4 frente al resto (E3E3-E2E3-E2E3, E2E4-E3E4), y Grupo (Control, TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) tenemos:

APOE		TIPO DE EVENTO				Significación <i>Chi-cuadrado</i>
		Control	TVPEI-TEP- TEP-TVPEI	TVPi	Total	
E3E3-E2E3- E2E3	n	56	78	21	155	0,315
	%	72,7	82,1	80,8	78,3	
E2E4-E3E4	n	21	17	5	43	
	%	27,3	17,9	19,2	21,7	
Total		77	95	26	198	

Tabla 70: Relación APOE agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,315 (>0,05) de la prueba de *Chi-cuadrado* determinamos que, no existe asociación entre APOE y tipo de evento (Tabla 70).

Estudio de trombofilia plasmático:

1. Déficit AT:

DEFICIT AT		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP- TVPEI	TVPi	
No	n	77	49	27	17	26	196
	%	100,0	98,0	96,4	100,0	100,0	99,0
Sí	n	0	1	1	0	0	2
	%	0,0	2,0	3,6	0,0	0,0	1,0
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 71: Relación Déficit AT y “Tipo de evento”.

No puede realizarse ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, aun agrupando el tipo de evento (Tabla 71).

Observamos que los pacientes con esta mutación presentaron 1 una trombosis del “Grupo TVPEI” y el otro del “Grupo del TEP”.

2. RCPa:

RCPa		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No	n	77	47	26	16	25	191
	%	100,0	94,0	92,9	94,1	96,2	96,5
Sí	n	0	3	2	1	1	7
	%	0,0	6,0	7,1	5,9	3,8	3,5
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 72: Relación RCPa y “Tipo de evento”.

No puede realizarse ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, aun agrupando tipo de evento (Tabla 72).

En este apartado vemos que los pacientes con RCPa presentaron una clínica más frecuente del “Grupo TVPEI”.

3. Déficit PC:

No puede realizarse ningún test ya que solo toma valores en una categoría (Tabla 73).

DEFICIT PC		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No	n	77	50	28	17	26	198
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Sí	n	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 73: Relación Déficit PC y “Tipo de evento”.

4. Déficit PS:

DEFICIT PS		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No	n	75	49	26	15	26	191
	%	97,4	98,0	92,9	88,2	100,0	96,5
Sí	n	2	1	2	2	0	7
	%	2,6	2,0	7,1	11,8	0,0	3,5
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 74: Relación Déficit PS y “Tipo de evento”.

No puede realizarse ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, aun agrupando el tipo de evento (Tabla 74).

Encontramos en esta categoría, a pesar de la escasez de datos que ningún paciente presento episodios del “Grupo TVPi”.

5. PSPC:

PSPC		TIPO DE EVENTO					Total
		Control	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No	n	76	49	28	17	26	196
	%	98,7	98,0	100,0	100,0	100,0	99,0
Sí	n	1	1	0	0	0	2
	%	1,3	2,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Total		77	50	28	17	26	198

Tabla 75: Relación Déficit PCPS y “Tipo de evento”.

No puede realizarse ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, aun agrupando tipos de evento (Tabla 75).

En este apartado solo tenemos dos individuos, uno de asintomático del “Grupo control” y otro con un evento del “Grupo TVPIEI”.

6.2.1.2 MODO DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE EVENTO

Hemos estudiado en el “Grupo de Pacientes” si existen diferencias en el modo de presentarse la enfermedad: de modo espontáneo, “ETEV epontánea”,

o provocado, ETEV “Provocada” (“Grupo FRI”) entre los distintos “Tipos de evento” (TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPi).

Como las variables toman valores cualitativos se aplicará el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

FRI		TIPO DE EVENTO					Significación
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total	Chi-cuadrado
Espontáneo	n	24	11	7	16	58	0,380
	%	48,0	39,3	41,2	61,5	47,9	
Provocado	n	26	17	10	10	63	
	%	52,0	60,7	58,8	38,5	52,1	
Total		50	28	17	26	121	

Tabla 76: Relación modo de presentación y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,380 (>0,05) de la prueba de *Chi*-cuadrado observamos que, no existe asociación entre “Grupo FRI” y Tipo de evento (Tabla 76).

En el análisis de este apartado podemos ver que los fenómenos espontáneos han producido más eventos del “Grupo TVPEI” (41.3%) seguido de eventos del “Grupo TVPi” (27.5%).

6.2.1.3. FACTORES DE RIESGO Y TIPO DE EVENTO

Para los pacientes con enfermedad “Grupo de Pacientes”, hemos estudiado si existen diferencias en los Factores de riesgo predisponentes para desarrollar ETEV: Inmovilización, Embarazo/Puerperio, Cirugía, Traumatismo, ACO/THS, Viaje, Cáncer, SAF, y EII y los distintos Tipos de evento (TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPi).

Como las variables toman valores cualitativos hemos aplicado el test de *Chi*-cuadrado de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher en los casos necesarios.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

▪ **Inmovilización:**

Inmovilización		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	47	26	16	26	115
	%	94,0	92,9	94,1	100,0	95,0
Sí	n	3	2	1	0	6
	%	6,0	7,1	5,9	0,0	5,0
Total		50	28	17	26	121

Tabla 77: Relación Inmovilización y “Tipo de evento”.

Encontramos mayor frecuencia de eventos del “Grupo TVPEI” aunque tenemos muy pocos casos en este apartado para establecer un porcentaje valorable (Tabla 77).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Inmovilización	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	89	93,7	26	100,0	115	95,0	0,339
Sí	6	6,3	0	0,0	6	5,0	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 78: Inmovilización agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,339 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher observamos que, no existe asociación entre Inmovilización y “Tipo de evento” (Tabla 78).

▪ **Embarazo/Puerperio:**

Embarazo/ Puerperio		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP- TVPEI	TVPi	Total
No	n	48	25	13	26	112
	%	96,0	89,3	76,5	100,0	92,6
Sí	n	2	3	4	0	9
	%	4,0	10,7	23,5	0,0	7,4
Total		50	28	17	26	121

Tabla 79: Relación Embarazo y puerperio y “Tipo de evento”.

Para este FR observamos que la clínica más prevalente ha sido del “Grupo TEP-TVPEI) (Tabla 79).

Agruparemos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Embarazo/ Puerperio	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP- TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	86	90,5	26	100,0	112	92,6	0,202
Sí	9	9,5	0	0,0	9	7,4	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 80: Relación Embarazo y puerperio y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,202 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre Embarazo/puerperio y “Tipo de evento” (Tabla 80).

▪ **Cirugía:**

Cirugía		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	47	27	17	25	116
	%	94,0	96,4	100,0	96,2	95,9
Sí	n	3	1	0	1	5
	%	6,0	3,6	0,0	3,8	4,1
Total		50	28	17	26	121

Tabla 81: Relación Cirugía y “Tipo de evento”.

Encontramos que los pacientes tras una cirugía mayor en nuestro estudio sufrieron con más frecuencia un evento del “Grupo TVPEI” (Tabla 81).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Cirugía	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	91	95,8	25	96,2	116	95,9	1,000
Sí	4	4,2	1	3,8	5	4,1	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 82: Relación cirugía agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher encontramos que, no existe asociación entre Cirugía y “Tipo de evento” (Tabla 82).

▪ **Traumatismo:**

Traumatismo		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	47	20	14	24	105
	%	94,0	71,4	82,4	92,3	86,8
Sí	n	3	8	3	2	16
	%	6,0	28,6	17,6	7,7	13,2
Total		50	28	17	26	121

Tabla 83: Relación traumatismo y “Tipo de evento”.

Vemos para este factor que existe un mayor porcentaje de eventos clínicos del “Grupo TEP” con un 50% de los casos (Tabla 83).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Traumatismo	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	81	85,3	24	92,3	105	86,8	0,518
Sí	14	14,7	2	7,7	16	13,2	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 84: Relación traumatismo agrupado y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,518 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher observamos que, no existe asociación entre Traumatismo y “Tipo de evento” (Tabla 84).

▪ **ACO/THS:**

ACO/THS		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	43	24	16	23	106
	%	86,0	85,7	94,1	88,5	87,6
Sí	n	7	4	1	3	15
	%	14,0	14,3	5,9	11,5	12,4
Total		50	28	17	26	121

Tabla 85: Relación ACO/TSH y “Tipo de evento”.

En este apartado encontramos que los pacientes con tratamiento con ACO/THS sufrieron mayor porcentaje de eventos del “Grupo TVPEI” (Tabla 85).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

ACO/THS	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	83	87,4	23	88,5	106	87,6	1,000
Sí	12	12,6	3	11,5	15	12,4	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 86: Relación ACO/TSH agrupado y "Tipo de evento".

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher determinamos que, no existe asociación entre ACO/THS y Tipo de evento (Tabla 86).

▪ **Viaje:**

Viaje		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	49	26	15	26	116
	%	98,0	92,9	88,2	100,0	95,9
Sí	n	1	2	2	0	5
	%	2,0	7,1	11,8	0,0	4,1
Total		50	28	17	26	121

Tabla 87: Relación viaje y "Tipo de evento".

No disponemos de muchos casos con este FR, encontrando una clínica muy diversa y poco concluyente (Tabla 87).

Agrupamos "Tipo de evento" (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Viaje	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	90	94,7	26	100,0	116	95,9	0,584
Sí	5	5,3	0	0,0	5	4,1	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 88: Relación viaje agrupado y "Tipo de evento".

Viendo el p-valor=0,584 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher encontramos que, no existe asociación entre Viaje y “Tipo de evento” (Tabla 88).

▪ **Cáncer:**

Cáncer		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	48	26	17	24	115
	%	96,0	92,9	100,0	92,3	95,0
Sí	n	2	2	0	2	6
	%	4,0	7,1	0,0	7,7	5,0
Total		50	28	17	26	121

Tabla 89: Relación cáncer y “Tipo de evento”.

Los casos con FR de cáncer en nuestro estudio presentaron eventos clínicos de todos los grupos salvo del “Grupo TEP-TVPEI” (Tabla 89).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

Cáncer	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	91	95,8	24	92,3	105	95,0	0,608
Sí	4	4,2	2	7,7	6	5,0	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 90: Relación cáncer agrupado y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=0,608 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher observamos que, no existe asociación entre Cáncer y “Tipo de evento” (Tabla 90).

■ SAF:

SAF		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	42	27	17	25	111
	%	84,0	96,4	100,0	96,2	91,7
Sí	n	8	1	0	1	10
	%	16,0	3,6	0,0	3,8	8,3
Total		50	28	17	26	121

Tabla 91: Relación SAF y “Tipo de evento”.

Los pacientes con SAF presentaron mayor frecuencia de patología del “Grupo TVPEI” (8 de los 10 casos estudiados) (Tabla 91).

Agruparemos “Tipo de evento” (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

SAF	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TVPEI-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	86	90,5	25	96,2	111	91,7	0,688
Sí	9	9,5	1	3,8	10	8,3	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 92: Relación SAF agrupado y “Tipo de evento”.

Vemos el p-valor=0,688 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher, encontrando que, no existe asociación entre SAF y Tipo de evento (Tabla 92).

■ EII:

EII		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
No	n	49	27	17	26	119
	%	98,0	96,4	100,0	100,0	98,3
Sí	n	1	1	0	0	2
	%	2,0	3,6	0,0	0,0	1,7
Total		50	28	17	26	121

Tabla 93: Relación EEII y “Tipo de evento”.

Encontramos tan solo 2 pacientes con FR de EII por lo que no podemos establecer unos porcentajes adecuados (Tabla 93).

Agrupamos Tipo de evento (TVPEI-TEP-TVPEI-TEP, TVPi) para poder realizar el test.

EII	TIPO DE EVENTO						Significación Fisher
	TVPEI-TEP-TEP-TVPEI		TVPi		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	93	97,9	26	100,0	119	98,3	1,000
Sí	2	2,1	0	0,0	2	1,7	
Total	95	100,0	26	100,0	121	100,0	

Tabla 94: Relación EII agrupada y “Tipo de evento”.

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher observamos que no existe asociación entre EII y “Tipo de evento” (Tabla 94).

6.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La regresión logística se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se va a utilizar para evaluar el efecto de una serie de mutaciones consideradas conjuntamente, sobre el hecho de presentar Enfermedad. Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante: FVL y RCPa.

De las variables citadas anteriormente ha sido necesario eliminar del estudio la variable RCPA puesto que presentan una casilla con frecuencia igual a cero en la tabla de contingencia (la opción de presencia del factor en el “Grupo control”), provocando en el cálculo de la correspondiente odds la presencia de un 0 en el denominador (y por tanto no es calculable), por lo que no se pueden estimar coeficientes, y da problemas de convergencia en la estimación del modelo.

La covariable de la que se pretende estudiar su influencia es el FVL como mostramos en la siguiente tabla (Tabla 95):

Covariable	Valor	Significado del valor
FVL	0*	No mutación
	1	Sí mutación

* categoría de referencia

Tabla 95: Influencia del FVL en la ETEV”.

Realmente, el objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realizará exactamente una previsión sino que lo que se calculará será la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

En este caso se utilizará la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (OR: odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones.

Para reconocer las variables con influencia significativa se utilizará un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basará en el score statistic a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

El modelo aceptado finalmente fue el siguiente (198 individuos):

$$P(\text{Enfermedad}) = \frac{1}{1 + e^{-(0,323+2,449 \cdot \text{FVL})}}$$

De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de Enfermedad, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, son los siguientes:

Factor de riesgo	Odds-ratio	I.C.	p-valor
FVL	11,581	1,503 - 89,219	0,019

Tabla 96: Significación estadística del FVL.

Esto significa que los pacientes con Sí mutación en FVL incrementan 11,581 veces el riesgo de Enfermedad, con respecto a un paciente de No mutación en FVL.

A continuación se presenta la Curva ROC asociada al citado modelo de regresión logística (Figura 49):

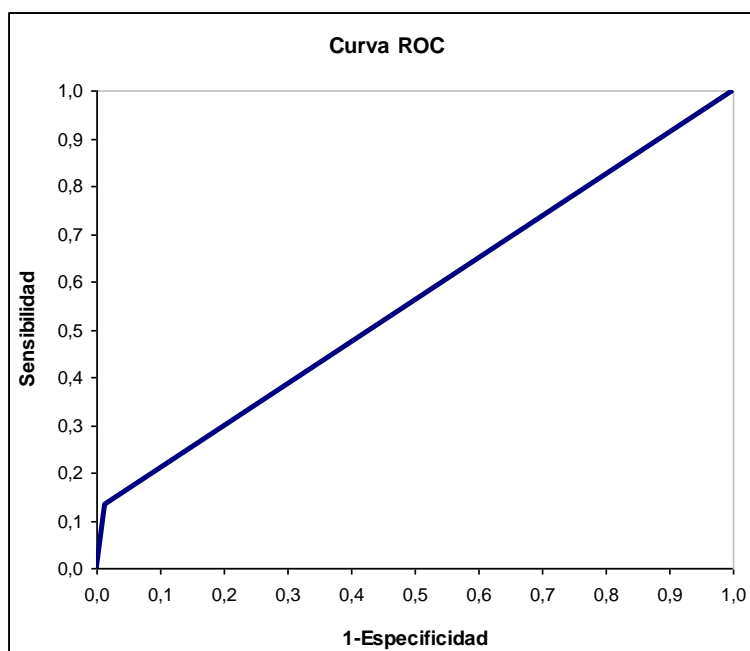


Figura 49: Curva ROC FVL.

Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,6 (la distancia es 0,87). Por tanto se ha considerado el punto 0,6 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor o igual de 0,6 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de Enfermedad.

El área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba). El valor en este caso es de 0,560, y además no resulta significativamente diferente de 0,5 por tanto, se puede considerar un mal valor.

A continuación se presenta la tabla de sensibilidad/especificidad (Tabla 97).

		Predicción con el modelo		Porcentaje de clasificaciones correctas
		Control	Pacientes	
Observados	Control	76	1	98,7% (especificidad)
	Pacientes	105	16	13,2% (sensibilidad)
				TOTAL: 46,5%

Tabla 97: Sensibilidad y especificidad FVL.

Viendo la curva ROC y la sensibilidad se puede concluir que el modelo no es bueno predictivamente.

6.3. SUBESTUDIO FVL Y HR2

Hemos pretendido ver la relación de HR2 asociado o no al FVL en diferentes campos clínicos Población “Grupo” (Control, Pacientes), “Tipo de evento” y “FRI”.

Como las variables toman valores cualitativos se aplicará el test de *Chi-cuadrado* de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

6.3.1. MUTACIONES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- **Mutaciones y Grupo (Control, Pacientes):**

Mutación	GRUPO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutación	64	83,1	93	76,9	157	79,3
HR2	12	15,6	12	9,9	24	12,1
FVL	1	1,3	14	11,6	15	7,6
HR2-FVL	0	0,0	2	1,7	2	1,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 98: Prevalencia de mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.

Hemos querido valorar la relación de HR2, FVL y la asociación de HR2-FVL con la población a estudio (Grupo control y Grupo de Pacientes). No puede realizarse el test por la escasez de datos en alguna categoría de las estudiada, ya que no hemos encontrado casos suficientes que presentasen ambas mutaciones simultáneamente (Tabla 98).

Trabajando solamente con pacientes con mutación, no puede realizarse el test por la escasez de datos en alguna categoría (Tabla 99).

Mutación	POBLACIÓN ESTUDIO					
	Control		Pacientes		Total	
	n	%	n	%	n	%
HR2	12	92,3	12	42,9	24	58,5
FVL	1	7,7	14	50,0	15	36,6
HR2/FVL	0	0,0	2	7,1	2	4,9
Total	13	100,0	28	100,0	41	100,0

Tabla 99: Presencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.

Hemos prescindido de la categoría HR2/FVL, por la ausencia de datos trabajando solo con las categorías de presencia de mutación HR2 y FVL (Tabla 100).

Mutación	POBLACIÓN A ESTUDIO						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Control		Pacientes		Total		
	n	%	n	%	n	%	
HR2	12	92,3	12	46,2	24	61,5	0,015
FVL	1	7,7	14	53,8	15	38,5	
Total	13	100,0	26	100,0	39	100,0	

Tabla 100: Relación Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.

Viendo el p-valor=0,015 ($\leq 0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* corregida por continuidad se observa que, existe asociación entre las mutaciones estudiadas (HR2 y FVL) y la población a estudio. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de HR2 se asocia al “Grupo Control” y el grupo de FVL se asocia al “Grupo de Pacientes”.

▪ **Mutación y Tipo de evento (TVPEI, TEP, TEP-TVPEI, TVPi):**

Trabajando solamente con individuos del “Grupo Pacientes” (Tabla 101).

HR2-FVL		TIPO DE EVENTO				Total
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	
No mutación	n	34	25	11	23	93
	%	68,0	89,3	64,7	88,5	76,9
HR2	n	7	1	3	1	12
	%	14,0	3,6	17,6	3,8	9,9
FVL	n	7	2	3	2	14
	%	14,0	7,1	17,6	7,7	11,6
HR2/FVL	n	2	0	0	0	2
	%	4,0	0,0	0,0	0,0	1,7
Total		50	28	17	26	121

Tabla 101: Prevalencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Evento”.

