

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

DISLIPEMIA Y OBESIDAD EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

Aránzazu García Raso

Julio 2013

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
SANITARIA
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ



PILAR LLAMAS SILLERO, doctora en Medicina y Cirugía, profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia de la Fundación Jiménez Díaz,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada: «**DISLIPEMIA Y OBESIDAD EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES TROMBÓTICAS**» ha sido realizada bajo mi dirección por **Aránzazu García Raso**, licenciada en Bioquímica, y reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad, metodología y desarrollo científicos suficientes para su presentación y defensa en el Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, para optar al grado de Doctor.

Fdo: Dra. M^a Pilar Llamas Sillero
Madrid 10 de Junio de 2013

ÍNDICE DE TABLAS.....	i
-----------------------	---

ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
------------------------	-----

ABREVIATURAS.....	iv
-------------------	----

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	2
1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN NATURAL.....	4
1.2.1 Manifestaciones clínicas.....	4
1.2.1.1 Trombosis venosa profunda.....	4
1.2.1.2 Tromboembolismo pulmonar	4
1.2.1.3 Trombosis superficial	5
1.2.1.4 Trombosis de localización inusual.....	5
1.2.2 Evolución natural.....	5
1.3 FISIOPATOLOGÍA	7
1.3.1 Daño endotelial	8
1.3.1 Éstasis venoso	10
1.3.2 Estados de hipercoagulabilidad.....	12
1.3.3 Inflamación.....	14
2. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO	15
2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE	15
2.1.1 Edad.....	16
2.1.2 Sexo	19
2.1.3 Etnia/Raza	20
2.1.4 Antecedentes familiares de trombosis.....	21
2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES	21
2.2.1 Neoplasia	21
2.2.2 Trombosis arterial	23
2.2.3 Infección aguda.....	23
2.2.4 EPOC	24
2.2.5 SAF.....	25
2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	25
2.3.1 Obesidad.....	25
2.3.2 Hipertensión arterial	25
2.3.3 Dislipemia.....	26
2.3.4 Diabetes Mellitus.....	26
2.3.5 Tabaco	27
2.4 FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS.....	27
2.4.1 Embarazo o puerperio	27
2.4.2 Inmovilización	29
2.4.3 Viajes de larga duración	29
2.4.4 Traumatismo y cirugía.....	30
2.4.5 Tratamiento hormonal.....	31
2.5 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS	32
2.5.1 Factor V Leiden.....	33
2.5.2 Mutación G20210A en el gen de la protrombina	35
2.5.3 Deficiencia de anticoagulantes naturales.....	36
2.5.3.1 Proteína C	37
2.5.3.2 Proteína S.....	37
2.5.3.3 Antitrombina.....	38
2.5.4 Otras alteraciones trombofílicas.....	38
2.5.4.1 Mutación -46C/T en el gen del Factor XII.....	39
2.5.4.2 Grupo ABO.....	39
2.5.4.3 Mutación en el gen de la syntaxina	40

3. DISLIPEMIA	41
3.1 EPIDEMIOLOGÍA	42
3.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS.....	44
3.2.1 Colesterol	45
3.2.1.1 Colesterol HDL.....	45
3.2.1.2 Colesterol LDL.....	45
3.2.2 Triglicéridos	45
3.2.3 Apolipoproteínas	46
3.2.3.1 Apo AI	47
3.2.3.2 Apo B.....	47
3.3 EFECTO PATOGENICO EN LA ETEV	48
4. OBESIDAD	49
4.1 EPIDEMIOLOGÍA	50
4.2 COMPOSICIÓN CORPORAL.....	51
4.3 EFECTO PATOGENICO EN LA ETEV	52
5. COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS A LA ETEV.....	54
5.1 RECURRENCIA.....	54
5.2 SÍNDROME POSTROMBÓTICO	56

PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS	59
2. OBJETIVOS	61

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
1.1 POBLACIÓN A ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	63
1.1.1 Pacientes con ETEV	63
1.1.2 Grupo control.....	64
1.1.3 Tamaño muestral	64
2. VARIABLES ANALIZADAS	65
2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO.....	65
2.1.1 Edad.....	65
2.1.2 Trombofilia hereditaria	65
2.1.3 Antecedentes familiares trombosis	65
2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES	65
2.2.1 Neoplasia	65
2.2.2 Enfermedad cardiovascular.....	66
2.2.3 Infección aguda.....	66
2.2.4 EPOC	66
2.2.5 Infección VIH.....	66
2.2.6 SAF.....	66
2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	66
2.3.1 Hipertensión arterial	66
2.3.2 Dislipemia.....	67
2.3.3 Diabetes Mellitus.....	67
2.3.4 Obesidad	67
2.3.5 Tabaco	67
2.4 FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS.....	67
2.4.1 Inmovilización	67
2.4.2 Traumatismo o cirugía	67
2.4.3 Embarazo o puerperio:	67
2.4.4 ACO o THS	67
2.4.5 Viaje de larga duración	67
2.4.6 Otros.....	67
3. MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	68
4. EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO.....	68

5. ESTUDIO DE MUTACIONES PROTROMBÓTICAS	69
5.1 FACTOR V LEIDEN.....	70
5.2 MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA	73
6. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS	74
6.1 NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS	75
6.1.1 Colesterol total	75
6.1.2 Colesterol HDL	76
6.1.3 Colesterol LDL	76
6.1.4 Triglicéridos	77
6.2 NIVELES DE APOLIPOPROTEÍNAS	78
7. VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD	78
7.1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	78
7.2 COMPOSICIÓN CORPORAL.....	79
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	80

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	82
2. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO	82
2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO.....	82
2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES	83
2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	89
2.3.1 Diferencias entre hombres y mujeres	85
2.3.2 Estudio por subgrupos de edad.....	85
2.4 FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS	85
2.4.1 Diferencias entre hombres y mujeres.....	87
2.4.2 Estudio en subgrupos de edad	87
2.5 FACTORES DE RIESGO Y LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS	87
2.5.1 Enfermedades concomitantes	87
2.5.2 Factores de riesgo cardiovascular	88
2.5.3 Factores de riesgo trombótico ambientales o adquiridos	89
3. ANÁLISIS DE MUTACIONES PROTROMBÓTICAS	91
3.1 FACTOR V LEIDEN.....	91
3.1.1 Distribución según la localización de la trombosis	91
3.2 MUTACIÓN PT20210A EN EL GEN DE LA PROTROMBINA	92
3.2.1 Distribución según la localización de la trombosis.....	92
3.3 FACTOR V LEIDEN Y MUTACIÓN PT20210A DE LA PROTROMBINA.....	93
4. NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS	93
4.1 COLESTEROL	94
4.1.1 Relación con el tipo de trombosis.....	94
4.1.1.1 Colesterol total.....	94
4.1.1.2 Colesterol unido a HDL	95
4.1.1.3 Colesterol unido a LDL	95
4.2 TRIGLICÉRIDOS	95
4.2.1 Relación con el tipo de trombosis.....	96
4.3 DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES	96
4.4 APOLIPOPROTEÍNAS	97
5. ANÁLISIS DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD	97
5.1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	97
5.1.1 Diferencias entre hombres y mujeres.....	98
5.2 PORCENTAJE DE MASA GRASA	99
5.2.1 Diferencias entre hombres y mujeres.....	100
6. RIESGO DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS	100
6.1 RECURRENCIA.....	101
6.1.1 Asociación con los factores de riesgo trombótico	102
6.1.2 Asociación con las alteraciones del perfil lipídico.....	102
6.1.3 Niveles de apolipoproteínas.....	103

6.1.4	Obesidad.....	105
6.2	SÍNDROME POSTROMBÓTICO.....	105
6.2.1	Asociación con los factores de riesgo trombótico.....	106
6.2.2	Asociación con las alteraciones del perfil lipídico.....	106
6.2.3	Niveles de apolipoproteínas.....	107
6.2.4	Obesidad.....	107

DISCUSIÓN

1.	CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO.....	111
2.	ENFERMEDADES CONCOMITANTES.....	112
3.	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	113
4.	FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS.....	116
5.	MUTACIONES PROTROMBÓTICAS.....	117
6.	DISLIPEMIA.....	119
6.1	PERFIL LIPÍDICO.....	119
6.1.1	Relación con la ETEV.....	119
6.1.2	Relación con las complicaciones trombóticas.....	121
6.2	APOLIPOPROTEÍNAS.....	122
7.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD.....	124
7.1	Relación con la ETEV.....	124
7.2	Relación con las complicaciones trombóticas.....	126
8.	RECURRENCIA.....	128
9.	SÍNDROME POSTROMBÓTICO.....	128