No puede realizarse el test por la escasez de datos en alguna categoría.

Trabajando solamente con pacientes con presencia de alguna de las mutaciones estudiadas (Tabla 102) tampoco pudimos realizar el test.

HR2-FVL		TIPO DE EVENTO				
		TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi	Total
HR2	n	7	1	3	1	12
	%	43,8	33,3	50,0	33,3	42,9%
FVL	n	7	2	3	2	14
	%	43,8	66,7	50,0	66,7	50,0%
HR2/FVL	n	2	0	0	0	2
	%	12,5	0,0	0,0	0,0	7,1%
Total		16	3	6	3	28

Tabla 102: Presencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Evento”.

Prescindiendo de la categoría HR2-FVL, tampoco pudimos realizar el test.

Observamos asociación de ambas mutaciones en dos pacientes, ambas en heterocigosis y con una clínica del “Grupo TVPEI”.

▪ **Mutación y forma de presentación [Espontáneo, Provocado (FRI)]:**

HR2-FVL	MODO DE PRESENTACIÓN					
	Espontáneo		Provocado		Total	
	n	%	n	%	n	%
No mutación	108	80,6	49	76,6	157	79,3
HR2	19	14,2	5	7,8	24	12,1
FVL	7	5,2	8	12,5	15	7,6
HR2/FVL	0	0,0	2	3,1	2	1,0
Total	77	100,0	121	100,0	198	100,0

Tabla 103: Prevalencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “modo de presentación”.

No puede realizarse el test por la escasez de datos en alguna categoría (Tabla 103).

Trabajando solamente con pacientes con mutación (Tabla 104).

HR2-FVL	MODO DE PRESENTACIÓN					
	Espontáneo		Provocado		Total	
	n	%	n	%	n	%
HR2	19	73,1	5	33,3	24	58,5
FVL	7	26,9	8	53,3	15	36,6
HR2/FVL	0	0,0	2	13,3	2	4,9
Total	26	100,0	15	100,0	41	100,0

Tabla 104: Presencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y modo de presentación

No puede realizarse el test por la escasez de datos en alguna categoría.

Los 2 casos en los que se dieron ambas situaciones tuvieron un modo de presentación “provocado” o “Grupo FRI”.

Prescindimos de la categoría HR2/FVL, por la escasez de datos (Tabla 105).

HR2-FVL	MODO DE PRESENTACIÓN						Significación <i>Chi-cuadrado</i>
	Espontáneo		Provocado		Total		
	n	%	n	%	n	%	
HR2	19	73,1	5	38,5	24	61,5	0,081
FVL	7	26,9	8	61,5	15	38,5	
Total	26	100,0	15	100,0	39	100,0	

Tabla 105: Relación Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “modo de presentación

Viendo el p -valor=0,081 ($>0,05$) de la prueba de *Chi-cuadrado* corregida por continuidad se observa que, no existe asociación entre la presencia de HR2 o FVL y el modo de presentación de la ETEV.

6.3.2. MUTACIONES y FACTORES DE RIESGO

Para los pacientes con enfermedad, se va a estudiar si existen diferencias entre los Factores de riesgo predisponentes para ETEV según el FVL y HR2. En este subestudio hemos agrupado los FR en 4 categorías: relacionados con tratamiento: ACO o THS, FR no médicos relacionados con la escasa movilización (Inmovilización + Cirugía + Traumatismo + Viaje), relacionados con patologías médicas (FR médicos) (Cáncer+SAF) y Embarazo o puerperio

Para las variables en estudio toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se utilizará la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Para las variables toman valores cualitativos se aplicó el test de *Chi-cuadrado* de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

▪ **FVL y Factores de riesgo**

1. Relacionados con el Tratamiento: ACO/THS:

ACO/THS	FVL						Significación Fisher
	No mutación		Sí mutación		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	90	85,7	16	100,0	106	87,6	0,215
Sí	15	14,3	0	0,0	15	12,4	
Total	105	100,0	16	100,0	121	100,0	

Tabla 106: Relación FVL y ACO/TSH.

Viendo el p-valor=0,215 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre ACO o THS y FVL (Tabla 106).

2. FR no médicos: (Inmovilización+Cirugía+Traumatismo+Viaje):

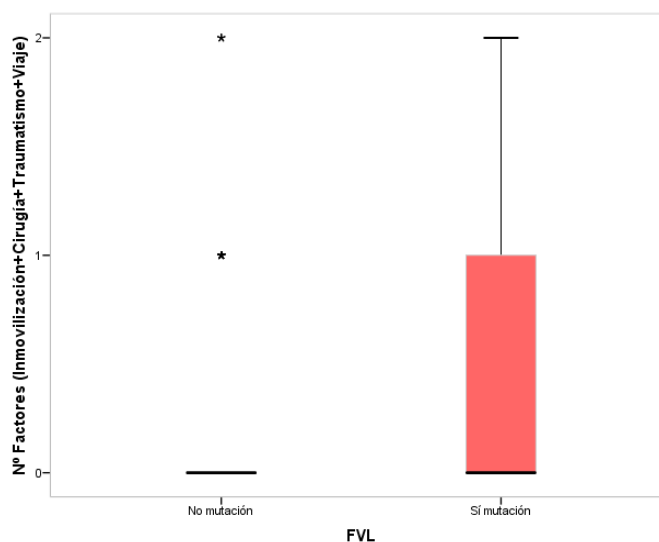


Figura 50: Relación FVL y FR no médicos.

FVL	Nº Factores (Inm.+Ciru.+Traum.+Viaje)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No mutación	105	0,23	0,49	0,00	0,093
Sí mutación	16	0,50	0,73	0,00	

Tabla 107: Relación FVL y FR no médicos

Viendo el p-valor=0,093 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en Nº factores (Inmovilización+Cirugía+Traumatismo+Viaje) según la presencia de FVL (Figura 50 y Tabla 107).

3. Patología médica (FR Médicos): (Cáncer+SAF):

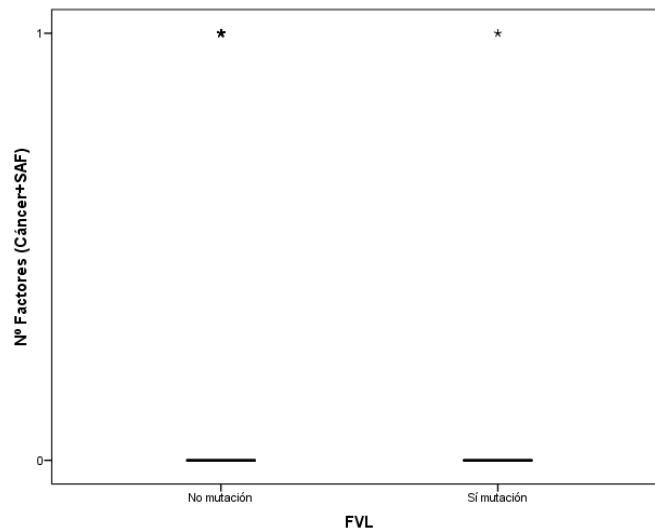


Figura 51: Relación FVL y FR médicos.

FVL	Nº Factores (Cáncer+SAF)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No mutación	105	0,14	0,35	0,00	0,379
Sí mutación	16	0,06	0,25	0,00	

Tabla 108: Relación FVL y FR médicos.

Viendo el p-valor=0, (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas entre FR médicos (Cáncer+SAF) según la mutación del FVL. Tratando la variable como cualitativa se obtiene el mismo resultado (Figura 51 y Tabal 108).

4. Embarazo/Puerperio:

Embarazo/ Puerperio	FVL						Significación Fisher
	No mutación		Sí mutación		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	98	93,3	14	87,5	112	92,6	0,339
Sí	7	6,7	2	12,5	9	7,4	
Total	105	100,0	16	100,0	121	100,0	

Tabla 109: Relación FVL y FR embarazo/puerperio.

Viendo el p-valor=0,339 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre Embarazo/puerperio y FVL (Tabla 109).

- **HR2 y Factores de riesgo**

- 1. Relacionados con tratamiento: ACO/THS:**

ACO/THS	HR2						Significación Fisher
	No mutación		Sí mutación		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	160	93,0	23	88,5	183	92,4	0,423
Sí	12	7,0	3	11,5	15	7,6	
Total	172	100,0	26	100,0	198	100,0	

Tabla 110: Relación FVL y ACO/TSH

Viendo el p-valor=0,423 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher encontramos que, no existe asociación entre ACO/THS y HR2 (Tabla 110).

- 2. FR no médicos: (Inmovilización+Cirugía+Traumatismo+Viaje):**

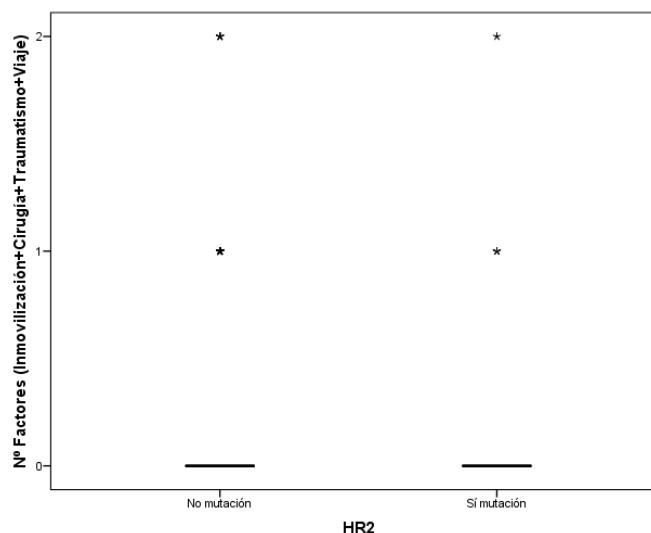


Figura 52: Relación HR2 y FR no médicos.

HR2	Nº Factores (Inm.+Ciru.+Traum.+Viaje)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No mutación	172	0,16	0,42	0,00	0,765
Sí mutación	26	0,19	0,49	0,00	

Tabla 111: Relación HR2 y FR no médicos.

Viendo el p-valor=0,765 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney observamos que, no existen diferencias significativas en Nº factores (Inmovilización+Cirugía+ Traumatismo+Viaje) según HR2 (Figura 52 y Tabla 111).

3. Patología médica (FR Médicos): (Cáncer+SAF):

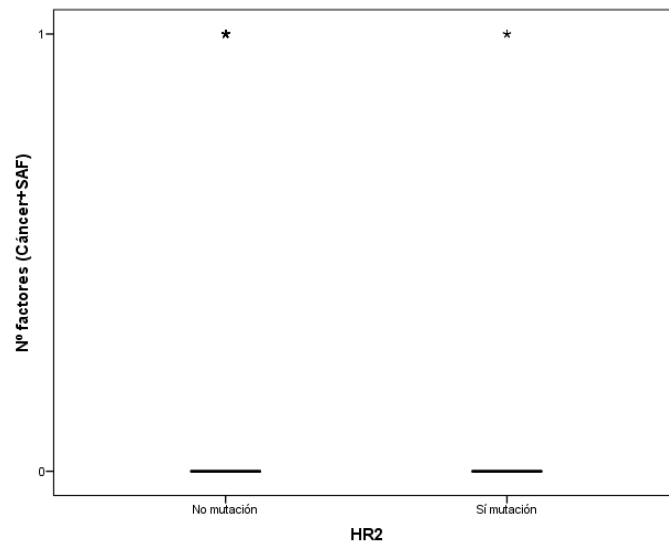


Figura 53: Relación HR2 y FR médicos.

HR2	Nº Factores (Cáncer+SAF)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No mutación	172	0,08	0,27	0,00	0,938
Sí mutación	26	0,08	0,27	0,00	

Tabla 112: Relación HR2 y FR médicos.

Viendo el p-valor=0,938 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en FR médicos (Cáncer+SAF) según HR2. Tratando la variable como cualitativa se obtiene el mismo resultado (Figura 53 y Tabla 112).

4. Embarazo/Puerperio:

Embarazo/ Puerperio	HR2						Significación Fisher
	No mutación		Sí mutación		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	161	93,6	26	100,0	187	94,4	0,423
Sí	11	6,4	0	0,0	11	5,6	
Total	172	100,0	26	100,0	198	100,0	

Tabla 113: Relación HR2 y Embarazo y puerperio.

Viendo el p -valor=0,365 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher determinamos que, no existe asociación entre Embarazo/puerperio y HR2 (Tabla 113).

No hemos podido estudiar la relación entre la asociación de ambas mutaciones y los FR agrupados en las 4 categorías presentadas anteriormente por escasez de muestra. Aunque los datos que disponemos de los 2 pacientes que presentaron ETEV tenían FR no médicos.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

▪ Sexo:

El sexo en los diferentes estudios parece no influir en la ETEV. La guía PRETEMED (2007) en el apartado de “listado de factores: Incidencia de ETV y ponderación del riesgo” nos lo presenta como un factor constitucional sin riesgo para la ETEV y con un peso ajustado de 0. En nuestro estudio encontramos una distribución por sexos en la población total de un 56.2% de mujeres respecto al 43.8% de hombres. En nuestro estudio un 44% de hombres y un 56% de mujeres en el “grupo de Pacientes” con ETEV lo que supone un ratio de 0.8/1 hombre mujer. Este ligero aumento de predominio femenino en enfermos de nuestro estudio coincide con otros estudios que encontramos en la literatura (Pierre-Paul, Mureebe *et al.* 2004). A pesar de ello, no existe un predominio significativo en un sexo respecto al otro en cuanto al riesgo de padecer ETEV (Seligsohn and Lubetsky 2001), siendo nuestro ratio muy próximo a 1:1, cifras encontradas en otros estudio realizados en nuestro medio como el publicado por Altali, K *et. al.* sobre pacientes con ETEV en el Hospital de San Carlos de Madrid (HSCM) (Altali, Blazquez *et al.* 2013). Otros por el contrario, muestran una relación 1.2-1.4/1 (hombre/mujer, probablemente por presentar mayor comorbilidad (Tsai, Cushman *et al.* 2002).

En nuestro estudio, no encontramos relación del sexo con el tipo de ETEV presentado en los pacientes. Está no relación coincide con los resultados obtenidos en el estudio de Grafini *et al.* a pesar de que en dicho estudio hubo mayor reclutamiento de hombres que de mujeres, con un 51% y un 49% respectivamente.

No hemos analizado estadísticamente la relación entre el sexo y las distintas variantes genéticas, ya que los resultados encontrados en la literatura publicada son controvertidos, inclinándose unos estudios, a favor de uno de los dos sexos y otros, en los que no se encuentra relación (Nieto and Ruiz-Ribo 2008), (Rojas and Cicero 2004). A pesar de ello, observando los datos recogidos de las trombofilias más significativas (Mutación del FVL y PTG20210A) evaluadas en otros estudios como el RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) en nuestra población,

encontramos que no existe relación del sexo y la presencia de dichas variantes, aportando porcentajes muy similares en ambos grupos.

▪ **Edad:**

En nuestro estudio encontramos una edad muy similar entre ambos grupos, con una mediana de 38 años en la población total y una edad media de 37.24 ± 9.33). Observamos que la ETEV en los pacientes ≤ 50 años estudiados en nuestro medio se presenta a una edad media de 37.79 ± 9.38 años y con una mediana de 38 años.

El Worcester DVT Study (Anderson, Wheeler *et al.* 1991), basado en pacientes hospitalizados, nos muestra un incremento de la incidencia de ETEV en dos periodos, uno entre los 40-49 años y otro entre los 70-79. El AIRC y CHS muestran un aumento de la incidencia de la ETV con la edad con un hazard ratio de 1.7 por cada década de la vida a partir de los 55 años (Tsai, Cushman *et al.* 2002).

Si realizamos la distribución por periodos de cinco años, el quinquenio de edad con más registros de ETEV es el comprendido entre los 45 y 50 años, seguido de otro periodo entre los 35 y los 40. La edad más frecuente de ETEV en nuestros pacientes coincide con el primer periodo pico de 40 a 49 años mencionado en el estudio de Worcester, probablemente por ser el periodo que se relaciona con las ETEV en pacientes jóvenes portadores de trombofilia.

Hemos elegido en la selección de la población de nuestro estudio a individuos con una edad ≤ 50 años, edad similar a la escogida en otros estudios de trombofilia [estudio EMET (Mateo, Oliver *et al.* 1997), (Martínez, Valdez *et al.* 2005)]. La edad media encontrada en nuestros pacientes coincide con la escogida en otros estudios de trombofilia realizados en nuestro medio (Tirado, Soria *et al.* 2004) cuya media era de 47.6 ± 14 y en otros países que sugieren edades de 31 a 47 años (Tobón 2007). Además, coincide con la de los individuos elegidos para estudios de otras mutaciones como el haplotipo FVL HR2, en el que incluyen pacientes con una edad media de 45 años y sujetos sanos con edad media de 35 (Otrock, Taher *et al.* 2008). El estudio de Grifoni *et al.* presenta una media de edad de 57 años en el caso de los pacientes y 55 para los controles, edad superior a la de nuestro estudio, ya que no fue este un criterio de selección de individuos (Grifoni, Marcucci *et al.* 2012).

7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

▪ TIPO DE EVENTO Y GRUPO

La patología más frecuente presentada por nuestro “grupo de Pacientes” fue la TVP de EEII (“grupo TVPEI”) con una frecuencia del 25.3%. Este resultado coincide con otros estudios en los que dicho tipo de evento fue la manifestación más frecuente como el de Grifoni *et al* (TVPEEII: 50.6%), Altali K. *et al.* (TVPEEII: 66%) (HCS Madrid 2013) y el estudio RIETE, incluidos los pacientes que presentaron trombofilia.

En segundo lugar el evento más frecuente en nuestra serie de casos fue la EP, dato que difiere en otros estudios como el de Grifoni *et.al* que fue un evento del “grupo TVPEI-TEP. Hemos considerado también un tipo de evento que incluye las trombosis en lugares inusuales “grupo TVPi” encontrando un 13.1% de casos, porcentaje superior al encontrado en la literatura, donde la prevalencia de esta entidad en la población general (sin especificar edad) se estima en un 5% (Harrison 2012) y similar a otros estudios que muestran cifras de unos 10.34% de predominio de en EESS (Rojas and Cicero 2004). Este mayor porcentaje presentado en nuestro estudio puede estar relacionado con la edad de los pacientes seleccionados, al asociarse la aparición de este tipo de eventos a pacientes jóvenes.

▪ ANTECEDENTES FAMILIARES:

Hemos encontrado tan solo 7 casos con AF entre nuestro grupo de pacientes, un porcentaje muy bajo (5.8%) en relación a otros estudios como el de Tobón que reportan un 23% de pacientes con un familiar de primer grado con trombosis. Este porcentaje podría ser cuestionado ya que en ocasiones los pacientes desconocen estos datos.