	CONCLUSIONES.....	132
--	-------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Epidemiología de la ETEV.	2
Tabla 2: Incidencia de las principales complicaciones de la ETEV.	3
Tabla 3: Factores de riesgo trombótico.	15
Tabla 4: Factores de riesgo trombótico, clasificación guía PRETEMED 2007. Ponderación del riesgo.	17
Tabla 5: Cambios estimados en los niveles de los factores de coagulación con la edad.	18
Tabla 6: Asociación entre los procesos infecciosos y la ETEV.	24
Tabla 7: Criterios diagnósticos del SAF.	25
Tabla 8: Factores de riesgo asociados al desarrollo de ETEV en pacientes con traumatismo.	31
Tabla 9: Riesgo estimado para distintos factores de riesgo protrombótico en combinación con los ACO.	32
Tabla 10: Asociación de la mutación -46C/T del FXII con distintas patologías trombóticas.	39
Tabla 11: Asociación entre el grupo sanguíneo no O y la trombosis venosa.	40
Tabla 12: Valores de lípidos normales según <i>Third Report of the National Cholesterol Education Program</i> .	41
Tabla 13: Hiperlipemias primarias de mayor prevalencia.	42
Tabla 14: Lipoproteínas, apolipoproteínas y función de las mismas.	44
Tabla 15: Apolipoproteínas conocidas en humanos.	46
Tabla 16: Estudios epidemiológicos de asociación entre la ETEV y la dislipemia.	49
Tabla 17: Estudios epidemiológicos de asociación entre la ETEV y la obesidad.	53
Tabla 18: Programa del lightcycler para la detección de FVL.	71
Tabla 19: Programa del lightcycler para la detección de PT20210A.	74
Tabla 20: Presencia de otras enfermedades en pacientes y controles.	84
Tabla 21: Presencia de factores de riesgo vascular en pacientes y controles	84
Tabla 22: Asociación de las enfermedades concomitantes, los FR cardiovascular y los FR ambientales o adquiridos con la ETEV, diferencias entre sexos y subgrupos de edad.	86
Tabla 23: Presencia de factores de riesgo ambientales o adquiridos en pacientes y controles.	87
Tabla 24: Asociación de las enfermedades concomitantes, los FR cardiovascular y los FR ambientales o adquiridos con la localización de la trombosis.	90
Tabla 25: Prevalencia de FVL y PT20210A en pacientes con ETEV y controles.	91
Tabla 26: Asociación del FVL con los subtipos de ETEV.	92
Tabla 27: Asociación de la mutación PT20210A con los subtipos de ETEV.	93
Tabla 28: Asociación de los niveles de lípidos con la ETEV.	94
Tabla 29: Asociación de los niveles de CT con la localización de la trombosis.	95
Tabla 30: Asociación de los niveles de C-HDL con la localización de la trombosis venosa.	95
Tabla 31: Asociación de los niveles de C-LDL con la localización de la ETEV.	95
Tabla 32: Asociación de los TG y la trombosis en hombres y mujeres.	96
Tabla 33: Diferencias entre hombres y mujeres en las distintas variables del perfil lipídico	96
Tabla 34: Asociación de los niveles de ApoAI y ApoB con la ETEV.	97
Tabla 35: Asociación del IMC y la ETEV.	98
Tabla 36: Relación de la obesidad con la ETEV en hombres y mujeres.	99
Tabla 37: Relación de la masa grasa con la ETEV.	100
Tabla 38: Relación de la composición corporal con la ETEV en hombres y mujeres.	100
Tabla 39: Asociación de los FR y las enfermedades concomitantes con la recurrencia trombótica.	102
Tabla 40: Asociación de las alteraciones del perfil lipídico con la recurrencia en la ETEV.	103
Tabla 41: Asociación de los niveles de ApoAI, ApoB y <i>ratio</i> ApoB/ApoAI con la recurrencia.	103
Tabla 42: Asociación del IMC, %MG y MG (kg) con la recurrencia trombótica.	104

Tabla 43: Asociación de la obesidad y la recurrencia trombótica en mujeres.	104
Tabla 44: Asociación de la obesidad y la recurrencia trombótica en hombres.	105
Tabla 45: Asociación de los FR con el síndrome posttrombótico.	106
Tabla 46: Asociación de las alteraciones del perfil lipídico con el SPT.	107
Tabla 47: Asociación de los niveles de ApoAI y ApoB con la recurrencia trombótica.	107
Tabla 48: Asociación del IMC, %MG y MG(kg) con el SPT.	108
Tabla 49: Asociación de las variables relacionadas con la obesidad y el SPT en hombres y mujeres.	108

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sistema venoso profundo de las extremidades inferiores.	6
Figura 2: Triada de Virchow.	8
Figura 3: Formación del trombo en la válvula venosa.	9
Figura 4: Activación y propagación de la coagulación en el endotelio dañado.	10
Figura 5: Activación del endotelio y adhesión de células circulantes.	11
Figura 6: Fases de la coagulación sanguínea.	13
Figura 7: Incidencia anual de altas hospitalarias en España con diagnóstico de ETEV por grupos de edad y sexo respecto a la población general en 2005.	18
Figura 8: Propiedades protrombóticas de las células tumorales.	22
Figura 9: Cambios durante el embarazo.	28
Figura 10: Mecanismos causantes de trombofilia hereditaria.	33
Figura 11: Estructura tridimensional del complejo FVa-PCA. Mutaciones en al FVa relacionadas con la resistencia a PCA.	34
Figura 12: Estructura de la protrombina.	36
Figura 13: Distribución geográfica de la hipercolesterolemia en la población española en 2008-2010.	43
Figura 14: Estructura de las lipoproteínas.	44
Figura 15: Estructura de los triglicéridos.	46
Figura 16: Prevalencia de obesidad por región geográfica y por sexo.	50
Figura 17: Síndrome postrombótico.	56
Figura 18: Proceso de separación de mononucleares a partir de sangre total.	69
Figura 19: Relación entre fluorescencia y la temperatura.	70
Figura 20: Figura 20: Ligthcycler 2.0 (Roche Diagnostics, Alemania)	71
Figura 21: Transferencia de energía por resonancia (FRET).	72
Figura 22: Solapamiento de los espectros de emisión y excitación de los fluoróforos implicados en una FRET.	72
Figura 23: ADVIA Centaur XP Inmunoassay System.	75
Figura 24: Analizador Tanita TBF-300 (TANITA Corp., Arlington Heights, Japón).	79
Figura 25: Distribución por sexo de pacientes y controles incluidos en el estudio.	82
Figura 26: Distribución de los pacientes según la localización de la trombosis.	83
Figura 27: Prevalencia de obesidad y dislipemia en función del subtipo de trombosis.	88
Figura 28: Distribución de pacientes en función de la presencia de FR ambientales o adquiridos.	89
Figura 29: Distribución del FVL según la localización del evento trombótico.	91
Figura 30: Distribución de la mutación PT120210A según el subtipo de trombosis.	92
Figura 31: Distribución de los pacientes con ETEV en función de su IMC.	98
Figura 32: Distribución de los pacientes con ETEV (A) y controles (B) en función de su %MG.	99
Figura 33: Distribución de los casos de recurrencia en función del número de eventos.	101
Figura 34: Distribución de los casos de SPT en función de la localización del evento trombótico.	105

aa	aminoácido
A _c	Anticuerpo
ACO	Anticonceptivos orales
ADP	Adenosin difosfato
Apo	Apolipoproteína
ApoAI	Apolipoproteína AI
ApoB	Apolipoproteína B
AT	Antitrombina
AVK	Anti vitamina K
CHARGE	Cohorts for Heart an Aging Research Genomic Epidemiology
C-HDL	Colesterol asociado a HDL
CHE	Colesterol esterasa
CHOD	Colesterol oxidasa
CT	Colesterol total
C-LDL	Colesterol asociado a LDL
DM	Diabetes mellitus
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECVI	Enfermedad cerebrovascular isquémica
EPCR	Receptor endotelial de la proteína C
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETEV	Enfermedad tromboembólica venosa
FJD	Fundación Jiménez Díaz
FR	Factor de riesgo
FRET	Transferencia de energía por resonancia
FT	Factor tisular
FVIII	Factor VIII
FVL	Factor V Leiden
FvW	Factor von Willebrand
FXII	Factor XII
GK	Glicerol quinasa
GPOD	Glicerol fosfato oxidasa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
HNF	Heparina no fracionada
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HU-FJD	Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
IAM	Infarto agudo de miocardio
IDL	Intermediate density lipoprotein
IIS-FJD	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferasa

LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LETS	The Leiden Thrombophilia Study
LH	Lipasa hepática
LITE	The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology
LPL	Lipoproteín-lipasa
MP	Micropartículas
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAI-1	Inhibidor de la activación del plasminógeno
pb	Pares de bases
PC	Proteína C
PCA	Proteína C activada
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
POD	Peroxidasa
PS	Proteína S
PSGL-1	Glicoproteína ligando de la P-selectina
PT20210A	Mutación G20210A en el gen de la protrombina
RIETE	Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
rpm	revoluciones por minuto
SAF	Síndrome antifosfolípido
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor
SNPs	Single nucleotide polymorphism
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPT	Síndrome postrombótico
STX2	Sintaxina
STXBP5	Syntaxin binding protein 5
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TG	Triglicéridos
TM	Trombomodulina
TNF-alpha	Factor de necrosis tumoral alpha
TODS	Enzima N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3,5 dimetoxianilina
tPA	Factor activador del plasminógeno
TSH	Terapia hormonal sustitutiva
TV-LI	Trombosis venosa en localización inusual
TVP	Trombosis venosa profunda
TVP-MMII	Trombosis venosa profunda en miembros inferiores
TVP-MMSS	Trombosis venosa profunda en miembros superiores
TVS	Trombosis venosa superficial
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VLDL	Very low density lipoprotein

INTRODUCCIÓN

«El principio no era esperanzador, ¿pero qué principio lo es? Resolví no dejarme vencer por el desaliento y buscar dónde pasar la noche...»
Eduardo Mendoza. El misterio de la cripta embrujada (1978)

1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología discapacitante, con alta probabilidad de recurrencia y potencialmente mortal. En los países desarrollados la trombosis, teniendo en cuenta la venosa y la arterial, es la primera causa de mortalidad en la edad adulta, superando en más de tres veces a las muertes por enfermedades neoplásicas (1-6).

Esta entidad se caracteriza por la aparición de un trombo en el sistema venoso, precedido o seguido de una respuesta inflamatoria de la pared vascular. Este trombo puede crecer y fragmentarse. Cuando parte del trombo se desprende, se forma un émbolo que migra a través del sistema circulatorio hasta la arteria pulmonar. Por tanto, la ETE engloba principalmente dos manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). En muchos casos puede aparecer como complicación de otras circunstancias clínicas o en el seno de otra enfermedad de base. La ETE se caracteriza por la presentación de forma aguda, aunque puede considerarse una enfermedad crónica debido a las complicaciones que surgen en su curso natural y a la probabilidad de recurrencia.

En relación con la fisiopatología la ETE es un trastorno de naturaleza multifactorial que surge en un individuo por la concurrencia de uno o más factores desencadenantes. Las interacciones gen-gen o gen-ambiente parecen tener un papel protagonista en su aparición (6).