De los 7 casos hallados, 4 de ellos se encontraron en el “grupo de TVPEI”, 2 en el “grupo TEP-TVPI” y 1 en el “grupo TVPi”. En el estudio de Grifoni *et al.* encontramos una disposición por grupos igual que en nuestro estudio, produciéndose más eventos del grupo TVPEI seguidos del grupo TEP-TVPEI. En este estudio no se contempló el “Grupo TVPi”.

Sin embargo, nuestro porcentaje de familiares afectos es superior al compararlo con el del estudio del HSCM (Altali, Blazquez *et al.* 2013).

▪ MODO DE PRESENTACIÓN

Encontramos un porcentaje algo superior de eventos del “grupo FRI”, es decir de “ETEV provocada” (52.1%). Porcentaje superior al presentado en el trabajo de Tobón *et al.* (33%), en el estudio RIETE 2007 (37%), en el de Baglin *et al.* (26%) (Baglin, Luddington *et al.* 2003), en el de Srur *et al.* (41.8%) (Srur, Vargas *et al.* 2004) y en el de Rojas *et al.* (45.09%) (Rojas and Cicero 2004).

En relación a los datos de los pacientes con trombofilia, nuestros datos coinciden con otros estudios encontrados en la literatura, que nos dicen que alrededor de la mitad de pacientes con trombofilia desarrollan un primer evento de ETEV en presencia de un FR (Middeldorp and Levi 2007), (Gomez Castro, Lozano Sanchez *et al.* 2002). Otros estudios en población de sudamericana muestran porcentajes superiores (80%) de ETEV provocada (Castañeda, Carballo *et al.* 2014).

En Grifoni *et al.* observamos un 56.% de ETEVs no provocadas y un 44% de provocadas asociadas al grupo de “TEP-TVPI” y “TEP” respecto a las anteriores. En nuestro estudio los pacientes con “ETEV provocada” se han relacionado mayoritariamente a los grupos de pacientes TVPEII.

Si valoramos los pacientes con trombofilia que tuvieron una ETEV espontánea, en nuestro estudio encontramos el 48% que tuvieron la enfermedad en ausencia de un Factor de riesgo predisponente. En el estudio RIETE, evaluando la trombofilia documentaron un 50% de ETEV “idiopáticas” en pacientes sin trombofilia y 49% trombofilia. Porcentajes muy similares. Hemos de comentar en relación a nuestro estudio, que todos los individuos del “grupo de Pacientes” presentaban ≥ 1 variante genética del panel de trombofilia realizado en el HCU. Y valorando sólo las mutaciones del estudio clásico de trombofilia (aparatado 2.3.7.3) encontramos un 84% de pacientes que tenían al menos una. Esto podría hacernos pensar en el peso de la genética en los casos en los que no se evidenció ningún otro FR de ETEV.

7.3. DATOS ANALÍTICOS

▪ **Determinación del D-Dímero**

Encontramos en nuestra serie de casos más de un 90% de pacientes con elevación del DD. Porcentaje mayor al hallado en otros estudios que encontraron un 59% de DD elevado en pacientes con ETEV de alto riesgo (Arones and Ballena 1999). Este parámetro no lo podemos comparar con lo encontrado en la literatura ya que al no ser objeto de nuestro estudio no lo hemos analizado por subgrupos con los criterios de dichos estudios (sexo, edad, tipo de evento, FR...). Muchos trabajos han correlacionado el aumento del DD con la edad (Douma, le Gal *et al.* 2010), estimando alguno de ellos un aumento del DD en más del 91% de los pacientes en edades de 60-64 y de 75-79 años (Rumley, Emberson *et al.* 2006). Otros estudios muestran la totalidad de los enfermos con cifras elevadas en el diagnóstico (Parrilla, Vargas *et al.* 2003).

▪ **Determinación del estado de hipercoagulabilidad:**

- **Determinación del Hyc:**

En nuestro estudio encontramos un 11.6% de pacientes con hiperhomocisteinemia plasmática, porcentaje menor al encontrado en otros estudios como el de Grifoni *et al.* (28%) o el de Fernández-Miranda, C (Martínez, Valdez *et al.* 2005). Nuestro porcentaje es similar al reportado en el estudio de Rojas *et al.* (11.42%), aunque fue un estudio realizado en la población en general (Rojas and Cicero 2004).

No se ha realizado análisis por subgrupos de “tipo de evento” ni se ha establecido la relación con las variantes genéticas de la MTHFR al ser este un FR relacionado con la ECV (Boushey, Beresford *et al.* 1995). Nuestro “grupo de Pacientes” presenta un porcentaje casi 3 veces superior a lo descrito en el trabajo del HSCM (11.42%) (Altali, Blazquez *et al.* 2013).

- **Determinación AL**

Encontramos casi un 15% de pacientes con AL positivo, única determinación no confirmada, en nuestro estudio. Esta cifra es superior a la encontrada en el estudio de Grifoni *et al.* con un 2%, teniendo en cuenta que en dicho estudio se excluyeron pacientes con cáncer y SAF.

Nuestro grupo de pacientes presenta un porcentaje inferior al descrito por Altali *et al.* (21.2%)

La prevalencia del AL y o ACA en la población general es del 3-5% dependiendo del anticuerpo estudiado y la edad (Shi, Krilis *et al.* 1990), (Cervera, Piette *et al.* 2002), sin embargo, no se produce trombosis en todos los individuos. En pacientes diagnosticados de SAF la detección aislada de AL es de un 20% (Petri 2000) . En nuestro estudio tenemos un 8.3% de pacientes con SAF, aunque no hemos relacionado ambos parámetros al no encontrar datos suficientes en la historia clínica.

7.4. MUTACIONES

7.4.1. MUTACIONES Y GRUPO

En nuestro estudio hemos descrito la prevalencia de las variantes genéticas realizadas en el HCU con el “Kit: CVP Strip Assay® (ViennaLab)” en los pacientes ≤ 50 años en nuestro medio.

Comparando los resultados de la prevalencia de las mutaciones estudiadas en nuestros pacientes con otros estudios (Gonzalez Ordonez 2003) encontramos que (Tabla 114):

- FVL presenta un porcentaje inferior en ambos grupos.
- PT: presenta un porcentaje superior en el grupo de casos e igual en grupo de enfermos. Esta prevalencia en individuos sanos del 10% es superior a la encontrada en la población general de otras comunidades españolas (7,1% en Alicante; 6,5% en Barcelona y 4,2% en Navarra) [(Bertina, Koeleman *et al.* 1994) (Force 2001)] y en otros estudios mundiales que la estiman en un 6-8% [(Margaglione, D'Andrea *et al.* 1999), (Poort, Rosendaal *et al.* 1996)].
- HR2 heterocigoto observamos un porcentaje discretamente superior en el grupo control sin embargo nuestros datos coinciden con lo aportado en otros estudios en el grupo de pacientes. Valorando dicha variante genética en nuestro grupo control (15.6), sin distinción de heterocigoto/homocigoto, con otros países europeos encontramos un porcentaje casi similar a Suecia, país con la prevalencia más alta de Europa, y superior al hallado en otros países como Alemania (10%), Holanda, Reino Unido y EEUU (3-5%) e Italia y España (2%) (Zhao, Morser *et al.* 1998), (Marchetti, Pistorio *et al.* 2000, Franco, Fagundes *et*

al. 2001). Visto esto, se confirma la gran variabilidad de esta mutación en la población occidental

- Para los genes de la MTHFR encontramos casi el doble de pacientes con mutación en ambos grupos que lo reportado en dichos trabajos. La MTHFR A1298C no la hemos podido comparar con otros estudios por no disponer datos concluyentes en la bibliografía consultada.

MUTACIÓN	PREVALENCIA %			
	Estudio HCU		Estudio González-Ordoñez JA	
	CONTROL	ENFERMOS	CONTROL	ENFERMOS
FVL				
Heterocigoto	0	12.4	3.5	15-20
Homocigoto	1.3	0.8	<0.1	1-5
PT	10.4	10	2-3	5-10
HR2				
Heterocigoto	14.3	11.6	8-10	10-20
Homocigoto	1.3	0	0.2	0.5
MTC677T	57.2	51.2	5-10 /	20-25/ (24%)*
Heterocigoto	49.4	38	(19.9%)*	
Homocigoto	7.8	13.2	34%**	
			12 **	
M1298C				
Heterocigoto	49.4	33.1	9-20**	
Homocigoto	5.2	17		
FVL/PT	0	0	0.05-0.1	
Déficit AT	0	1.7	0.03-1	1
RPCa	0	5.8	5*	25 *
Déficit PC	0	0	0.2-0.5	3
Déficit PS	2.6	4.1	0.5	2
FXIIIV34L	41.6	34.7	3-10	2-6
BFB455G>A	31.2	29.7	5-10	20
PAI 4G/4G	20.8	31.4	25-35	1-1.5
ITB3				
a/a	80.5	75.2	¿?	¿?
a/b	19.5	24.8		
ECA				
I/I	27.3	31.4	¿?	¿?
I/D	36.4	38.8		
D/D	36.4	29.8		
APO B	0	0	¿?	¿?
APO E				
E3E3	62.3	70.2		
E2E2	0	0.8	¿?	¿?
E2E3	10.4	10.7		
E2E4	2.6	1.7		
E3E4	24.7	16.5		

Tabla 114: Comparación de prevalencias de nuestro estudio (HCU) con la población general. *(Tobón 2007)** (De Stefano, Casorelli *et al.* 2000).

Para el FXIII V34L encontramos un porcentaje 3 veces superior en controles y 4 veces en enfermos, aunque no podemos compararlo por alelos al no estar esta prevalencia descrita en otros estudios.

- Para BFB455G>A, también encontramos porcentajes superiores a los descritos en el estudio.
- En cuanto a la trombofilia plasmática tenemos porcentajes similares a los estudiados por otros autores, salvo en lo que respecta a la RPCa cuya prevalencia en el “grupo de Pacientes” de nuestro estudio fue inferior.

Comparando los resultados de nuestro grupo de pacientes con el estudio del HSCM, en el que valoraron las mutaciones en trombofilia más frecuentes (Mutación FVL, PT, MTHFR, Déficit de AT, PC, PS) observamos que en nuestros pacientes existe una prevalencia 4 veces superior para el FVL, 5 veces para la PT y casi 4 veces más para la MTHFR, aunque encontramos porcentajes similares en las determinaciones del estudio de trombofilia plasmático (Altali, Blazquez *et al.* 2013).

Con nuestros datos confirmamos la prevalencia del FVL y de la PTG20210 en nuestra población en relación a la literatura publicada (Bauer and Lip 2008, Bauer and Lip 2015). Pese a esto, no hemos encontrado pacientes con déficits combinados de trombofilias (PTG20210A y FVL, heterocigotos), aunque existe una prevalencia del 3-6% en el sur de Europa, prevalencia que disminuye hacia el norte [(Gonzalez Ordonez 2003), (Souto, Almasy *et al.* 2000)].

En cuanto a otros estudios españoles observamos una prevalencia inferior de FVL, PT, de déficits de AT, PC y PS y de alteraciones combinadas (Mateo, Oliver *et al.* 1997).

Como hemos comentado en el apartado anterior, todos los pacientes con ETEV presentaron una o varias de las variantes genéticas realizadas con el Kit disponible. Y un 84% de los pacientes teniendo en cuenta sólo las del estudio clásico de trombofilia (apartado 2.3.7.3).

7.4.2. MUTACIONES Y TIPO DE EVENTO

Mutación	TIPO DE EVENTO %			
	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi
Déficit AT	6,0	7,1	5,9	3,8
Déficit PC	0	0	0	0
Déficit PS	2,0	7,1	11,8	0,0
FVL	18,0	7,1	17,6	7,7
PT G20210A	8,0	10,7	23,5	3,8
Múltiples	0	0	0	0
MTHFR C677T	46,0	64,3	58,8	42,3
MTHFR A1298C	48,0	32,1	47,1	46,2

Tabla 115: tipo de evento según los defectos trombofílicos clásicos.

La FVL se asocia con un porcentaje similar a la TVPEI y al grupo TEP-TVPEI.

La PT se relaciona con TEP-TVPEI seguido del TEP. El déficit de PC se inclina levemente al grupo de TEP-TVPEI, y es similar para el déficit de AT, aunque los resultados referentes al estudio plasmático son poco valorables por la escasez de datos obtenida.

En cuanto a la mutación vemos porcentaje superior para el TEP en la MTHFR C677T, contrariamente a lo observado en la variante A1298C donde es el evento menos frecuente.

Comparando nuestros resultados (Tabla 115) con el estudio de Grifoni *et al.* coinciden en la localización de los eventos observando relación entre el FVL con la TVPEI y la PT con TVPEI-TEP. En dicho estudio evaluaron la Hyc, aunque desconocemos si los resultados de dicha hiperhomocisteinemia eran de causa adquirida o hereditaria, los eventos presentados por dichos pacientes fueron del “grupo TVPEI”, en nuestro estudio tanto la Hyc adquirida y la MTHFR A1298C se encontraron en pacientes con TVPEI y la MTHFR C677T con TEP. En cuanto al estudio de la trombofilia plasmática en el estudio de Grifoni *et al.* se asoció a la TVPEI y en nuestro caso se asoció al TEP asociado o no a la TVPEI.

7.5. FACTORES DE RIESGO

7.5.1. FR Y GRUPO DE PACIENTES

Los FR en “nuestro grupo de Pacientes” según el orden decreciente de frecuencia han sido en primer lugar los traumatismos seguidos de la terapia con ACO/TSH, SAF, Embarazo/puerperio, Inmovilización, cáncer, cirugía, viaje y por último la EII (Tabla 106).

En el trabajo realizado en el HSCM evaluaron los siguientes FR: enfermedad maligna (cáncer), inmovilidad, inmovilización permanente, cirugía, traumatismos, ACO, Gestación y varices (parámetro no valorado en nuestro estudio) encontramos que los FR encontrados más frecuentes fueron la cirugía, la inmovilidad, los ACO, el cáncer, las varices y la inmovilización permanente. Consideramos interesante este trabajo al describir una población similar a nuestro estudio de otra CCAA española y con un tamaño muestral (n=104) similar al nuestro (n=121).

Hemos comparado nuestros resultados con Grifoni *et al.* en el que describen las prevalencias en sus 443 enfermos a estudio de diferentes FR que según su frecuencia son: cirugía, ACO, traumatismos, inmovilización y embarazo/puerperio (Tabla 106).

En un estudio sobre la incidencia de ETEV realizado en una población de Worcester durante 1999, se vio que las 6 variables clínicas más frecuentes asociadas con un aumento del riesgo de ETEV fueron en orden decreciente la Inmovilización (>48 horas en el mes previo), el Ingreso hospitalario en los tres meses previos, Cirugía previa (3 meses), Enfermedad maligna, Infección (parámetro evaluado en apartado 7.6), Hospitalización [(Kyrle, Minar *et al.* 2004) (Kahn 1998)]

FACTORES DE RIESGO	GRUPO ENFERMOS %			
	HCU	HSCM	Grifoni <i>et al.</i>	Worcester
Inmovilización	5	9.6	4.2	8
Embarazo/puerperio	7,4		0.9	¿?
Cirugía	4,1	16.3	17.6	6
Traumatismo	13,2	2.9	9	¿?
ACO/TSH	12,4	7.8	12.6	
Viaje	4,1	¿?	¿?	¿?
Cáncer	5	4.8	¿?	6
SAF	8,3		¿?	¿?
EII	1,7	¿?	¿?	¿?
Varices	¿?	3.8	¿?	¿?
Ingreso hospitalario hospitalización	¿?	¿?	¿?	7 4

Tabla 116: Prevalencia de FR en enfermos en diferentes estudios.

Como observamos en la comparación de porcentajes de los FR de los estudios realizados en nuestro medio en el HCU, el realizado en el HSCM y el de Grifoni *et. al* (Tabla 116), encontramos porcentajes superiores en el grupo de traumatismos, embarazos y ACO y porcentajes inferiores en intervenciones quirúrgicas e inmovilización (HSCM). Hemos encontrado porcentajes muy similares en nuestros resultados en enfermedades malignas con el estudio Altali *et al.* (HSCM) y en inmovilización con el estudio de Grifoni *et al.*

Esto se explicaría quizás porque la edad media de nuestros pacientes es de 38 años frente a la de los pacientes del HSCM que era de 60.49 y del estudio de Grifoni *et al.* de 57 años, al no ser esta un criterio en la selección de sus pacientes.

Comparado con el estudio de Worcester encontramos porcentajes inferiores en todos los FR analizados coincidiendo el número de neoplasias documentadas. En otros estudios se observa mayor predominio de este FR en los pacientes con ETEV seguido del embarazo y puerperio a pesar que la media de edad era de 55 años (Rojas and Cicero 2004).

▪ **Número de Factores de riesgo:**

El 52% presentó al menos un FR, cifra superior a la reflejada en el estudio de Grifoni *et al* (45.4%). En el estudio realizado también describen la presencia de más de un FR entre sus pacientes. Este parámetro corresponde al porcentaje de “ETEV provocadas” (Grupo FRI). Otros estudios estiman la presencia de FR

en el 50% de los pacientes con trombofilia (Bertina 2001), cifra que coincide en nuestro caso valorando las trombofilias realizadas en nuestro medio. Sin embargo, si valoramos solo las trombofilias del estudio básico (2.3.7.3) y los FR predisponentes encontramos sólo un 7.5% de los pacientes en los que la ETEV se ha presentado de forma idiopática.

Otros estudios poblacionales muestran que 56% de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico 3 o más FR. (Kahn 1998), (Bauer and Lip 2008). Estos FR son mismos que los valorados en el estudio de Worcester (apartado 7. 6).

Entre “nuestros pacientes” encontramos un 48% de pacientes sin FR, 42.1% con 1 FR, 8.3% con 2 FR y ningún paciente con más de 3. En el estudio Worcester, publican que un 36% de pacientes tenían entre 1-2 FR, un 53% tenían <2 y sólo un 11% no presentaba ningún FR. Esta inversión de porcentaje será debida probablemente a que los FR se incrementan con la edad [(Yusen, Hull *et al.* 2013) ,(Silverstein, Bauer *et al.* 2007)], ya que no se ha tenido en cuenta en dichos estudios como criterio de selección.

7.5.2. FACTORES DE RIESGO Y TIPO DE EVENTO

FR	TIPO DE EVENTO %			
	TVPEI	TEP	TEP-TVPEI	TVPi
Inmovilización	6,0	7,1	5,9	0,0
Embarazo/puerperio	2	3	4	0
Cirugía	6,0	28,6	17,6	7,7
Traumatismo	6,0	28,6	17,6	7,7
ACO/TSH	14,0	14,3	5,9	11,5
Cáncer	4,0	7,1	0,0	7,7
Viaje	2,0	7,1	11,8	0,0
SAF	16,0	3,6	0,0	3,8
EII	2,0	3,6	0,0	0,0

Tabla 117: Tipo de eventos frecuentes según FR.

Analizando nuestros datos (Tabla 117), encontramos que la cirugía y los traumatismos se asocian más a eventos del “grupo TEP” seguidos del “grupo TEP-TVPEI”, es decir a la EP. Sin embargo, observamos porcentajes muy similares en cuanto al tipo de eventos (TVPEI y grupo TEP) producidos en presencia de inmovilización. En cuanto al embarazo y puerperio e un porcentaje

discretamente superior en el grupo TEP-TVPEI seguido del grupo TEP, es decir a la EP aislado o asociado a TVP de EEII.

Nuestros resultados difieren del estudio de Grifoni *et al.* cuyos resultados asocian la cirugía, traumatismos, la inmovilización a la TVP de EII que a EP. Sin embargo, coincidimos en que el embarazo y puerperio hubo más eventos de EP.

Vemos un porcentaje de casos no despreciables de TVPi en relación con la terapia con ACO, causa de este tipo de eventos por su favorecimiento de los estados de hipercoagulabilidad [(Martinelli, Sacchi *et al.* 1998), (de Bruijn, Stam *et al.* 1998), (Kucher 2011)]

La EP es la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer (Rohrer, Cutler *et al.* 1996) y la tercera en los pacientes politraumatizados, en nuestros pacientes también fue la EP el evento de ETEV más frecuente en presencia de dichos FR (Geerts, Code *et al.* 1994).

7.6. PROCESOS ASOCIADOS Y GRUPO “ENFERMOS”

PROCESOS ASOCIADOS %	ESTUDIOS		
	HCU	Worcester	Parrilla <i>et al.</i>
Obesidad	12,4		13
Tabaquismo	18,2		25.1
DM	3,3		6.4
DLP	13,2		39.5
Infección	2,5	6	1.6

Tabla 118: Prevalencia de los PA en pacientes con ETEV.

Como observamos el proceso asociado más frecuente en nuestros pacientes (Tabla 118) fue el tabaquismo (18.2%) seguido de la DLP (13.2%), la obesidad (12.4%), DM (3.35) y por último la infección (2.5%)

En nuestro estudio encontramos más de un 10% de pacientes obesos, en otras series encontramos cifras superiores y con significación, este riesgo de ETEV en obesos parece aumentar con la edad, sobre todo en > 75 años aunque en otros trabajos, la ETEV en obesos se produjo a edades más tempranas [(Frederick and Anderson 2003), (Rojas and Cicero 2004), (Parrilla, Vargas *et al.* 2003)]. Nuestras cifras coinciden con la prevalencia en otros estudios como el del HSCM.

El porcentaje de tabaquismo en nuestro trabajo fue del 18.2%, según la guía PRETEMED, puede existir un mayor riesgo significativo en fumadores de >35 cig/día y en los casos no significativos, existe correlación directa entre la magnitud del RR y el número de cigarrillos consumidos, sobre todo cuando se combina con otros FR. Sin embargo, en dichos estudios no existen diferencias de riesgo entre los grupos de fumadores y no fumadores. El porcentaje de nuestros pacientes es inferior al encontrado en otros estudios [(López *et al*), (Vasallo, A)].

De acuerdo a algunos estudios y lo aportado guía PRETEMED los pacientes con DM tienen mayor riesgo de ETEV (Petrauskiene, Falk *et al.* 2005), aunque esto no es demostrado en otros estudios (Heit, Leibson *et al.* 2009). En nuestro estudio solo un 3% de los pacientes tenía dicho proceso, dicho porcentaje puede ser dado que la DM es un FR que aumenta con la edad (Gerontología 2012).

La DLP es una condición clínica con una prevalencia relativamente elevada en la población que se ha asociado a un incremento del riesgo trombótico, motivo por el cual fue considerado en nuestro estudio (guía PRETEMED). El porcentaje de individuos con DLP encontrados en nuestro grupo de Pacientes es inferior a los encontrados en otros estudios de nuestro país (Parrilla, Vargas *et al.* 2003) y (Paramo 2014). Hemos observado que los pacientes jóvenes desarrollan con más frecuencia eventos tipo EP, al contrario que los pacientes mayores que presentan más TVPEEII (Ray and Rosendaal 2001)

Aunque dichos procesos tienen mayor impacto en las ECV, que en la ETEV. La presencia de estos procesos patológicos asociados a otros FR de riesgo predisponentes (apartado 2.3.5) favorecerán la aparición de ETEV como ya hemos referenciado [(guía PRETEMED), (Parrilla, Vargas *et al.* 2003)

En nuestro estudio encontramos un porcentaje inferior de infecciones al encontrado en el estudio de Worcester.

7.7. RELACIÓN DE MUTACIONES CON POBLACIÓN A ESTUDIO Y TIPO DE EVENTO DE ETEV)

Hemos estudiado si existen diferencias significativas entre las distintas trombofilias realizadas en el HCU en el estudio genético: FVL, PTG20210A, HR2, MTC677T, MTA1298C, FXIIIV34L, BFP455G, PAI4G5G, ITB3, ECA, APOB y APOE) y plasmático (Déficit AT, RCPA, Déficit PC, Déficit PS y Déficit combinado PSPC) y los distintos grupos de la población a estudio (“Grupo control” y “Grupo Pacientes”).

De todas las mutaciones estudiadas hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la mutación FVL y el “grupo de Pacientes”. Esto coincide con lo demostrado por los diferentes estudios donde se reconoce el FVL como una mutación con implicación en la ETEV (Makris, Rosendaal *et al.* 1997).

No se pudo demostrar asociación del FVL con ningún subgrupo de los tipos de eventos al no disponer de datos suficientes en alguna de sus categorías para realizar el tratamiento estadístico. Sin embargo, dentro de la bibliografía consultada, encontramos datos que demuestran que la prevalencia del FVL es significativamente más elevada en el grupo de pacientes con TVPEI que en el “grupo Control”, mientras que no existen diferencias entre los subtipos de eventos de ETEV restantes (TVPEI-TEP y TEP) con el grupo control. Además los pacientes con TVP de EEII mostraron una mayor frecuencia estadísticamente significativa de presencia de mutación del FVL en comparación con los pacientes que habían presentado otros tipos de evento (TEP, TEP-TVPEI) (Grifoni, Marcucci *et al.* 2012). En dicho estudio no contemplaron el grupo TVPi.

A pesar de que no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de FVL y el grupo “tipo de evento”, probablemente por disponer de un tamaño poblacional pequeño en nuestro estudio, observamos mayor frecuencia de eventos del “Grupo TVPEI” (52%) en los portadores del FVL, lo que podría indicar una posible asociación entre el riesgo de tener una TVPEEII y el ser portador del FVL, resultados que coinciden con otros estudios (Gadelha, Roldan *et al.* 2010).

No hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el resto de los parámetros de trombofilia estudiados y los diferentes grupos “Grupo control” y “Grupo Pacientes”, salvo en la determinación de la RCPa positiva que se ha asociado al “grupo de Pacientes”, por lo que si podemos considerarlo con un FR de ETEV como lo demostrado en otros estudios (Dahlback 1995).

Tampoco hemos obtenido resultados concluyentes desde el punto de vista estadístico, probablemente por tamaño muestral insuficiente entre la asociación de las diferentes variantes de trombofilia definidas en nuestro estudio y el tipo de evento.

Mediante el kit “CVD Strip Assay® (ViennaLab)” hemos determinado diferentes variantes en el que se determinan diferentes variantes genéticas de trombofilia que se han relacionado con la ECV incluyendo variantes que se relacionan más con la ETEV (FVL, HR2, PT, MTHFR C677T, MTHFR 1298^a, FXIIV34L, BF455GA y genotipos del PAI) y otras con la aterosclerosis (ITGB3, APOB, APOE) (Lane and Grant 2000).

En nuestro estudio observamos según los resultados de la estadística descriptiva del estudio de las mutaciones del Kit realizado en nuestro centro: FVL, PTG20210A, HR2, MTHFR C677T, MTHA1298C, BFP455G. FXIIV34L y los distintos genotipos del PAI4G, del ITB3, de la ECA y la APOE, que los pacientes portadores de dichas variantes hereditarias presentaron un mayor número de individuos asintomáticos es decir del grupo “Control” que en ningún otro grupo de tipo de ETEV estudiado. A pesar de esto, observamos que todos los pacientes con dichas mutaciones presentaron con más frecuencia eventos del tipo TVPEI salvo el genotipo de la APO E “E3E4” que mostró más eventos en el grupo TEP. La APO no pudo ser estudiada al no existir ningún caso.

Algunos estudios encontrados en la literatura demuestran una asociación estadísticamente significativa de la PTG20210A al grupo de enfermos que presentaron TVPEI y TVPEI-TEP respecto a los controles, mientras que no detectaron diferencias entre el grupo de TEP con los controles. El grupo de TVPEI-TEP mostró una frecuencia de PT G20210A más elevada en comparación con el resto de grupos de tipo de evento de ETEV (Grifoni, Marcucci *et al.* 2012). En nuestro estudio observamos una prevalencia de eventos del tipo TVPEI y del Grupo TEP-TVPEI, lo que podría indicar una cierta asociación entre

la mutación de la PTG20210A y el riesgo de desarrollar una TVPEI en relación o no con la EP al igual que lo aportado por el estudio anterior. Esto coincide con otros estudios como el de Gadelha *et. al.*

En cuanto a los resultados de los parámetros determinados en el estudio de trombofilia plasmático tampoco hemos observado una relación estadísticamente significativa con el tipo de evento presentado por la baja prevalencia de dichas alteraciones en la población, salvo en la positividad de la RCPa ya comentada.

En el caso de nuestra población no se ha podido estudiar la influencia de la presencia de FVL y mutación de PTG20210A en un mismo individuo al no existir ningún caso en este grupo. En lo publicado por Grifoni *et al*, si se pudo establecer.

Hemos evaluado las mutaciones consideradas en nuestro estudio como significativas para evaluar su efecto sobre la presencia o ausencia de la enfermedad, es decir la probabilidad de que un individuo con la mutación de FVL o RCPa desarrolle un evento de ETEV. Se tuvo que eliminar del análisis la variable de RCPa por la escasez de datos. Como hallazgo de nuestro estudio concluimos que los pacientes con mutación de FVL incrementan en 11.581 veces el riesgo de enfermedad respecto a un paciente no mutado (OR: 11.581). No hemos evaluado el riesgo según la homocigosis o heterocigosis de la mutación. En la literatura encontramos que los pacientes homocigotos muestran un riesgo de ETEV de 50 a 100 veces más que los individuos no mutados y los pacientes heterocigotos de 7 veces más (Tobón 2007), otros autores observan un OR: 15-20 en heterocigotos y un OR: 40-80 en [(Middeldorp and Levi 2007), (Gonzalez Ordonez 2003)]. Es importante comentar que en nuestro estudio existe un 88% de individuos heterocigotos, por lo que podríamos decir que el riesgo estaría más relacionado a estos individuos, siendo nuestro OR superior al presentado por el grupo de Tobón e inferior a los datos referidos en los estudios [(Middeldorp and Levi 2007), (Gonzalez Ordonez 2003)]. Encontramos un OR superior a lo estimado en otros trabajos (OR: 6-8) [(Simioni, Prandoni *et al.* 1997), (Martínez, Valdez *et al.* 2005)].

Según la curva ROC de nuestro estudio se ha considerado el punto 0.6 como discriminante, es decir si la probabilidad estimada es mayor de dicha cifra

se considera al individuo como, la baja sensibilidad (13.2%) observada nos indica que el modelo no es bueno predictivamente para valorar el riesgo de enfermedad aunque es un modelo bueno para identificar a los individuos sanos por su elevada especificidad (98.7%).

7.8. RELACIÓN ENTRE MODO DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE EVENTO

En nuestro estudio no hemos encontrado asociación entre el modo de presentación y el tipo de evento. Grifoni *et al.* establecen la asociación ente ambos tipos de presentación de la ETEV “espontaneas” y “provocadas” y el desarrollo de un evento del grupo TVPEI. En nuestros datos encontramos que en ambos modos de presentación de la ETEV, los eventos más frecuentes fueron los del grupo TVPEI aunque sin significación estadística.

7.9. RELACIÓN ENTRE FR Y TIPO DE EVENTO

A pesar de que Todos los FR valorados en nuestro estudio se recogen en la literatura como claros FR para ETEV (Cervera, Piette *et al.* 2002), no hemos podido demostrar con los estudios realizados significación estadística para ninguno de los FR estudiados entre el “grupo de Pacientes” con el tipo de evento de ETEV desarrollado. Nuestros hallazgos, teniendo en cuenta el número limitado de pacientes, muestran una mayor frecuencia de eventos del “grupo TVPEI” en los pacientes con SAF, ACO/TSH, Inmovilización y cirugía, mientras que en los pacientes con traumatismos y embarazo o puerperio encontramos mayor número de EP asociada o no a TVP. Otros estudios como el de Grifoni *et al.* y el del HSCM tampoco demuestran asociación significativa entre ambos grupos (FR y tipo de evento).

7.10. SUBESTUDIO FVL Y HR2

Está claramente establecida la relación del FVL con el desarrollo de ETEV y su relación con otros FR trombofílicos como la RCPa y la PTG20210A [(Poort, Rosendaal *et al.* 1996), (Brown, Luddington *et al.* 1997), (Gonzalez Ordonez, Medina Rodriguez *et al.* 1999)].

El reconocimiento del haplotipo FV H1299R ha sido definido en diferentes estudios como posible FR de ETEV (Otrock, Taher *et al.* 2008) aunque en otros estudios su presencia aislada y la relación con la ETEV es controvertida (Castaman, Faioni *et al.* 2003). Sin embargo, este factor, para muchos autores débil, asociado al FVL en el mismo individuo, podría incrementar el riesgo de ETEV y la severidad en su presentación, al residir las alteraciones en distintos alelos (Bernardi, Faioni *et al.* 1997)

A pesar de ser un polimorfismo con una prevalencia variable hemos encontrado en nuestro estudio una prevalencia más elevada respecto a otros países europeos e incluso a otras CCAA españolas acercándose a las cifras de Suecia que es el país con la prevalencia más elevada (Zhao, Morser *et al.* 1998), (Marchetti, Pistorio *et al.* 2000, Franco, Fagundes *et al.* 2001). Siendo en sujetos sanos del 15%, cifra más elevada que la aportada por otros estudios (Gonzalez Ordonez 2003)

Por ello, hemos querido analizar la influencia del FVL y su haplotipo HR2 solos o asociados y el grupo de población a estudio. Hemos tenido que prescindir de la categoría HR2/FVL por la ausencia de datos, probablemente por su escasa prevalencia que en nuestro caso ha sido un 4.8% de la población general y un 7% en enfermos, a pesar de que es superior a la expuesta en otros estudios (Castaman, Faioni *et al.* 2003). No obstante, si hemos encontrado asociación entre las mutaciones FVL y HR2, analizadas de forma aislada y la población a estudio, estando relacionadas, según los porcentajes calculados, la mutación de FVL del grupo de pacientes y el HR2 con el grupo enfermos.

En nuestro estudio hemos analizado la relación de la presencia de FVL, HR2 aislados o combinados en el grupo de enfermos y el tipo de eventos sin encontrar una asociación estadísticamente significativa entre ellos quizás por un

tamaño muestral escaso. A pesar de ello los dos pacientes con ambas mutaciones presentaron una TVPEEII.

El riesgo de ETEV en los individuos con mutación del FVL se ve incrementado en presencia de FR en especial en el inicio de la terapia con ACO(Bernardi, Faioni *et al.* 1997). Hemos agrupado los FR en 4 categorías (apartado 6.3.2) sin encontrar asociación con las diferentes mutaciones estudiadas solas o combinadas. Después de las consideraciones anteriores, no hemos podido demostrar en nuestros pacientes una interacción tipo gen-ambiente (Price and Ridker 1997).

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Nuestra población a estudio ha presentado la ETEV con una edad media de 37.79 años, con predominio del sexo femenino y baja incidencia de antecedentes familiares (5.8%) de ETEV o trombofilia.
2. Todos los pacientes presentaron una o varias de las variantes genéticas estudiadas en el perfil realizado en nuestro medio y el 52% de los pacientes presentaron al menos un FR predisponente.
3. Las mutaciones de trombofilia más frecuentes en nuestra población después de las variantes de la MTHFR, son el FVL y la PTG2010A. La manifestación clínica más frecuente en estos pacientes fue la TVP de EEII.
4. La forma más frecuente de presentación ha sido la “ETEV provocada”, manifestada por la TVP de EEII.
5. Los FR predisponentes más frecuentes en nuestra población fueron los traumatismos seguidos de la terapia con ACO/THS, con clínica de EP asociada o no a TVP de EEII.
6. El proceso asociado más prevalente en nuestros pacientes fue el hábito tabáquico.
7. Encontramos significación estadística para la mutación del FVL, asociado o no a RPCa, en pacientes jóvenes con ETEV. El tipo de evento más frecuente fue la TVP de EEII.
8. La prevalencia del FVL y la PTG20210A en nuestra población apoyaría la realización de los estudios básicos de trombofilia genética, que incluyen estas dos variantes genéticas además de la trombofilia plasmática.
9. En aquellos pacientes jóvenes con ETEV en los que no se ha podido identificar ningún FR asociado (7.5%), se debe considerar la realización de nuevos estudios genéticos.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

Abenhaim, L., X. Kurz, L. Norgren and P. Coleridge Smith (1999). "The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an International Task Force." *Phlebology* 14(1): 1-126.

ACOG (2013). "Inherited thrombophilias in pregnancy." *Obstetrics and Gynecology* 138(122): 706-717.

Aito, S., A. Pieri, M. D'Andrea, F. Marcelli and E. Cominelli (2002). "Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients." *Spinal Cord* 40(6): 300-303.

Al-Mondhiry, H., S. B. Bilezikian and H. L. Nessel (1975). "Fibrinogen ""New York""--an abnormal fibrinogen associated with thromboembolism: functional evaluation." *Blood* 45(5): 607-619.

Alhenc-Gelas, M., V. Nicaud, S. Gandrille, P. van Dreden, J. Amiral, M. L. Aubry, J. N. Fiessinger, J. Emmerich and M. Aiach (1999). "The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis." *Thromb Haemost* 81(2): 193-197.

Almasy, L. and J. W. MacCluer (2002). "Association studies of vascular phenotypes: how and why?" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(7): 1055-1057.

Altali, K., A. Blazquez, F. Caimiri, M. Coll, R. Albadejo and R. Villanueva (2013). *Perfil de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa*. Madrid, Hospital San Carlos.

Ambrus, J. L., C. M. Ambrus, W. Dembinsky, D. Sykes, M. N. Kulaylat, R. Patel, S. Akhter and A. Islam (1999). "Thromboembolic disease susceptibility related to red cell membrane fluidity in patients with polycythemia vera and effect of phlebotomies." *J Med* 30(5-6): 299-304.

Amitrano, L., V. Brancaccio, M. A. Guardascione, M. Margaglione, L. Iannaccone, G. Dandrea, P. R. Ames, R. Marmo, S. Mosca and A. Balzano (2001). "High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis." *Am J Gastroenterol* 96(1): 146-149.

Anderson, F. A., Jr., H. B. Wheeler, R. J. Goldberg, D. W. Hosmer, N. A. Patwardhan, B. Jovanovic, A. Forcier and J. E. Dalen (1991). "A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study." *Arch Intern Med* 151(5): 933-938.