A pesar de los avances en el campo del tratamiento antitrombótico, y en el empleo de regímenes de trombopprofilaxis en situaciones de riesgo trombótico, la ETE sigue teniendo una elevada incidencia. Una parte importante de los casos podrían haber sido evitados con la instauración de una profilaxis antitrombótica adecuada (1). Quizás la reciente incorporación al arsenal terapéutico de la ETE de nuevos anticoagulantes dirigidos frente dianas específicas de la coagulación (fármacos anti factor Xa o anti-trombina), y la aplicación más controlada de los esquemas de profilaxis antitrombótica ayuden a disminuir la incidencia de la ETE.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La ETEV supone la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente en EEUU, después del infarto agudo de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares, y es la primera causa de morbimortalidad en los países occidentales (tabla 1). El estudio VITAE estima que en Europa se producen más de 1,5 millones de casos anuales, con 545.500 muertes, 435.000 casos de TEP y 684.000 de TVP sintomáticas (1). La mayor parte de los eventos trombóticos tienen lugar en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (TVP-MMII) y solo el 10% de los casos de TVP ocurren en las extremidades superiores (TVP-MMSS), resultando en una incidencia anual de 0,4-1 caso por cada 10.000 personas. Esta última entidad ha aumentado su frecuencia debido al creciente uso de catéteres venosos centrales, de marcapasos y de desfibriladores (4). Además, se sabe que el TEP supone el 15% de las muertes hospitalarias, siendo la tercera causa de muerte intrahospitalaria y la primera causa de muerte hospitalaria prevenible en EEUU. En el paciente anciano se ha estimado una tasa de mortalidad al año del 21% para la TVP y del 39% para el TEP (2, 3, 7, 8).

Tabla 1: Epidemiología de la ETEV.

Prevalencia	3-5% de la población (1.200.000-2.000.000 de casos)
Incidencia	1-2/1000 habitantes año (1% en > 75 años) 3ª causa de muerte cardiovascular
Mortalidad	3-5% mortalidad general Mortalidad ETEV: 14-17% a los 3 meses Mortalidad TEP: 29% a los 7 días, 14% al mes, 10% al año, 39% en ancianos Recurrencia: ETEV 5-7% a los 3 meses, TVP 20% a los 5 años, TEP 23% a los 5 años
Morbilidad	Síndrome posttrombótico: 17-20% al 1 año, 23% a los 2 años Hipertensión arterial pulmonar: 1-5% Hemorragias por tratamiento anticoagulante: 10% a los 3 meses
Coste sanitario	Coste tratamiento/paciente: 200.000€ (1991) 20,18 millones de € para 7.000 pacientes con TEP (1999) 2,5% de las bajas laborales

ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda.

Existe una gran variabilidad entre los resultados de los estudios epidemiológicos dependiendo del área geográfica y del tipo de estudio. En EEUU, los afroamericanos presentan una prevalencia mayor de trombosis que los pacientes caucásicos, mientras que pacientes de raza asiática y habitantes de las Islas del Pacífico presentan un 70% menos de incidencia de ETEV (9). La edad es un factor dependiente en la ETEV, la incidencia aumenta de forma exponencial pasando de un caso por cada 100.000 habitantes en la infancia a un caso por cada 100 habitantes en la vejez (6, 10), siendo la edad media de presentación 62 años. La incidencia en función del sexo varía en

relación con la edad, mientras que en mujeres en edad fértil es ligeramente más elevada que en hombres, en edades más avanzadas esta relación se invierte (11, 12).

Las complicaciones más frecuentes de la ETEV son el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar (tabla 2). El síndrome postrombótico genera un alto índice de bajas laborales al Sistema Nacional de Salud (SNS) y produce un grado variable de morbilidad en los pacientes. La otra gran complicación de la ETEV es la muerte por embolia pulmonar, que ocurre aproximadamente en el 1-2% de los pacientes (13).

En la TVP las complicaciones son menos comunes cuando afectan a las extremidades superiores (tabla 2). El TEP presenta una incidencia del 6% en las TVP-MMSS frente a un 15-32% en las TVP-MMII. La recurrencia a los 12 meses se presenta en el 2-5% de la TVP-MMSS y en el 10% de las TVP en las extremidades inferiores. El síndrome postrombótico tiene una incidencia del 5% en las extremidades superiores frente hasta un 56% en las extremidades inferiores (14).

Tabla 2: Incidencia de las principales complicaciones de la ETEV.

Complicaciones ETEV	TVP-MMSS	TVP-MMII
TEP	6%	15-32%
Síndrome postrombótico	5%	56%
Recurrencia a los 12 meses	2-5%	10%

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda en miembros superiores, TVP-MMII: trombosis venosa profunda en miembros inferiores.

En España no existen datos epidemiológicos de la ETEV basados en series amplias a excepción de un estudio publicado en el año 2008 basado en los datos del Ministerio de Salud (15), y un posterior estudio del registro RIETE (Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) (16). El primero recoge los datos de las altas hospitalarias del SNS entre los años 1999 y 2005. En este periodo se registraron 196.329 altas en las que la ETEV figuraba como diagnóstico principal o secundario, lo que representa el 0,8% del total. La tasa calculada de diagnósticos para el total de altas hospitalarias en el 2005 fue de 103/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales en España de 154/100.000, correspondiendo el 53% a TEP, y el 47% a TVP. La media de edad fue de 65 años en hombres y de 68 años en mujeres. La incidencia aumentaba exponencialmente con la edad, datos que coinciden con los publicados para otras poblaciones. La mortalidad por TEP fue del 11,6%, frente al 2,3% por TVP. El 4% de los hospitalizados por cualquier causa sufrió un evento trombótico venoso durante su ingreso, de los cuales el 74% estaban ingresados por un

problema médico. Estos datos ponen de manifiesto que la ETEV representa también en España un serio problema de salud con una morbilidad elevada (15, 16).