Anlauf, M., J. Bauersfeld, A. Raffel, C. A. Koch, T. Henopp, I. Alkatout, A. Schmitt, A. Weber, M. L. Kruse, S. Braunstein, K. Kaserer, M. Brauckhoff, H. Dralle, H. Moch, P. U. Heitz, P. Komminoth, W. T. Knoefel, A. Perren and G. Kloppel (2009). "Insulinomatosis: a multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia." *Am J Surg Pathol* 33(3): 339-346.

Ariens, R. A., T. S. Lai, J. W. Weisel, C. S. Greenberg and P. J. Grant (2002). "Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms." *Blood* 100(3): 743-754.

Arnaud, E., V. Barbalat, V. Nicaud, F. Cambien, A. Evans, C. Morrison, D. Arveiler, G. Luc, J. B. Ruidavets, J. Emmerich, J. N. Fiessinger and M. Aiach (2000). "Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(3): 892-898.

Arones, A. and E. Ballena (1999). "Dimero D en pacientes hospitalizados con alto riesgo de Trombosis Venosa Profunda y EP." *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 12(4).

- Arruda, V. R., J. M. Annichino-Bizzacchi, M. S. Goncalves and F. F. Costa (1997). "Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease." *Thromb Haemost* 78(6): 1430-1433.
- Astrup, T. (1958). "The haemostatic balance." *Thromb Diath Haemorrh* 2(3-4): 347-357.
- Attie-Castro, F. A., M. A. Zago, J. Lavinha, J. Elion, L. Rodriguez-Delfin, J. F. Guerreiro and R. F. Franco (2000). "Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism." *Thromb Haemost* 84(4): 601-603.
- Baglin, T., E. Gray, M. Greaves, B. J. Hunt, D. Keeling, S. Machin, I. Mackie, M. Makris, T. Nokes, D. Perry, R. C. Tait, I. Walker, H. Watson and H. British Committee for Standards in (2010). "Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia." *Br J Haematol* 149(2): 209-220.
- Baglin, T., R. Luddington, K. Brown and C. Baglin (2003). "Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study." *Lancet* 362(9383): 523-526.
- Baglin, T. P., K. White and A. Charles (1997). "Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients." *J Clin Pathol* 50(7): 609-610.
- Bagot, C. N. and R. Arya (2008). "Virchow and his triad: a question of attribution." *Br J Haematol* 143(2): 180-190.
- Balogh, I., G. Szoke, L. Karpati, U. Wartiovaara, E. Katona, I. Komaromi, G. Haramura, G. Pfliegler, H. Mikkola and L. Muszbek (2000). "Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia." *Blood* 96(7): 2479-2486.
- Ballard, R. B., M. B. Marques, P. Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory and Scientists (2012). "Pathology consultation on the laboratory evaluation of thrombophilia: when, how, and why." *Am J Clin Pathol* 137(4): 553-560.
- Bauer, K. and G. Lip. (2015). "Overview of the causes of venous thrombosis."
- Bauer, K. and G. Y. Lip (2008). Overview of the causes of venous thrombosis. Up to date.
- Bauer, K. A., A. W. Broekmans, R. M. Bertina, J. Conard, M. H. Horellou, M. M. Samama and R. D. Rosenberg (1988). "Hemostatic enzyme generation in the blood of patients with hereditary protein C deficiency." *Blood* 71(5): 1418-1426.
- Bayona, H., C. Martínez and A. Gómez (2010). "La coagulación normal. Un enfoque práctico para el neurólogo." *Acta Neurol Colomb* 26: 16-24.
- Behague, I., O. Poirier, V. Nicaud, A. Evans, D. Arveiler, G. Luc, J. P. Cambou, P. Y. Scarabin, L. Bara, F. Green and F. Cambien (1996). "Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde." *Circulation* 93(3): 440-449.
- Bernardi, E. and P. Prandoni (2000). "The post-thrombotic syndrome." *Curr Opin Pulm Med* 6(4): 335-342.
- Bernardi, F., E. M. Faioni, E. Castoldi, B. Lunghi, G. Castaman, E. Sacchi and P. M. Mannucci (1997). "A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype." *Blood* 90(4): 1552-1557.
- Bertina, R. M. (2001). "Genetic approach to thrombophilia." *Thromb Haemost* 86(1): 92-103.

- Bertina, R. M., B. P. Koeleman, T. Koster, F. R. Rosendaal, R. J. Dirven, H. de Ronde, P. A. van der Velden and P. H. Reitsma (1994). "Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C." *Nature* 369(6475): 64-67.
- Bertina, R. M., P. H. Reitsma, F. R. Rosendaal and J. P. Vandenbroucke (1995). "Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis." *Thromb Haemost* 74(1): 449-453.
- Bezemer, I. D. and F. R. Rosendaal (2007). "Predictive genetic variants for venous thrombosis: what's new?" *Semin Hematol* 44(2): 85-92.
- Bienfait, H. P., S. van Duinen and J. T. Tans (2003). "Latent cerebral venous and sinus thrombosis." *J Neurol* 250(4): 436-439.
- Biguzzi, E., G. Merati, P. C. Liaw, P. Bucciarelli, N. Oganessian, D. Qu, J. M. Gu, R. Fétiqueau, C. T. Esmon, P. M. Mannucci and E. M. Faioni (2001). "A 23bp insertion in the endothelial protein C receptor (EPCR) gene impairs EPCR function." *Thromb Haemost* 86(4): 945-948.
- Blangero, J., J. T. Williams and L. Almasy (2003). "Novel family-based approaches to genetic risk in thrombosis." *J Thromb Haemost* 1(7): 1391-1397.
- Blom, J. W., C. J. Doggen, S. Osanto and F. R. Rosendaal (2005). "Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis." *JAMA* 293(6): 715-722.
- Boursier, V. and P. Priollet (2002). "[Chronic venous insufficiency. Varicose veins]." *Rev Prat* 52(4): 443-449.
- Boushey, C. J., S. A. Beresford, G. S. Omenn and A. G. Motulsky (1995). "A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes." *JAMA* 274(13): 1049-1057.
- Brenner, B. (2000). "Inherited thrombophilia and fetal loss." *Curr Opin Hematol* 7(5): 290-295.
- Browd, S. R., B. T. Ragel, G. E. Davis, A. M. Scott, E. J. Skalabrin and W. T. Couldwell (2004). "Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery: a review of the literature." *Neurosurg Focus* 17(4): E1.
- Brown, K., R. Luddington, D. Williamson, P. Baker and T. Baglin (1997). "Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene." *Br J Haematol* 98(4): 907-909.
- Broze, G. J., Jr. (1992). "The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade." *Semin Hematol* 29(3): 159-169.
- Bu, G. (2009). "Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy." *Nat Rev Neurosci* 10(5): 333-344.
- Buchanan, G. S., G. M. Rodgers and D. Ware Branch (2003). "The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(3): 397-411.
- Burgaleta Alonso, C. and A. Alegre Amor (20015). *Fisiología general de la hemostasia. Manual del Médico Residente en Hematología y Hemoterapia*. SEHH. Madrid, MEDICOS. S.A: 186-187.
- Canavos, G. C. (1988). *Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos*, Mc GRAW-HILL.
- CAPTA (2009).

Carrillo, R., Y. Yudy and J. Carrillo (2007). "Modelo celular de la hemostasia y utilidad del Factor VII recombinante activa en la práctica clínica." *Acta Médica. Grupo Ángeles* 5: 27-33.

Castaman, G., E. M. Faioni, A. Tosetto and F. Bernardi (2003). "The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis." *Haematologica* 88(10): 1182-1189.

Castañeda, L., T. Carballo, M. Gómez, W. Torres, K. Cepero and O. Gonzalez Hernandez (2014). "Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia." *Revista Cubana de Medicina* 53(1).

Cattaneo, M., I. Martinelli and P. M. Mannucci (1996). "Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 335(13): 974-975; author reply 975-976.

Ceelie, H., R. M. Bertina, A. van Hylckama Vlieg, F. R. Rosendaal and H. L. Vos (2001). "Polymorphisms in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels." *Thromb Haemost* 85(6): 1066-1070.

Cervera, R., J. C. Piette, J. Font, M. A. Khamashta, Y. Shoenfeld, M. T. Camps, S. Jacobsen, G. Lakos, A. Tincani, I. Kontopoulou-Griva, M. Galeazzi, P. L. Meroni, R. H. Derksen, P. G. de Groot, E. Gromnica-Ihle, M. Baleva, M. Mosca, S. Bombardieri, F. Houssiau, J. C. Gris, I. Quere, E. Hachulla, C. Vasconcelos, B. Roch, A. Fernandez-Nebro, M. C. Boffa, G. R. Hughes, M. Ingelmo and G. Euro-Phospholipid Project (2002). "Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients." *Arthritis Rheum* 46(4): 1019-1027.

Cesarman-Maus, G. and K. A. Hajjar (2005). "Molecular mechanisms of fibrinolysis." *Br J Haematol* 129(3): 307-321.

Cochery-Nouvellon, E., E. Mercier, G. Lissalde-Lavigne, J. P. Daures, I. Quere, M. Dautat, P. Mares and J. C. Gris (2007). "Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy." *J Thromb Haemost* 5(4): 700-707.

College, A. P. (2002). *Diagnostic Issues in Trombofilia. Consensus Conference XXXVI, Arch Pathol Lab Med.* 126: 1277-1483

Collins, R., A. Scrimgeour, S. Yusuf and R. Peto (1988). "Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery." *N Engl J Med* 318(18): 1162-1173.

Comp, P. C. and C. T. Esmon (1984). "Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S." *N Engl J Med* 311(24): 1525-1528.

Comp, P. C., R. R. Nixon, M. R. Cooper and C. T. Esmon (1984). "Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis." *J Clin Invest* 74(6): 2082-2088.

Corral, J., J. A. Iniesta, R. Gonzalez-Conejero, M. Villalon, J. Rivera and V. Vicente (2000). "Factor XIII Val34Leu polymorphism in primary intracerebral haemorrhage." *Hematol J* 1(4): 269-273.

Coulam, C. B., D. Wallis, J. Weinstein, D. S. DasGupta and R. S. Jeyendran (2008). "Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis." *Am J Reprod Immunol* 60(5): 426-431.

Cushman, M., L. H. Kuller, R. Prentice, R. J. Rodabough, B. M. Psaty, R. S. Stafford, S. Sidney, F. R. Rosendaal and I. Women's Health Initiative (2004). "Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis." *JAMA* 292(13): 1573-1580.

- Chamouard, P., E. Pencreach, F. Maloisel, L. Grunebaum, J. F. Ardizzone, A. Meyer, M. P. Gaub, J. Goetz, R. Baumann, B. Uring-Lambert, S. Levy, P. Dufour, G. Hauptmann and P. Oudet (1999). "Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis." *Gastroenterology* 116(1): 144-148.
- Chan, W. P., C. K. Lee, Y. L. Kwong, C. K. Lam and R. Liang (1998). "A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese." *Blood* 91(4): 1135-1139.
- Chan, W. S., E. Rey, N. E. Kent, V. T. E. i. P. G. W. Group, W. S. Chan, N. E. Kent, E. Rey, T. Corbett, M. David, M. J. Douglas, P. S. Gibson, L. Magee, M. Rodger, R. E. Smith, O. Society of and C. Gynecologists of (2014). "Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy." *J Obstet Gynaecol Can* 36(6): 527-553.
- Dahlback, B. (1995). "Resistance to activate protein C, the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA-based assays, pros and cons." *Thromb Haemost* 73(5): 739-742.
- Dahlback, B., M. Carlsson and P. J. Svensson (1993). "Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(3): 1004-1008.
- Dawson, S. J., B. Wiman, A. Hamsten, F. Green, S. Humphries and A. M. Henney (1993). "The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells." *J Biol Chem* 268(15): 10739-10745.
- de Bruijn, S. F., J. Stam, M. M. Koopman and J. P. Vandenbroucke (1998). "Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group." *BMJ* 316(7131): 589-592.
- de Bruijn, S. F., J. Stam and J. P. Vandenbroucke (1998). "Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group." *Lancet* 351(9113): 1404.
- De Stefano, V., I. Casorelli, E. Rossi, B. Zappacosta and G. Leone (2000). "Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism." *Semin Thromb Hemost* 26(3): 305-311.
- De Stefano, V., I. Martinelli, P. M. Mannucci, K. Paciaroni, P. Chiusolo, I. Casorelli, E. Rossi and G. Leone (1999). "The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation." *N Engl J Med* 341(11): 801-806.
- De Stefano, V. and E. Rossi (2013). "Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups." *Thromb Haemost* 110(4): 697-705.
- Del Rio-Sola, M., J. Gonzalez-Fajardo, M. Martin-Pedrosa, V. Gutierrez and S. Carrera (1999). "Evaluación Clínica del DD en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa." *Angiología* 6: 251-258.
- den Heijer, M., T. Koster, H. J. Blom, G. M. Bos, E. Briet, P. H. Reitsma, J. P. Vandenbroucke and F. R. Rosendaal (1996). "Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 334(12): 759-762.
- Desmarais, S., P. de Moerloose, G. Reber, P. Minazio, A. Perrier and H. Bounameaux (1996). "Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism." *Lancet* 347(9012): 1374-1375.

- Dilley, A., H. Austin, W. C. Hooper, C. Lally, M. J. Ribeiro, N. K. Wenger, V. Silva, P. Rawlins and B. Evatt (1998). "Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population." *Am J Epidemiol* 147(1): 30-35.
- Dixon, W. J. (1992). *BMDP Statistical Software Manual*, University California Press.
- Douketis, J. D., C. Kearon, S. Bates, E. K. Duku and J. S. Ginsberg (1998). "Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism." *JAMA* 279(6): 458-462.
- Douma, R. A., G. le Gal, M. Sohne, M. Righini, P. W. Kamphuisen, A. Perrier, M. J. Kruip, H. Bounameaux, H. R. Buller and P. M. Roy (2010). "Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts." *BMJ* 340: c1475.
- Egeberg, O. (1965). "Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia." *Thromb Diath Haemorrh* 13: 516-530.
- Egeberg, O. (1967). "Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia." *Thromb Diath Haemorrh* 17(1-2): 176-187.
- Eichinger, S., E. Minar, M. Hirschl, C. Bialonczyk, M. Stain, C. Mannhalter, A. Stumpflen, B. Schneider, K. Lechner and P. A. Kyrle (1999). "The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene." *Thromb Haemost* 81(1): 14-17.
- Emmerich, J., M. Alhenc-Gelas, M. F. Aillaud, I. Juhan-Vague, B. Jude, J. M. Garcin, M. Dreyfus, P. de Moerloose, A. Le Querrec, P. Priollet, M. Berruyer, X. Vallantin, M. Wolf, M. Aiach and J. N. Fiessinger (1997). "Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506-->GLN factor V mutation." *Thromb Haemost* 77(4): 620-623.
- Emmerich, J., F. R. Rosendaal, M. Cattaneo, M. Margaglione, V. De Stefano, T. Cumming, V. Arruda, A. Hillarp and J. L. Reny (2001). "Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism." *Thromb Haemost* 86(3): 809-816.
- Eriksson, P., B. Kallin, F. M. van 't Hooft, P. Bavenholm and A. Hamsten (1995). "Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(6): 1851-1855.
- Eriksson, P., L. Nilsson, F. Karpe and A. Hamsten (1998). "Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(1): 20-26.
- Esmon, C. T. (2003). "The protein C pathway." *Chest* 124(3 Suppl): 26S-32S.
- Evers, E. J. and T. Wuppermann (1995). "[Ultrasound diagnosis in post-thrombotic syndrome. Comparative study with color duplex, cw-Doppler and B-image ultrasound]." *Ultraschall Med* 16(6): 259-263.
- Fay, W. P., N. Garg and M. Sunkar (2007). "Vascular functions of the plasminogen activation system." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(6): 1231-1237.
- Force, B. C. f. S. i. H. H. a. T. T. (2001). "Committee for Standards in Haematology." *Br J Haematol* 114: 512-528.
- Franco, R. F., M. G. Fagundes, J. C. Meijers, P. H. Reitsma, D. Lourenco, V. Morelli, F. H. Maffei, I. C. Ferrari, C. E. Piccinato, W. A. Silva, Jr. and M. A. Zago (2001). "Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis." *Haematologica* 86(5): 510-517.

- Franco, R. F., P. H. Reitsma, D. Lourenco, F. H. Maffei, V. Morelli, M. H. Tavella, A. G. Araujo, C. E. Piccinato and M. A. Zago (1999). "Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis." *Thromb Haemost* 81(5): 676-679.
- Franchini, M. (2014). "The utility of thrombophilia testing." *Clin Chem Lab Med* 52(4): 495-497.
- Frederick, A. and J. Anderson (2003). "Risk factors for venous thromboembolism." *Circulation* 107: 9-16.
- Fuster, V., L. Badimon, J. J. Badimon and J. H. Chesebro (1992). "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)." *N Engl J Med* 326(5): 242-250.
- Gabriel, F., M. Labios, O. Portoles, M. Guillen, D. Corella, F. Frances, M. Martinez, J. Gil and C. Saiz (2004). "Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis." *Thromb Haemost* 92(2): 328-336.
- Gadelha, T., C. Andre, A. A. Juca and M. Nucci (2005). "Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis." *Cerebrovasc Dis* 19(1): 49-52.
- Gadelha, T., V. Roldan, R. Lecumberri, J. Trujillo-Santos, R. del Campo, R. Poggio, M. Monreal and R. Investigators (2010). "Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry." *Thromb Res* 126(4): 283-286.
- Gallus, A. S. (2005). "Management options for thrombophilias." *Semin Thromb Hemost* 31(1): 118-126.
- Gallus, A. S. (2005). "Travel, venous thromboembolism, and thrombophilia." *Semin Thromb Hemost* 31(1): 90-96.
- Gambara, G., F. Anglani and A. D'Angelo (2000). "Association studies of genetic polymorphisms and complex disease." *Lancet* 355(9200): 308-311.
- Gandrille, S., D. Borgel, N. Sala, Y. Espinosa-Parrilla, R. Simmonds, S. Rezende, B. Lind, C. Mannhalter, I. Pabinger, P. H. Reitsma, C. Formstone, D. N. Cooper, H. Saito, K. Suzuki, F. Bernardi, M. Aiach, S. Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the, T. Standardization Committee of the International Society on and Haemostasis (2000). "Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update." *Thromb Haemost* 84(5): 918.
- Gargallo Maicas, C., J. A. Todoli Parra, B. Romera Barroso, L. Suarez Alvarez, E. Calabuig Munoz, E. Saro Perez, V. Bonora Tamarit and J. R. Calabuig Alborch (2005). "[Upper limb deep venous thrombosis. Risk factors, outcome, and postthrombotic syndrome]." *Rev Clin Esp* 205(1): 3-8.
- Geerts, W. H., K. I. Code, R. M. Jay, E. Chen and J. P. Szalai (1994). "A prospective study of venous thromboembolism after major trauma." *N Engl J Med* 331(24): 1601-1606.
- Gerontología, S. e. d. G. y. (2012). "Tratado para residentes." from <http://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>.
- Goldberg, R. J., M. Seneff, J. M. Gore, F. A. Anderson, Jr., H. L. Greene, H. B. Wheeler and J. E. Dalen (1987). "Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis." *Arch Intern Med* 147(2): 251-253.
- Goldhaber, S. Z. (1994). *Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Haemostasis and Thrombosis*. C. F. By AL Bloom, DP Thomas and EGD Tuddenham. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1327.

- Gomes, M. P. and S. R. Deitcher (2004). "Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review." *Arch Intern Med* 164(18): 1965-1976.
- Gomez Castro, S., F. Lozano Sanchez, I. Alberca Silva, M. López Sánchez and A. Gomez Alonso (2002). "Thrombophilia and deep vein thrombosis." *Mapfre Medicina* 13: 53-62.
- Gomez, K. and J. H. McVey (2006). "Tissue factor initiated blood coagulation." *Front Biosci* 11: 1349-1359.
- Gonzalez Ordonez, A. J. (2003). "Bases genéticas de la enfermedad tromboembólica venosa." *Química clínica* 22(5): 367-381.
- Gonzalez Ordonez, A. J., J. M. Fernandez Carreira, J. M. Medina Rodriguez, L. Martin Sanchez, R. Alvarez Diaz, M. V. Alvarez Martinez and E. Coto Garcia (2000). "Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene." *Blood Coagul Fibrinolysis* 11(5): 485-490.
- Gonzalez Ordonez, A. J., J. M. Medina Rodriguez, C. Fernandez Alvarez, J. Sánchez García, J. Fernandez Carreira and M. Alvarez (1999). "20210A mutation of the prothrombin and venous thromboembolism gene." *Sangre (Barc)* 44: 13-18.
- Gonzalez Ordonez, A. J., J. M. Medina Rodriguez, L. Martin, V. Alvarez and E. Coto (1999). "The O blood group protects against venous thromboembolism in individuals with the factor V Leiden but not the prothrombin (factor II G20210A) mutation." *Blood Coagul Fibrinolysis* 10(5): 303-307.
- Greaves, M. (2001). "Thrombophilia." *Clin Med* 1(6): 432-435.
- Griffin, J. H., H. Deguchi and J. A. Fernandez (2000). "Causes of thrombophilia yet to be discovered: a personal view." *Haemostasis* 30 Suppl 2: 26-33.
- Griffin, J. H., B. Evatt, T. S. Zimmerman, A. J. Kleiss and C. Wideman (1981). "Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease." *J Clin Invest* 68(5): 1370-1373.
- Griffin, J. H., M. J. Heeb, Y. Kojima, J. A. Fernandez, K. Kojima, T. M. Hackeng and J. S. Greengard (1995). "Activated protein C resistance: molecular mechanisms." *Thromb Haemost* 74(1): 444-448.
- Grifoni, E., R. Marcucci, G. Ciuti, C. Cenci, D. Poli, L. Mannini, A. A. Liotta, M. Miniati, R. Abbate and D. Prisco (2012). "The thrombophilic pattern of different clinical manifestations of venous thromboembolism: a survey of 443 cases of venous thromboembolism." *Semin Thromb Hemost* 38(2): 230-234.
- Grove, J. R. and W. C. Pevec (2000). "Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters." *J Vasc Interv Radiol* 11(7): 837-840.
- Haake, D. A. and S. A. Berkman (1989). "Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis." *Clin Orthop Relat Res*(242): 212-231.
- Haemostasis and B. C. f. S. i. H. Thrombosis Task Force (2001). "Investigation and management of heritable thrombophilia." *Br J Haematol* 114(3): 512-528.
- Hansson, P. O., H. Eriksson, L. Welin, K. Svardsudd and L. Wilhelmsen (1999). "Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". " *Arch Intern Med* 159(16): 1886-1890.
- Harenberg, J. (2000). "Risk assessment of venous thromboembolism in medical patients." *Semin Hematol* 37(3 Suppl 5): 3-6.
- Harrison, S. (2012). *Vascular Diseases of the Extremities. Principles of Internal Medicine.*

- Harvey, D. and G. M. Lowe (2004). "Factor V Leiden: association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues." *Br J Biomed Sci* 61(3): 157-164.
- Hasstedt, S. J., E. G. Bovill, P. W. Callas and G. L. Long (1998). "An unknown genetic defect increases venous thrombosis risk, through interaction with protein C deficiency." *Am J Hum Genet* 63(2): 569-576.
- Heijboer, H., D. P. Brandjes, H. R. Buller, A. Sturk and J. W. ten Cate (1990). "Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 323(22): 1512-1516.
- Heit, J. A., C. L. Leibson, A. A. Ashrani, T. M. Petterson, K. R. Bailey and L. J. Melton, 3rd (2009). "Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(9): 1399-1405.
- Heit, J. A., M. D. Silverstein, D. N. Mohr, T. M. Petterson, C. M. Lohse, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (2001). "The epidemiology of venous thromboembolism in the community." *Thromb Haemost* 86(1): 452-463.
- Heit, J. A., M. D. Silverstein, D. N. Mohr, T. M. Petterson, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (2000). "Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study." *Arch Intern Med* 160(6): 809-815.
- Hendler, M. F., S. S. Meschengieser, A. N. Blanco, M. F. Alberto, M. J. Salviu, L. Gennari and M. A. Lazzari (2004). "Primary upper-extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects." *Am J Hematol* 76(4): 330-337.
- Heron, E., O. Loziquez, M. Alhenc-Gelas, J. Emmerich and J. N. Fiessinger (2000). "Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis." *Arch Intern Med* 160(3): 382-386.
- Hoffman, M. (2003). "Remodeling the blood coagulation cascade." *J Thromb Thrombolysis* 16(1-2): 17-20.
- Homans, J. (1954). "Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting." *N Engl J Med* 250(4): 148-149.
- Hooper, W. C., C. Lally, H. Austin, J. Benson, A. Dilley, N. K. Wenger, C. Whitsett, P. Rawlins and B. L. Evatt (1999). "The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans." *Chest* 116(4): 880-886.
- Jandl, J. (1996). *Thrombotic disorders. Textbook of Haematology. Blood.* Boston, New York, Toronto, London, Little and Company: 1361-1414.
- Jick, H., D. Slone, B. Westerholm, W. H. Inman, M. P. Vessey, S. Shapiro, G. P. Lewis and J. Worcester (1969). "Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study." *Lancet* 1(7594): 539-542.
- Joffe, H. V. and S. Z. Goldhaber (2002). "Laboratory thrombophilias and venous thromboembolism." *Vasc Med* 7(2): 93-102.
- Juul, K., A. Tybjaerg-Hansen, P. Schnohr and B. G. Nordestgaard (2004). "Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population." *Ann Intern Med* 140(5): 330-337.
- Kahn, S. R. (1998). "The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs." *Arch Intern Med* 158(21): 2315-2323.
- Kahn, S. R. and J. S. Ginsberg (2002). "The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research." *Blood Rev* 16(3): 155-165.

- Kalafatis, M. and K. G. Mann (1995). "Factor V Leiden and thrombophilia." *N Engl J Med* 332(20): 1382-1383; author reply 1384.
- Kang, S. S., P. W. Wong, A. Susmano, J. Sora, M. Norusis and N. Ruggie (1991). "Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease." *Am J Hum Genet* 48(3): 536-545.
- Kearon, C. (2001). "Epidemiology of venous thromboembolism." *Semin Vasc Med* 1(1): 7-26.
- Kearon, C., E. A. Akl, A. J. Comerota, P. Prandoni, H. Bounameaux, S. Z. Goldhaber, M. E. Nelson, P. S. Wells, M. K. Gould, F. Dentali, M. Crowther, S. R. Kahn and P. American College of Chest (2012). "Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." *Chest* 141(2 Suppl): e419S-494S.
- Kearon, C., J. S. Ginsberg, J. Douketis, M. Crowther, P. Brill-Edwards, J. I. Weitz and J. Hirsh (2001). "Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing." *Ann Intern Med* 135(2): 108-111.
- Keenan, C., W. J. Livingstone, B. White, L. Mynett-Johnson, S. Cusack, M. Lawler and O. P. Smith (2000). "Prevalence of the prothrombin G20210A mutation in the Irish populations: use of a novel polymerase chain reaction approach." *Blood Coagul Fibrinolysis* 11(7): 669-672.
- Keightley, A. M., Y. M. Lam, J. N. Brady, C. L. Cameron and D. Lillicrap (1999). "Variation at the von Willebrand factor (vWF) gene locus is associated with plasma vWF:Ag levels: identification of three novel single nucleotide polymorphisms in the vWF gene promoter." *Blood* 93(12): 4277-4283.
- Knudson, M. M. and D. G. Ikossi (2004). "Venous thromboembolism after trauma." *Curr Opin Crit Care* 10(6): 539-548.
- Koster, T., A. D. Blann, E. Briet, J. P. Vandenbroucke and F. R. Rosendaal (1995). "Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis." *Lancet* 345(8943): 152-155.
- Koster, T., F. R. Rosendaal, E. Briet, F. J. van der Meer, L. P. Colly, P. H. Trienekens, S. R. Poort, P. H. Reitsma and J. P. Vandenbroucke (1995). "Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study)." *Blood* 85(10): 2756-2761.
- Koster, T., F. R. Rosendaal, H. de Ronde, E. Briet, J. P. Vandenbroucke and R. M. Bertina (1993). "Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study." *Lancet* 342(8886-8887): 1503-1506.
- Koster, T., F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, P. A. van der Velden, E. Briet and J. P. Vandenbroucke (1994). "Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS)." *Thromb Haemost* 71(6): 719-722.
- Kraaijenhagen, R. A., P. S. in't Anker, M. M. Koopman, P. H. Reitsma, M. H. Prins, A. van den Ende and H. R. Buller (2000). "High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 83(1): 5-9.
- Kucher, N. (2011). "Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities." *N Engl J Med* 364(9): 861-869.
- Kujovich, J. L. (2004). "Thrombophilia and pregnancy complications." *Am J Obstet Gynecol* 191(2): 412-424.

- Kumar, V., A. Abbas, N. Fausto, L. Robbins and R. Cotran (2009). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. E. Saunders. Philadelphia.
- Kyrle, P. A. and S. Eichinger (2005). "Deep vein thrombosis." *Lancet* 365(9465): 1163-1174.
- Kyrle, P. A., E. Minar, C. Bialonczyk, M. Hirschl, A. Weltermann and S. Eichinger (2004). "The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women." *N Engl J Med* 350(25): 2558-2563.
- Lane, D. A. and P. J. Grant (2000). "Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease." *Blood* 95(5): 1517-1532.
- Lane, D. A., P. M. Mannucci, K. A. Bauer, R. M. Bertina, N. P. Bochkov, V. Boulyjenkov, M. Chandy, B. Dahlback, E. K. Ginter, J. P. Miletich, F. R. Rosendaal and U. Seligsohn (1996). "Inherited thrombophilia: Part 1." *Thromb Haemost* 76(5): 651-662.
- Lane, D. A., P. M. Mannucci, K. A. Bauer, R. M. Bertina, N. P. Bochkov, V. Boulyjenkov, M. Chandy, B. Dahlback, E. K. Ginter, J. P. Miletich, F. R. Rosendaal and U. Seligsohn (1996). "Inherited thrombophilia: Part 2." *Thromb Haemost* 76(6): 824-834.
- Lane, D. A., R. J. Olds, M. Boisclair, V. Chowdhury, S. L. Thein, D. N. Cooper, M. Blajchman, D. Perry, J. Emmerich and M. Aiach (1993). "Antithrombin III mutation database: first update. For the Thrombin and its Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis." *Thromb Haemost* 70(2): 361-369.
- Lensing, A. W. and M. H. Prins (1999). "Recurrent deep vein thrombosis and two coagulation factor gene mutations: quo vadis?" *Thromb Haemost* 82(6): 1564-1566.
- Leroy-Matheron, C., J. Duchemin, M. Levent and M. Gouault-Heilmann (1999). "Genetic modulation of plasma protein S levels by two frequent dimorphisms in the PROS1 gene." *Thromb Haemost* 82(3): 1088-1092.
- Lopez-Sagaseta, J., R. Montes, C. Puy, N. Diez, K. Fukudome and J. Hermida (2007). "Binding of factor VIIa to the endothelial cell protein C receptor reduces its coagulant activity." *J Thromb Haemost* 5(9): 1817-1824.
- Lozano, F. (2003). "Actualización en trombosis venosa profunda que afecta a las extremidades inferiores: Diagnóstico." *Angiología* 55: 476-487.
- Lunghi, B., L. Iacoviello, D. Gemmati, M. G. Dilasio, E. Castoldi, M. Pinotti, G. Castaman, R. Redaelli, G. Mariani, G. Marchetti and F. Bernardi (1996). "Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma." *Thromb Haemost* 75(1): 45-48.
- Luzzatto, G. and A. I. Schafer (1990). "The prethrombotic state in cancer." *Semin Oncol* 17(2): 147-159.
- Macdonald, S., A. J. Watt, D. McNally, R. D. Edwards and J. G. Moss (2000). "Comparison of technical success and outcome of tunneled catheters inserted via the jugular and subclavian approaches." *J Vasc Interv Radiol* 11(2 Pt 1): 225-231.
- Mackman, N., R. E. Tilley and N. S. Key (2007). "Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(8): 1687-1693.
- Makris, M. (2000). "Hyperhomocysteinemia and thrombosis." *Clin Lab Haematol* 22(3): 133-143.
- Makris, M., F. E. Preston, N. J. Beauchamp, P. C. Cooper, M. E. Daly, K. K. Hampton, P. Bayliss, I. R. Peake and G. J. Miller (1997). "Co-inheritance of the 20210A allele of

the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia." *Thromb Haemost* 78(6): 1426-1429.

Makris, M., F. R. Rosendaal and F. E. Preston (1997). "Familial thrombophilia: genetic risk factors and management." *J Intern Med Suppl* 740: 9-15.

Malm, J., M. Laurell, I. M. Nilsson and B. Dahlback (1992). "Thromboembolic disease--critical evaluation of laboratory investigation." *Thromb Haemost* 68(1): 7-13.

Mansvelt, E. P., M. Laffan, J. H. McVey and E. G. Tuddenham (1998). "Analysis of the F8 gene in individuals with high plasma factor VIII: C levels and associated venous thrombosis." *Thromb Haemost* 80(4): 561-565.

Marco, P. and J. Reverte (2009). "Nuevos aspectos clínicos y biológicos de la fibrinolis." *Haematologica/Edición española* 94: 411-432

Marchetti, M., A. Pistorio and G. Barosi (2000). "Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden--cost-effectiveness analysis." *Thromb Haemost* 84(5): 752-757.

Marchiori, A., L. Mosenca, M. H. Prins and P. Prandoni (2007). "The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies." *Haematologica* 92(8): 1107-1114.

Margaglione, M., G. D'Andrea, D. Colaizzo, G. Cappucci, A. del Popolo, V. Brancaccio, A. Ciampa, E. Grandone and G. Di Minno (1999). "Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 82(6): 1583-1587.

Margetic, S. (2014). "Laboratory investigation of Thrombophilia." *J Med Biochem* 33: 28-46

Marti-Mestre, X., M. Cairols, A. Romera and C. Herranz (2005). "Diagnóstico en urgencias de la trombosis venosa de miembros inferiores: valor de os criterios clínicos unidos a dímero D." *angiología* 57(3): 219-224.

Martinelli, I., M. Cattaneo, D. Panzeri, E. Taioli and P. M. Mannucci (1997). "Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities." *Ann Intern Med* 126(9): 707-711.

Martinelli, I., P. M. Mannucci, V. De Stefano, E. Taioli, V. Rossi, F. Crosti, K. Paciaroni, G. Leone and E. M. Faioni (1998). "Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families." *Blood* 92(7): 2353-2358.

Martinelli, I., E. Sacchi, G. Landi, E. Taioli, F. Duca and P. M. Mannucci (1998). "High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives." *N Engl J Med* 338(25): 1793-1797.

Martínez-Murillo, C. and S. Quintana-González (2005). "Factores de riesgo para trombosis." *Revista de Hematología* 6(1).

Martínez, I., R. Valdez, C. Azambuja and N. Estrada (2005). "Trombofilia hereditaria. Prevalencia de mutaciones en el factor II, V y en la Metiltetrahidrofolato Reductasa en una población de donantes de sangre de Paraguay." *An. Fac. Cienc. Med (Asunción)* 38(4).

Martinez Murillo, C., S. Quintana González, F. Ambriz and P. Hernandez (2000). "El problema trombótico en México." *Rev. Hematolol* 1: 17-22.

- Mateo, J., A. Oliver, M. Borrell, N. Sala and J. Fontcuberta (1997). "Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study)." *Thromb Haemost* 77(3): 444-451.
- Mebust, W. K., H. L. Holtgrewe, A. T. Cockett and P. C. Peters (1989). "Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients." *J Urol* 141(2): 243-247.
- Medina, P., S. Navarro, J. Corral, E. Zorio, V. Roldan, A. Estelles, A. Santamaria, F. Marin, J. Rueda, R. M. Bertina, F. Espana and R. T. Groups (2008). "Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of myocardial infarction." *Haematologica* 93(9): 1358-1363.
- Meyer, G., J. Emmerich, D. Helley, E. Arnaud, V. Nicaud, M. Alhenc-Gelas, M. Aiach, A. Fischer, H. Sors and J. N. Fiessinger (2001). "Factors V Leiden and II 20210A in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis." *Am J Med* 110(1): 12-15.
- Middeldorp, S. (2011). "Is thrombophilia testing useful?" *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 150-155.
- Middeldorp, S. and M. Levi (2007). "Thrombophilia: an update." *Semin Thromb Hemost* 33(6): 563-572.
- Miletich, J. P., S. M. Prescott, R. White, P. W. Majerus and E. G. Bovill (1993). "Inherited predisposition to thrombosis." *Cell* 72(4): 477-480.
- Monroe, D. M., M. Hoffman and H. R. Roberts (1996). "Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets." *Blood Coagul Fibrinolysis* 7(4): 459-464.
- Muller, F. and T. Renne (2008). "Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation system." *Curr Opin Hematol* 15(5): 516-521.
- Murphy, S. (1997). "Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD)." *Thromb Haemost* 78(1): 622-626.
- Mustafa, S., P. D. Stein, K. C. Patel, T. R. Otten, R. Holmes and A. Silbergleit (2003). "Upper extremity deep venous thrombosis." *Chest* 123(6): 1953-1956.
- Naess, I. A., S. C. Christiansen, P. Romundstad, S. C. Cannegieter, F. R. Rosendaal and J. Hammerstrom (2007). "Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study." *J Thromb Haemost* 5(4): 692-699.
- Napal Lecumberri, J. J., C. Sedano Balbas, J. Canal Villanueva and J. L. Hernandez Hernandez (2013). "Thrombophilia and vascular risk factors in retinal vein occlusion." *Rev Clin Esp (Barc)* 213(5): 229-234.
- Nesheim, M. and L. Bajzar (2005). "The discovery of TAFI." *J Thromb Haemost* 3(10): 2139-2146.
- NICE (2012). *Venous thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing*. Clinical guideline 144. London, National Institute for Health and Clinical Excellence. 203-214.
- Nieto, J. A. and M. D. Ruiz-Ribo (2008). "[Pulmonary thromboembolism. Light and shadows]." *Rev Esp Cardiol* 61(3): 229-232.
- Nordstrom, M., B. Lindblad, D. Bergqvist and T. Kjellstrom (1992). "A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population." *J Intern Med* 232(2): 155-160.