1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN NATURAL

1.2.1 Manifestaciones clínicas

La ETEV puede presentarse de diversas formas, siendo las dos formas más comunes de manifestación clínica la TVP y el TEP. También se engloban dentro de esta entidad las trombosis de localización inusual (TV-LI), en las que se afectan distintos territorios venosos (senos venosos, vena mesentérica, vena portal, etc.), y las trombosis superficiales (TVS). Con frecuencia se identifica un factor desencadenante previo al desarrollo del evento trombótico, aunque no siempre es así. La ETEV idiopática se define por la presencia de un evento trombótico en pacientes en los que no se logra identificar un factor de riesgo. La incidencia de ETEV idiopática varía según los estudios entre el 25% y el 50%.

1.2.1.1 *Trombosis venosa profunda*

La TVP es la consecuencia de la formación de un trombo en el sistema venoso profundo, generalmente en las venas de las piernas aunque, menos frecuentemente, puede originarse en otras localizaciones. La mayor incidencia de TVP en las venas de los miembros inferiores se debe a la posición erguida, lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo en las venas de las piernas. Las TVP-MMII se pueden localizar en las venas perforantes, tibiales, safena, femoral o ilíaca. Su incidencia y epidemiología ya han sido comentadas en el apartado 1.2. La TVP-MMSS es una entidad poco frecuente y altamente discapacitante cuyo origen tiene lugar en la vena cava superior o inferior, vena subclavia o venas axilares.

Alrededor de la mitad de los pacientes con TVP no presentan signos ni síntomas específicos. El grado de sintomatología guarda a veces relación con el tamaño y la localización del trombo, y la circulación colateral generada. El signo físico más habitual de una TVP es la presencia de edema en la extremidad afecta, que puede ser leve o intenso. El comienzo de los síntomas puede ser sutil, con una ligera elevación de la temperatura y dolor en el miembro que sufre la TVP.

1.2.1.2 *Tromboembolismo pulmonar*

El TEP es el resultado de la obstrucción de la arteria pulmonar, el trombo puede generarse *in situ*, aunque generalmente es un émbolo o fragmento de un trombo formado en el sistema venoso profundo el que obstruye la circulación a nivel de la

arteria pulmonar. Esta alteración del flujo sanguíneo tiene como consecuencia un defecto en el aporte de oxígeno a los pulmones, originando una situación clínica grave que constituye una de las principales emergencias médicas.

1.2.1.3 Trombosis superficial

La TVS es una patología frecuente que puede presentar múltiples formas clínicas, diferentes etiologías y distinta evolución. Consiste en la formación de un trombo en el sistema venoso superficial, en cualquier zona del cuerpo como el cuello, los brazos o las ingles, aunque son especialmente frecuentes en las piernas. Debemos distinguir entre dos situaciones diferentes: la TVS en una vena sana y la TVS en una vena varicosa.

La TVS en una vena sana puede asociarse a estados inflamatorios o de hipercoagulabilidad que en ocasiones responden a enfermedades subyacentes, uso reciente de una vía o lesión en una vena. Por otro lado, la TVS en venas varicosas se debe fundamentalmente al trastorno hemodinámico que se produce en estas venas, es decir, al éstasis venoso, aunque en la mayoría de la ocasiones sea necesario otro factor desencadenante (obesidad, cirugías recientes, embarazo, inmovilización...). Si bien, generalmente es un proceso benigno, la TVS puede presentar complicaciones como la infección, o asociarse a una TVP o un TEP, aunque es poco frecuente.

1.2.1.4 Trombosis de localización inusual

La TV-LI corresponde a la obstrucción de una vena en un territorio distinto al de las extremidades o a la circulación pulmonar. El trombo puede localizarse en cualquier zona del cuerpo: vena cava, senos cerebrales, vena yugular, sistema venoso espleno-portomesentérico, u otras. La alteración del flujo sanguíneo en cualquiera de estas localizaciones puede dar lugar a una situación clínica de gravedad debida a la isquemia generada. En la mayoría de la ocasiones la TV-LI está asociada a otras enfermedades o situaciones clínicas subyacentes, como neoplasias, enfermedades hematológicas, enfermedad hepática o hepatopatía, trombofilia hereditaria, traumatismos previos, presencia de catéteres venosos centrales, etc.

1.2.2 Evolución natural

La ETEV es una enfermedad dinámica en la que el trombo puede evolucionar de diferentes formas y que generalmente se presenta como TVP-MMII o TEP, aunque la mayoría de los pacientes presentan trombosis en ambas localizaciones en el momento del diagnóstico (17). El trombo venoso suele originarse en regiones donde el flujo sanguíneo sufre alteraciones o es lento (18). Una vez iniciada su formación las

plaquetas se adherirán a él, quedando el trombo compuesto por fibrina, hematíes y una cantidad variable de plaquetas y leucocitos.