O'Donnell, J., E. G. Tuddenham, R. Manning, G. Kemball-Cook, D. Johnson and M. Laffan (1997). "High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction." *Thromb Haemost* 77(5): 825-828.

Oger, E. (2000). "Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale." *Thromb Haemost* 83(5): 657-660.

Ohlin, A. K. and R. A. Marlar (1999). "Thrombomodulin gene defects in families with thromboembolic disease--a report on four families." *Thromb Haemost* 81(3): 338-344.

Olin, J. W., R. A. Graor, P. O'Hara and J. R. Young (1993). "The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection." *J Vasc Surg* 18(6): 1037-1041.

Ordonez, A. J., J. M. Carreira, C. R. Alvarez, J. M. Rodriguez, M. V. Alvarez and E. Coto (2000). "Comparison of the risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the presence of factor V Leiden or prothrombin G20210A." *Thromb Haemost* 83(2): 352-354.

Otrock, Z. K., A. T. Taher, W. A. Shamseddeen, G. Zaatari, A. Bazarbachi and R. A. Mahfouz (2008). "Factor V HR2 haplotype: a risk factor for venous thromboembolism in individuals with absence of Factor V Leiden." *Ann Hematol* 87(12): 1013-1016.

Paramo, J. (2014). "Trombosis venosa y arterial semejanzas " *Med Clin (Barc)*.

Paramo, J. A. and R. Lecumberri (2009). "[Venous thromboembolism: an urgent call for action]." *Med Clin (Barc)* 133(14): 547-551.

Parrilla, F., D. Vargas, D. Cardenas, S. Martinez and M. Diaz (2003). "Prevencion desde atencionprimeraia de la trombosis venosa profunda." *Medicina de familia* 4(3): 177-183

Peña Sanchez-de-Rivera, D. (1998). *Modelos lineales y series temporales. Estadística, Modelos y Métodos Alianza editorial.* 2.

Pereira, J. (2008). "La fisiopatología de la hemostasia. Algunos aspectos sobre la vida y muerte de las plaquetas en la circulación." *Boletín Escuela de Medicina UC. Pontificia Universidad Católica de Chile* 33: 5-19.

Pérez-Requejo, J. (1993). "Concepto actual del sistema de la coagulación sanguínea." *Sangre* 38(2): 5-19.

Petrauskiene, V., M. Falk, I. Waernbaum, M. Norberg and J. W. Eriksson (2005). "The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes." *Diabetologia* 48(5): 1017-1021.

Petri, M. (2000). "Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome." *J Autoimmun* 15(2): 145-151.

Philipp, C. S., A. Dilley, P. Saidi, B. Evatt, H. Austin, J. Zawadsky, D. Harwood, D. Ellingsen, E. Barnhart, D. J. Phillips and W. C. Hooper (1998). "Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty." *Thromb Haemost* 80(6): 869-873.

Piazza, G. and S. Z. Goldhaber (2006). "Venous Thromboembolism Guidebook: fifth edition." *Crit Pathw Cardiol* 5(4): 211-227.

Pierre-Paul, D., L. Mureebe, V. Gahtan and M. D. Kerstein (2004). "Role of race and sex in diagnosis and one-year follow up of deep venous thrombosis." *Surg Technol Int* 13: 215-218.

- Poikolainen, E. and H. Hendolin (1983). "Effects of lumbar epidural analgesia and general anaesthesia on flow velocity in the femoral vein and postoperative deep vein thrombosis." *Acta Chir Scand* 149(4): 361-364.
- Poort, S. R., F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma and R. M. Bertina (1996). "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* 88(10): 3698-3703.
- Prandoni, P., A. W. Lensing, A. Cogo, S. Cuppini, S. Villalta, M. Carta, A. M. Cattelan, P. Polistena, E. Bernardi and M. H. Prins (1996). "The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 125(1): 1-7.
- Price, D. T. and P. M. Ridker (1997). "Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective." *Ann Intern Med* 127(10): 895-903.
- Priollet, P. (1994). "[Essential varicose veins and chronic venous insufficiency]." *Rev Prat* 44(6): 739-744.
- Quintana González, S. and C. Martínez Murillo (2008). "Modelo Celular de la coagulación." *Rev Hemo Trombo* 2: 59-65.
- Rahimtoola, A. and J. D. Bergin (2005). "Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management." *Curr Probl Cardiol* 30(2): 61-114.
- Ray, J. G. and F. R. Rosendaal (2001). "The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism." *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2(4): 165-170.
- Rees, D. C., M. Cox and J. B. Clegg (1995). "World distribution of factor V Leiden." *Lancet* 346(8983): 1133-1134.
- Reitsma, P. H., F. Bernardi, R. G. Doig, S. Gandrille, J. S. Greengard, H. Ireland, M. Krawczak, B. Lind, G. L. Long, S. R. Poort and et al. (1995). "Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH." *Thromb Haemost* 73(5): 876-889.
- Reuner, K. H., E. Jenetzky, A. Aleu, F. Litfin, P. Mellado, M. Kloss, E. Juttler, A. J. Grau, H. Rickmann, H. Patscheke and C. Lichy (2008). "Factor XII C46T gene polymorphism and the risk of cerebral venous thrombosis." *Neurology* 70(2): 129-132.
- Rijken, D. C. and H. R. Lijnen (2009). "New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system." *J Thromb Haemost* 7(1): 4-13.
- Rocha, E., C. Panizo and R. Lecumberri (2000). "[Treatment of venous thromboembolism]." *Med Clin (Barc)* 115(6): 224-235.
- Rodger, M. A., S. R. Kahn, P. S. Wells, D. A. Anderson, I. Chagnon, G. Le Gal, S. Solymoss, M. Crowther, A. Perrier, R. White, L. Vickars, T. Ramsay, M. T. Betancourt and M. J. Kovacs (2008). "Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy." *CMAJ* 179(5): 417-426.
- Rohrer, M. J., B. S. Cutler, E. MacDougall, J. B. Herrmann, F. A. Anderson, Jr. and H. B. Wheeler (1996). "A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children." *J Vasc Surg* 24(1): 46-49; discussion 50.
- Rojas, G. and A. Cicero (2004). "Trombosis venosa profunda. Quince años de experiencia: factores de riesgo, trombofílicos y marcadores tumorales." *Revista Mexicana de Angiología* 32(4): 108-118.
- Rosendaal, F. R., C. J. Doggen, A. Zivelin, V. R. Arruda, M. Aiach, D. S. Siscovick, A. Hillarp, H. H. Watzke, F. Bernardi, A. M. Cumming, F. E. Preston and P. H. Reitsma

- (1998). "Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant." *Thromb Haemost* 79(4): 706-708.
- Rosendaal, F. R., T. Koster, J. P. Vandenbroucke and P. H. Reitsma (1995). "High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)." *Blood* 85(6): 1504-1508.
- Rosendo, A., D. Fernandez and R. Lucio (1995). *Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. Síndrome postrombótico*. E. Med. Barcelona. 1: 5-8.
- Rosovsky, R. P. and D. J. Kuter (2005). "Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management." *Hematol Oncol Clin North Am* 19(1): 183-202, vii.
- Rumley, A., J. R. Emberson, S. G. Wannamethee, L. Lennon, P. H. Whincup and G. D. Lowe (2006). "Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years." *J Thromb Haemost* 4(5): 982-987.
- Salomon, O., D. M. Steinberg, A. Zivelin, S. Gitel, R. Dardik, N. Rosenberg, S. Berliner, A. Inbal, A. Many, A. Lubetsky, D. Varon, U. Martinowitz and U. Seligsohn (1999). "Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(3): 511-518.
- Salzman, E. W., J. Ploetz, M. Bettmann, J. Skillman and L. Klein (1980). "Intraoperative external pneumatic calf compression to afford long-term prophylaxis against deep vein thrombosis in urological patients." *Surgery* 87(3): 239-242.
- Samonakis, D. N., I. E. Koutroubakis, A. Sfiridaki, N. Malliaraki, P. Antoniou, J. Romanos and E. A. Kouroumalis (2004). "Hypercoagulable states in patients with hepatocellular carcinoma." *Dig Dis Sci* 49(5): 854-858.
- Santamaria, A., A. Martinez-Rubio, J. Mateo, I. Tirado, J. M. Soria and J. Fontcuberta (2004). "Homozygosity of the T allele of the 46 C-->T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for acute coronary artery disease in the Spanish population." *Haematologica* 89(7): 878-879.
- Schafer, A. I. (1984). "Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders." *Blood* 64(1): 1-12.
- Seligsohn, U. and A. Lubetsky (2001). "Genetic susceptibility to venous thrombosis." *N Engl J Med* 344(16): 1222-1231.
- Shi, W., S. A. Krilis, B. H. Chong, S. Gordon and C. N. Chesterman (1990). "Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population." *Aust N Z J Med* 20(3): 231-236.
- Siegel, S. (1990). *Estadística no paramétrica*, Trillas.
- Silver, D. and A. Vouyouka (2000). "The caput medusae of hypercoagulability." *J Vasc Surg* 31(2): 396-405.
- Silverstein, R. L., K. A. Bauer, M. Cushman, C. T. Esmon, W. B. Ershler and R. P. Tracy (2007). "Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers." *Blood* 110(9): 3097-3101.
- Simioni, P., P. Prandoni, A. W. Lensing, A. Scudeller, C. Sardella, M. H. Prins, S. Villalta, F. Dazzi and A. Girolami (1997). "The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden)." *N Engl J Med* 336(6): 399-403.

- Simioni, P., A. Scudeller, P. Radossi, S. Gavasso, B. Girolami, D. Tormene and A. Girolami (1996). "'Pseudo homozygous" activated protein C resistance due to double heterozygous factor V defects (factor V Leiden mutation and type I quantitative factor V defect) associated with thrombosis: report of two cases belonging to two unrelated kindreds." *Thromb Haemost* 75(3): 422-426.
- Soria, J. M. (2009). "El componente genético de las alteraciones de la coagulación y de la trombosis." *Rev. Esp. Cardiol Suplemento* 2009: 958B-965B.
- Soria, J. M., L. Almasy, J. C. Souto, D. Bacq, A. Buil, A. Faure, E. Martinez-Marchan, J. Mateo, M. Borrell, W. Stone, M. Lathrop, J. Fontcuberta and J. Blangero (2002). "A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease." *Am J Hum Genet* 70(3): 567-574.
- Souto, J. C. (1997). "Trombofilia: enfermedad poligénica." *Rev Iberoam Trp, b Je, pstaso* 10: 114-132.
- Souto, J. C., L. Almasy, M. Borrell, M. Gari, E. Martinez, J. Mateo, W. H. Stone, J. Blangero and J. Fontcuberta (2000). "Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families." *Circulation* 101(13): 1546-1551.
- Souto, J. C., I. Coll, D. Llobet, E. del Rio, A. Oliver, J. Mateo, M. Borrell and J. Fontcuberta (1998). "The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population." *Thromb Haemost* 80(3): 366-369.
- Spek, C. A., T. Koster, F. R. Rosendaal, R. M. Bertina and P. H. Reitsma (1995). "Genotypic variation in the promoter region of the protein C gene is associated with plasma protein C levels and thrombotic risk." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15(2): 214-218.
- Spronk, H. M., J. W. Govers-Riemslog and H. ten Cate (2003). "The blood coagulation system as a molecular machine." *Bioessays* 25(12): 1220-1228.
- Srur, E., R. Vargas, F. Salas, J. Parra, V. Bianchi, a. mEZZANO, B. Muñoz, M. Vasques and A. Pacheco (2004). "Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos." *rev med Chile* 132: 1466-1473.
- Stegnar, M., P. Uhrin, P. Peternel, A. Mavri, B. Salobir-Pajnic, J. Stare and B. R. Binder (1998). "The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 79(5): 975-979.
- Stein, P. D., A. Beemath, F. Matta, J. G. Weg, R. D. Yusen, C. A. Hales, R. D. Hull, K. V. Leeper, Jr., H. D. Sostman, V. F. Tapson, J. D. Buckley, A. Gottschalk, L. R. Goodman, T. W. Wakefield and P. K. Woodard (2007). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II." *Am J Med* 120(10): 871-879.
- Stein, P. D., R. D. Hull, K. C. Patel, R. E. Olson, W. A. Ghali, A. K. Alshab and F. A. Meyers (2003). "Venous thromboembolic disease: comparison of the diagnostic process in men and women." *Arch Intern Med* 163(14): 1689-1694.
- Stel, H. V., K. S. Sakariassen, P. G. de Groot, J. A. van Mourik and J. J. Sixma (1985). "Von Willebrand factor in the vessel wall mediates platelet adherence." *Blood* 65(1): 85-90.
- Stringer, M. D., C. A. Steadman, A. R. Hedges, E. M. Thomas, T. R. Morley and V. V. Kakkar (1989). "Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients." *J Bone Joint Surg Br* 71(3): 492-497.

- Sue-Ling, H. M., D. Johnston, M. J. McMahon, P. R. Philips and J. A. Davies (1986). "Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery." *Lancet* 1(8491): 1173-1176.
- Tait, R. C., I. D. Walker, P. H. Reitsma, S. I. Islam, F. McCall, S. R. Poort, J. A. Conkie and R. M. Bertina (1995). "Prevalence of protein C deficiency in the healthy population." *Thromb Haemost* 73(1): 87-93.
- Thorsen, L. I., F. Brosstad, N. O. Solum and H. Stormorken (1986). "Increased binding to ADP-stimulated platelets and aggregation effect of the dysfibrinogen Oslo I as compared with normal fibrinogen." *Scand J Haematol* 36(2): 203-210.
- Tirado, I., J. M. Soria, J. Mateo, A. Oliver, J. C. Souto, A. Santamaria, R. Felices, M. Borrell and J. Fontcuberta (2004). "Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis." *Thromb Haemost* 91(5): 899-904.
- Tobón, L. I. (2007). "Trombofilias, aproximación al diagnóstico y al tratamiento." *Revista Colombiana de Cirugía Vascul* 7(3): 11-18.
- Torbicki, A., A. Perrier, S. Konstantinides, G. Agnelli, N. Galie, P. Pruszczyk, F. Bengel, A. J. Brady, D. Ferreira, U. Janssens, W. Klepetko, E. Mayer, M. Remy-Jardin, J. P. Bassand and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2008). "Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* 29(18): 2276-2315.
- Tripodi, A. and P. M. Mannucci (2001). "Laboratory investigation of thrombophilia." *Clin Chem* 47(9): 1597-1606.
- Tsai, A. W., M. Cushman, W. D. Rosamond, S. R. Heckbert, J. F. Polak and A. R. Folsom (2002). "Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology." *Arch Intern Med* 162(10): 1182-1189.
- Turkstra, F., R. Karemaker, P. M. Kuijjer, M. H. Prins and H. R. Buller (1999). "Is the prevalence of the factor V Leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different?" *Thromb Haemost* 81(3): 345-348.
- Udry, S., F. M. Aranda, J. O. Latino and G. F. de Larranaga (2014). "Paternal factor V Leiden and recurrent pregnancy loss: a new concept behind fetal genetics? Reply." *J Thromb Haemost* 12(10): 1759-1760.
- Uresandi, F., M. Monreal, F. Garcia-Bragado, P. Domenech, R. Lecumberri, P. Escribano, J. L. Zamorano, S. Jimenez, P. Ruiz-Artacho, F. Lozano, A. Romera, D. Jimenez, R. S. National Consensus on Diagnosis, T. Treatment of Patients With Pulmonary, S. Bellmunt, J. Cuenca, A. Fernandez, F. Fernandez, V. Ibanez, F. Lozano, J. R. March, A. Romera, L. Almenar, A. Castro, P. Escribano, M. Lazaro, J. Luis Zamorano, J. R. Alonso, J. Ramon Casal, J. Miguel Franco, S. Jimenez, M. Merlo, R. Perales, P. Pina, P. Ruiz-Artacho, C. Suero, R. Barba, C. Fernandez-Capitan, F. Garcia-Bragado, V. Gomez, M. Monreal, J. A. Nieto, A. Riera-Mestre, C. Suarez, J. Trujillo-Santos, F. Conget, L. Jara, D. Jimenez, J. L. Lobo, J. de Miguel, D. Nauffal, M. Oribe, R. Otero, F. Uresandi, P. Domenech, J. R. Gonzalez-Porrás, R. Lecumberri, P. Llamas, E. Mingot, E. Pina, J. Rodriguez-Martorell, P. Spanish Society of, S. Thoracic, M. Society Espanola Internal, T. Spanish Society of, Haemostasis, C. Spanish Society of, A. Spanish Society of Medicine, Emergency, A. Spanish Society of and V. Surgery (2013). "National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Espanola Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish

- Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV)." Arch Bronconeumol 49(12): 534-547.
- van Aken, B. E., M. den Heijer, G. M. Bos, S. J. van Deventer and P. H. Reitsma (2000). "Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation." *Thromb Haemost* 83(4): 536-539.
- van der Velden, P. A., T. Krommenhoek-Van Es, C. F. Allaart, R. M. Bertina and P. H. Reitsma (1991). "A frequent thrombomodulin amino acid dimorphism is not associated with thrombophilia." *Thromb Haemost* 65(5): 511-513.
- Vandenbroucke, J. P., F. M. Helmerhorst, K. W. Bloemenkamp and F. R. Rosendaal (1997). "Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis." *Lancet* 349(9053): 731; author reply 732-733.
- Varma, S., A. Sharma, P. Malhotra, S. Kumari, S. Jain and N. Varma (2008). "Thrombotic complications of polycythemia vera." *Hematology* 13(6): 319-323.
- Ventura, P., M. Cobelli, M. Marietta, R. Panini, M. C. Rosa and G. Salvioli (2004). "Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis." *Cerebrovasc Dis* 17(2-3): 153-159.
- Villa-Estebanez, R. and O. Veiras del Río (2009). "Los principales problemas de salud. Trombosis venosa profunda." *AMF* 5(1): 11-20.
- Vlot, A. J., E. P. Mauser-Bunschoten, A. G. Zarkova, E. Haan, C. L. Kruitwagen, J. J. Sixma and H. M. van den Berg (2000). "The half-life of infused factor VIII is shorter in hemophiliac patients with blood group O than in those with blood group A." *Thromb Haemost* 83(1): 65-69.
- von Depka, M., U. Nowak-Gottl, R. Eisert, C. Dieterich, M. Barthels, I. Scharrer, A. Ganser and S. Ehrenforth (2000). "Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism." *Blood* 96(10): 3364-3368.
- Wada, Y. and S. T. Lord (1994). "A correlation between thrombotic disease and a specific fibrinogen abnormality (A alpha 554 Arg-->Cys) in two unrelated kindred, Dusart and Chapel Hill III." *Blood* 84(11): 3709-3714.
- Walsh, J. J., J. Bonnar and F. W. Wright (1974). "A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-plebography and lung scanning." *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 81(4): 311-316.
- Weingarden, S. I. (1992). "Deep venous thrombosis in spinal cord injury. Overview of the problem." *Chest* 102(6 Suppl): 636S-639S.
- Weinmann, E. E. and E. W. Salzman (1996). "Trombosis venosa profunda." *Rev Cubana Med* 35(2).
- Weiss, H. (1982). "Platelet pathophysiology and antiplatelet drug therapy. A." New York, Alan R. Liss: 59.
- Wells, P. S., A. W. Lensing, B. L. Davidson, M. H. Prins and J. Hirsh (1995). "Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis." *Ann Intern Med* 122(1): 47-53.
- White, R. H., H. Zhou and P. S. Romano (2003). "Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures." *Thromb Haemost* 90(3): 446-455.
- WHO, W. H. O. (2007). WHO Research Into Global Hazards of Travel (WRIGHT) Project final report of phase I. Geneve, WHO Document Production Services.