En la figura 1 se esquematiza el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Es importante diferenciar entre el sistema venoso distal, que incluye las venas safena, tibiales y perforantes, del sistema venoso proximal que comprende las venas ilíacas, poplítea y femorales.

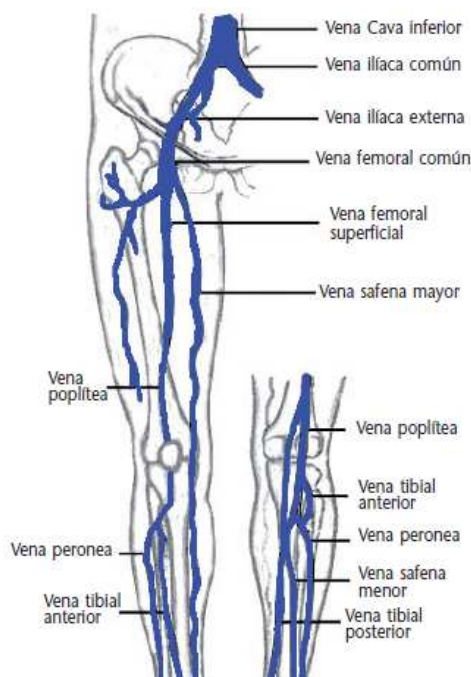


Figura 1: Sistema venoso profundo de las extremidades inferiores.

El 99% de los pacientes con trombosis venosa proximal tienen además una trombosis distal, lo que nos indica que en la mayor parte de las ocasiones la TVP-MMII se origina en el sistema venoso distal, concretamente en las venas de la pantorrilla, aunque es frecuente que los síntomas no aparezcan hasta que el trombo haya alcanzado las venas proximales.

En la mayor parte de las ocasiones se produce una resolución espontánea de la TVP con reperfusión total de la vena sin que tengan lugar consecuencias clínicas. En otras ocasiones la resolución es parcial, lo que da lugar a una organización y endotelización del trombo con la pared venosa. En estos casos se puede producir una alteración o destrucción localizada de las válvulas venosas. El mal funcionamiento de estas provoca la aparición de reflujo e hipertensión en las venas de los miembros inferiores, lo que da lugar a una insuficiencia venosa cuya consecuencia más grave es el **síndrome posttrombótico** (17).

Los trombos distales de las extremidades inferiores, por lo general, no son causa de TEP clínicamente significativo, aunque si no son tratados, entre el 20 y el 30% pueden progresar al sistema ileofemoral originando una TVP proximal que se asocia a un riesgo mayor (30-50%) de TEP subclínico y a un 30% más de riesgo de sufrir un TEP sintomático, con un 10% de TEP mortal. Según distintos estudios, entre el 40 y 50% de los pacientes con TPV proximal sin síntomas de TEP tienen una gammagrafía con alta probabilidad de TEP (19).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP hemodinámicamente estables presentan datos ecocardiográficos de **disfunción ventricular derecha** (20, 21). La etiología de esta complicación es multifactorial, ya que la evidencia de correlación entre la disfunción ventricular derecha y los defectos de perfusión es limitada (22). La **hipertensión pulmonar** ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con TEP, aunque suele normalizarse durante el primer mes de tratamiento (23, 24). Esta evolución está en relación con la reducción de la vasoconstricción y con la trombolisis espontánea que parece ocurrir más rápidamente en los vasos de los pulmones que en las venas del sistema venoso profundo, en parte por la existencia de un mayor flujo sanguíneo.

1.3 FISIOPATOLOGÍA

La formación de un trombo que obstruye la circulación es el resultado de un desequilibrio entre los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos. La fisiopatología básica de la formación del coágulo fue descrita por Virchow en 1856 (figura 2) quien propuso como principales causas de la trombogénesis el daño endotelial, las alteraciones del flujo sanguíneo y la aparición de un estado de hipercoagulabilidad (25).

En la actualidad esta tríada clásica mantiene su vigencia, aunque se ha ido enriqueciendo con el paso de los años y con los avances en el conocimiento sobre la fisiología y fisiopatología del endotelio, el papel de la inflamación, los mecanismos de coagulación de la sangre y sus alteraciones, etc.

La patogenia de la ETEV es multifactorial, de forma que cada uno de los procesos por separado no sería suficiente para inducir la aparición de un evento trombótico. Por tanto, es necesaria la interacción de varias circunstancias y/o factores de riesgo trombótico. Por esta razón, hablamos de la ETEV como una enfermedad compleja, en la que interactúan múltiples vías biológicas. Los estudios de los últimos años, tanto epidemiológicos como con modelos animales, nos han permitido avanzar en el

conocimiento de los procesos que causan la trombosis. Los estudios *in vivo* sobre el inicio de la formación del trombo nos han proporcionado evidencias sobre la participación de nuevas proteínas, rutas y mecanismos implicados en la trombogénesis (26).