- Williamson, D., K. Brown, R. Luddington, C. Baglin and T. Baglin (1998). "Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C." *Blood* 91(4): 1140-1144.
- Wu, O., L. Robertson, S. Twaddle, G. D. Lowe, P. Clark, M. Greaves, I. D. Walker, P. Langhorne, I. Brenkel, L. Regan and I. Greer (2006). "Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study." *Health Technol Assess* 10(11): 1-110.
- Yu, S., B. Sher, B. Kudryk and C. M. Redman (1984). "Fibrinogen precursors. Order of assembly of fibrinogen chains." *J Biol Chem* 259(16): 10574-10581.
- Yusen, R. D., R. D. Hull, S. M. Schellong, V. F. Tapson, M. Monreal, M. M. Samama, M. Chen, B. Deslandes and A. G. Turpie (2013). "Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial." *Thromb Haemost* 110(6): 1152-1163.
- Zanon, E., G. Saggiorato, R. Ramon, A. Girolami, A. Pagnan and P. Prandoni (2004). "Anti-prothrombin antibodies as a potential risk factor of recurrent venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 91(2): 255-258.
- Zhao, L., J. Morser, L. Bajzar, M. Nesheim and M. Nagashima (1998). "Identification and characterization of two thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor isoforms." *Thromb Haemost* 80(6): 949-955.
- Zivelin, A., J. H. Griffin, X. Xu, I. Pabinger, M. Samama, J. Conard, B. Brenner, A. Eldor and U. Seligsohn (1997). "A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis." *Blood* 89(2): 397-402.
- Zoller, B., P. Garcia de Frutos and B. Dahlback (1995). "Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease." *Blood* 85(12): 3524-3531.
- Zoller, B., P. Garcia de Frutos and B. Dahlback (1998). "A common 4G allele in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as a risk factor for pulmonary embolism and arterial thrombosis in hereditary protein S deficiency." *Thromb Haemost* 79(4): 802-807.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. ANEXO I

NIVELES DE EVIDENCIA		
Grado	Calidad de Evidencia	Significado
A	Alta	Existe confianza en que el efecto verdadero esté próximo al efecto estimado
B	Moderada	Es probable que el efecto verdadero esté próximo al estimado, pero es posible que sea diferente
C	Baja	El efecto verdadero puede ser significativamente diferente al estimado
D	Muy baja	El efecto estimado es muy incierto y, con frecuencia, será erróneo
GRADOS DE RECOMENDACIÓN		
Grado	Expresión	Significado
Nivel 1	Se recomienda	La mayoría de los pacientes deberían recibir la acción recomendada
Nivel 2	Se sugiere	Muchos pacientes deberían recibir la acción recomendada, aunque un porcentaje significativo puede ser objeto de una aproximación distinta
Sin grado	Esta expresión se utiliza, en general, para recomendaciones basadas en el sentido común y sobre temas en los que la aplicación de la evidencia no es adecuada	
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation		

Niveles de evidencia y grados de recomendación.

10.2. ANEXO II

Nivel 1	Uno o más estudios prospectivos correctamente diseñados o dos o más estudios retrospectivos correctamente diseñados
Nivel 2	Estudios retrospectivos o estudios múltiples con consenso establecido
Nivel 3	Estudios aislados y/o consenso de expertos

Criterios empleados para el nivel de evidencia asignado

11. ÍNDICE DE TABLAS

11. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1:** Aspectos más relevantes de los factores de la coagulación.
- Tabla 2:** factores de riesgo asociados a ETEV.
- Tabla 3:** Factores de riesgo transitorios y permanentes.
- Tabla 4:** Cálculo del riesgo de ETEV en procesos médicos e indicaciones de trombopprofilaxis.
- Tabla 5:** Causas de ETEV.
- Tabla 6:** Estudio de trombofilia.
- Tabla 7:** Población estudio "Grupo".
- Tabla 8:** Sexo y "Grupo".
- Tabla 9:** Edad y "Grupo".
- Tabla 10:** Tipo de evento y "Grupo".
- Tabla 11:** Antecedentes familiares y "Grupo Pacientes".
- Tabla 12:** Modo de presentación y "Grupo Pacientes".
- Tabla 13:** modo de presentación y "Tipo de evento".
- Tabla 14:** DD y "Grupo de Pacientes".
- Tabla 15:** Hyc y "Grupo de Pacientes"
- Tabla 16:** AL y "Grupo de Pacientes"
- Tabla 17:** FVL y "Grupo".
- Tabla 18:** PT G20210A y "Grupo".
- Tabla 19:** HR2 y "Grupo".
- Tabla 20:** MTHFR C677T y "Grupo".
- Tabla 21:** MTHFR A1298C y "Grupo".
- Tabla 22:** FXIIIIV34L y "Grupo".
- Tabla 23:** BFB455G>A y "Grupo".
- Tabla 24:** Genotipo PAI y "Grupo"
- Tabla 25:** ITB3 y "Grupo".
- Tabla 26:** ECA y "Grupo".
- Tabla 27:** APO y "Grupo".
- Tabla 28:** APOE y "Grupo"
- Tabla 29:** Déficit AT y "Grupo"
- Tabla 30:** RPCa y "Grupo".
- Tabla 31:** Déficit PC y "Grupo"
- Tabla 32:** Déficit PS y "Grupo"
- Tabla 33:** Déficit PCPS y "Grupo"
- Tabla 34:** Factores de riesgo y "Grupo de Pacientes"
- Tabla 35:** N° de FR en "Grupo de Pacientes".

Tabla 36: Procesos asociados y “Grupo de Pacientes”.

Tabla 37: Prevalencia de procesos asociados y “Grupo de Pacientes”.

Tabla 38: Relación de FVL y “Grupo”.

Tabla 39: Relación de PTG20210A y “Grupo”.

Tabla 40: Relación de HR2 y “Grupo”.

Tabla 41: Relación de MTHFR C677T y “Grupo”.

Tabla 42: Relación de MTHFR A1298C y “Grupo”.

Tabla 43: Relación de FXIIIIV34L y “Grupo”.

Tabla 44: Relación de BFP455G>A y “Grupo”.

Tabla 45: Relación de PAI4G5G y “Grupo”.

Tabla 46: Relación de ITB3 y “Grupo”.

Tabla 47: Relación de ECA y “Grupo”.

Tabla 48: Relación APO B y “Grupo”.

Tabla 49: Relación APO E y “Grupo”.

Tabla 50: Relación APO E agrupada y “Grupo”.

Tabla 51: Relación Déficit AT y “Grupo”.

Tabla 52: Relación RCPa y “Grupo”.

Tabla 53: Relación Déficit PC y “Grupo”.

Tabla 51: Relación Déficit PS y “Grupo”.

Tabla 55: Relación Déficit PCPS y “Grupo”.

Tabla 56: Relación FVL y “Tipo de evento”.

Tabla 57: Relación FVL agrupada y “Tipo de evento”.

Tabla 58: Relación PTG20210A y “Tipo de evento”.

Tabla 59: Relación PTG20210A agrupada y “Tipo de evento”.

Tabla 60: Relación HR2 y “Tipo de evento”.

Tabla 61: Relación HR2 agrupada y “Tipo de evento”.

Tabla 62: Relación MTHFR C677T y “Tipo de evento”.

Tabla 63: Relación MTHFR A1298C agrupada y “Tipo de evento”.

Tabla 64: Relación BFP455G>A y “Tipo de evento”.

Tabla 65: Relación PAI4G5G y “Tipo de evento”.

Tabla 66: Relación ITB3 y “Tipo de evento”.

Tabla 67: Relación ECA y “Tipo de evento”.

Tabla 68: Relación APOB y “Tipo de evento”.

Tabla 69: Relación APOE y “Tipo de evento”.

Tabla 70: Relación APOE agrupada y “Tipo de evento”.

Tabla 71: Relación Déficit AT y “Tipo de evento”

Tablas 72: Relación RCPa y “Tipo de evento”

- Tabla 73:** Relación Déficit PC y “Tipo de evento”
- Tabla 74:** Relación Déficit PS y “Tipo de evento”
- Tabla 75:** Relación Déficit PCPS y “Tipo de evento”
- Tabla 76:** Relación entre modo de presentación y “Tipo de evento”.
- Tabla 77:** Relación Inmovilización y “Tipo de evento”.
- Tabla 78:** Relación Inmovilización agrupada y “Tipo de evento”.
- Tabla 79:** Relación embarazo y puerperio y “Tipo de evento”.
- Tabla 80:** Relación embarazo y puerperio agrupada y “Tipo de evento”.
- Tabla 81:** Relación cirugía y “Tipo de evento”.
- Tabla 82:** Relación cirugía agrupada y “Tipo de evento”.
- Tabla 83:** Relación traumatismo y “Tipo de evento”.
- Tabla 84:** Relación traumatismo agrupado y “Tipo de evento”.
- Tabla 85:** Relación ACO/TSH y “Tipo de evento”.
- Tabla 86:** Relación ACO/TSH agrupado y “Tipo de evento”.
- Tabla 87:** Relación viaje y “Tipo de evento”.
- Tabla 88:** Relación viaje agrupado y “Tipo de evento”.
- Tabla 89:** Relación cáncer y “Tipo de evento”.
- Tabla 90:** Relación cáncer agrupado y “Tipo de evento”.
- Tabla 91:** Relación SAF y “Tipo de evento”.
- Tabla 92:** Relación SAF agrupado y “Tipo de evento”.
- Tabla 93:** Relación EII y “Tipo de evento”.
- Tabla 94:** Relación EII agrupada y “Tipo de evento”.
- Tabla 95:** Influencia del FVL en la ETEV.
- Tabla 96:** Significación estadística del FVL.
- Tabla 97:** Sensibilidad y Especificidad FVL.
- Tabla 98:** Prevalencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.
- Tabla 99:** Presencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.
- Tabla 100:** Relación Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Grupo”.
- Tabla 101:** Prevalencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Evento”.
- Tabla 102:** Presencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “Evento”.
- Tabla 103:** Prevalencia Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “modo de presentación”.
- Tabla 104:** Presencia de Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “modo de presentación”.
- Tabla 105:** Relación Mutaciones (HR2, FVL, HR2-FVL) y “modo de presentación”.
- Tabla 106:** Relación FVL y ACO/TSH
- Tabla 107:** Relación FVL y FR no médicos.
- Tabla 108:** Relación FVL y FR médicos.

Tabla 109: Relación FVL y embarazo y puerperio.

Tabla 110: Relación HR2 y ACO/TSH

Tabla 111: Relación HR2 y FR no médicos.

Tabla 112: Relación HR2 y FR médicos.

Tabla 113: Relación HR2 y embarazo y puerperio.

Tabla 104: Comparación de prevalencias de HCU con la población general.

Tabla 105: tipo de evento según los defectos trombofílicos clásicos.

Tabla 106. Prevalencia de FR en enfermos en diferentes estudios.

Tabla 107: Tipo de eventos más frecuentes según FR.

Tabla 108: Prevalencia de los PA en pacientes con ETEV.

12. ÍNDICE DE FIGURAS

12. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos reguladores de la Hemostasia.

Figura 2: Esquema global de la Hemostasia.

Figura 3: Estructura de los vasos sanguíneos.

Figura 4: Modelo celular de la coagulación.

Figura 5: Proceso de la Hemostasia.

Figura 6: Patogenia de la trombosis. "Triada de Virchow".

Figura 7: Causas de trombosis genéticas y adquiridas.

Figura 8: CVD-StripAssay® (ViennaLab)".

Figura 9: Población estudio "Grupo".

Figura 10: Sexo y "Grupo".

Figura 11: Edad y "Grupo control"

Figura 12: Edad y "Grupo"

Figura 13: Tipo de evento y "Grupo".

Figura 14: Tipo de evento y "Grupo".

Figura 15: Antecedentes familiares y "Grupo de Pacientes".

Figura 16: Modo de presentación y "Grupo Pacientes".

Figura 17: DD y "Grupo de Pacientes".

Figura 18: Hyc y "Grupo de Pacientes"

Figura 19: AL y "Grupo de Pacientes".

Figura 20: FVL y "Grupo control".

Figura 21: FVL y "Grupo de Pacientes".

Figura 22: PT G20210A y "Grupo control".

Figura 23: PT G20210A y "Grupo de Pacientes".

Figura 24: HR2 y "Grupo control".

Figura 25: HR2 y "Grupo de Pacientes".

Figura 26: MTHFR C677T y "Grupo control".

Figura 27: MTHFR C677T y "Grupo de Pacientes".

Figura 28: MTHFR A1298C y "Grupo control".

Figura 29: MTHFR A1298C y "Grupo de Pacientes".

Figura 30: FXIIIIV34L y "Grupo control".

Figura 31: FXIIIIV34L y "Grupo de Pacientes".

Figura 32: BFB455G>A y "Grupo control".

Figura 33: BFB455G>A y "Grupo de Pacientes".

Figura 34: Genotipo PAI y "Grupo control"

Figura 35: Genotipo PAI y "Grupo de Pacientes"

- Figura 36:** ITB3 y “Grupo control”.
- Figura 37:** ITB3 y “Grupo de Pacientes”.
- Figura 38:** ECA y “Grupo control”.
- Figura 39.** ECA y “Grupo de Pacientes”.
- Figura 40.** APOE y "Grupo control"
- Figura 41:** APOE y "Grupo de Pacientes"
- Figura 42:** Déficit AT y "Grupo de Pacientes"
- Figura 43:** RPCa y "Grupo de Pacientes"
- Figura 44:** Déficit PS y "Grupo control"
- Figura 45:** Déficit PS y "Grupo de Pacientes"
- Figura 46:** Frecuencia de FR en “grupo de Pacientes”
- Figura 47:** Procesos asociados y “Grupo de Pacientes”
- Figura 48:** Frecuencia de PA en “Grupo de Pacientes”.
- Figura 49:** Curva ROC FVL.
- Figura 50:** Relación FVL y FR no médicos.
- Figura 51:** Relación FVL y FR médicos.
- Figura 52:** Relación HR2 y FR no médicos.
- Figura 53:** Relación HR2 y FR médicos.

13. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

13. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AAF:** Anticuerpos Antifosfolípidos.
- ACO:** Anticonceptivos orales.
- ACA:** Anticuerpos Anticardiolipina.
- ACV:** Accidentes Cerebro Vascular.
- AF:** Antecedentes familiares.
- AHA:** American Heart Association.
- AIT:** Accidente Isquémico Transitorio.
- AL:** Anticoagulante Lúpico.
- AT:** Antitrombina III.
- AVK:** Anti Vitamina K.
- β2GPI:** β2-Glicoproteína I
- Ca²⁺** Calcio citoplasmático.
- CD:** Cluster of differentiation.
- CI:** Cardiopatía isquémica.
- CID:** Coagulación Intravascular Diseminada
- CIE:** Clasificación Internacional de enfermedades.
- CIR:** Crecimiento intrauterino retardado.
- CVC:** Catéter venoso central.
- D:** Delección.
- DD:** Dímero D.
- DLP:** Dislipemia.
- DM:** Diabetes Mellitus.
- E:** Especificidad.
- EC:** Estudio de Coagulación.
- ECG:** Electrocardiograma.
- ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- ED:** Eco Doppler.
- EEII:** Extremidades Inferiores.
- EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- EP:** Embolismo Pulmonar.
- EPCR:** Receptor Específico de la PC.
- ETEV:** Enfermedad Tromboembólica Venosa.
- FGF:** Factor de crecimiento de los fibroblastos.
- FL:** Fosfolípidos.
- FR:** Factores de riesgo.
- FRI:** Grupo de ETEV provocada.
- FT:** Factor Tisular.
- FvW:** Factor de Von Willebrand.
- FVL:** Factor V Leiden.
- GAIT:** Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia.
- GP:** Glicoproteína.
- HCU:** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- HMWK:** Quininógeno de alto peso molecular.
- HPN:** Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
- HSCM:** Hospital San Carlos. Madrid.
- HTA:** Hipertensión Arterial.
- Hyc:** Homocisteína plasmática.
- I:** Inserción
- IAM:** Infarto Agudo de Miocardio.
- IC:** Insuficiencia Cardiaca
- IMC:** Índice de Masa Corporal.
- IVC:** Insuficiencia Venosa Crónica.
- ISTH:** Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis.
- MTHFR:** Metil Tetrahidrofolato Reductasa.
- n:** número de sujetos

NMPc: Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAF: Factor activador de las plaquetas.

PAI-1: Inhibidor del activador del Plasminógeno.

PAR 4: Protease activated receptor.

PC: Proteína C.

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa.

PDF: Productos de degradación de la Fibrina.

PDGF: Factor de crecimiento de las plaquetas.

PG: Prostaglandina.

PGI2: Prostaciclina.

PK: Precalicroína.

PIVKA: Protein Induced by VK Absence.

PS: Proteína S.

PT: Protrombina.

RA: Riesgo ajustado.

RPCa: Resistencia a la Proteína C Activada.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

S: Sensibilidad.

SAF: Síndrome antifosfolípido.

SHH: Servicio de Hematología y Hemoterapia.

SMPc: Síndrome Mieloproliferativo Crónico.

SPT: Síndrome Postrombótico.

T: Trombina.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activado por T.

TAO: Tratamiento Anticoagulante Oral.

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta.

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TM: Trombomodulina.

TP: Tiempo de Protrombina.

t-PA: activador tisular del Plasminógeno.

TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado.

TT: Tiempo de Trombina.

TVC: Trombosis Venosa Cerebral.

TVPi: Trombosis Venosa Profunda de localización infrecuente o inusual.

TVP: Trombosis Venosa Profunda.

TVPEEII: Trombosis Venosa Profunda de Extremidades Inferiores.

TVPEESS: Trombosis Venosa Profunda de Extremidades Superiores.

TVR: Trombosis Venosa Recurrente

TX: Tromboxano.

u-PA: Activador tipo Urocinasa.

VD: Ventrículo derecho.

VM: Vida Media

VPN: Valor predictivo Negativo.

VK: Vitamina K.

VKD: Vitamina K dependiente.