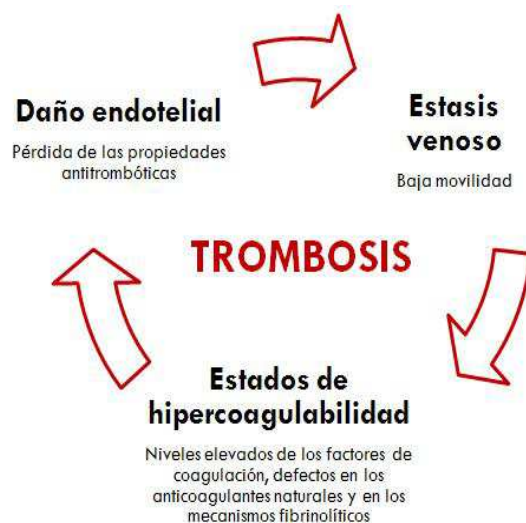


Figura 2: Triada de Virchow.

Actualmente se piensa que la TVP tiene su origen en las válvulas venosas (figura 3). Estas válvulas son las responsables de que exista una circulación adecuada de la sangre en el sistema venoso profundo. Existen evidencias en estudios realizados en autopsias o mediante flebografía que establecen que las válvulas venosas son una localización en la que frecuentemente se inicia la formación del coágulo (27-29).

El éstasis venoso que se produce en el seno de una válvula se ha asociado a hipoxia y a un incremento en el hematocrito local (30). De momento, no hay estudios extensos sobre alteraciones a nivel molecular de estas válvulas que pudieran contribuir al aumento del riesgo trombótico. Se han estudiado algunas de las proteínas antitrombóticas del endotelio vascular, como la trombomodulina (TM) o el receptor endotelial de la proteína C (EPCR), y los resultados obtenidos indican que se expresan localmente en las válvulas (31). La expresión de estas proteínas tiene una alta variabilidad interindividual, además de ser sensible a cambios en el microambiente, por ejemplo, la hipoxia o la inflamación, lo cual podría dar lugar a una desregulación de moléculas procoagulantes, lo que contribuiría al inicio de la trombosis (32,33). Además, la hipoxia puede aumentar la actividad procoagulante del endotelio, incluida la actividad del factor tisular (FT) (34).

1.3.1 Daño endotelial

El endotelio vascular es considerado uno de los principales reguladores de la hemostasia debido a su capacidad para la síntesis y expresión de sustancias procoagulantes y

anticoagulantes, vasodilatadoras y vasoconstrictoras, así como de moléculas de adhesión y citoquinas (35).

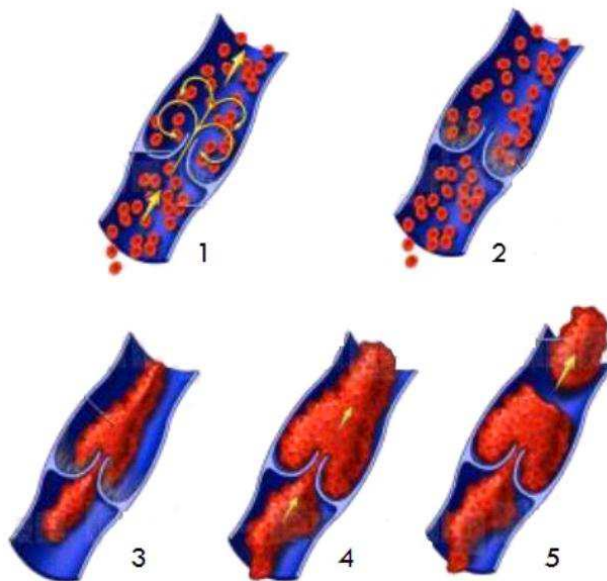


Figura 3: Formación del trombo en la válvula venosa. 1: Flujo ralentizado. 2: Adhesión al endotelio. 3: Formación del coágulo. 4: Crecimiento del coágulo. 5: Desprendimiento de émbolo (www.buscoterapias.cl).

En condiciones normales las células del endotelio mantienen un estado en el cual predominan la vasodilatación y la fibrinólisis. En este contexto, la coagulación, la adhesión o activación plaquetaria, así como los mecanismos inflamatorios o la activación de los leucocitos se encuentran en estado basal.

Sin embargo, cuando el endotelio sufre agresiones externas, ya sean físicas (traumatismo) o fisiológicas (hipoxemia), pierde sus propiedades antitrombóticas y se pone de manifiesto su actividad procoagulante (figura 4). Este cambio se caracteriza por la vasoconstricción refleja y secundaria a la liberación de sustancias vasoconstrictoras, así como por la secreción de factores activadores de plaquetas, exposición de fosfolípidos aniónicos y liberación de inhibidores de la fibrinólisis.

Tras la lesión endotelial el FT se expone al torrente sanguíneo. El FT es una glicoproteína transmembrana presente en los fibroblastos de la pared endotelial, que al entrar en contacto con el torrente sanguíneo se une al FVIIa, iniciando la cascada de la coagulación. Esto da lugar a la generación de trombina y a la activación plaquetaria. Como consecuencia de la activación de la coagulación se produce la síntesis de fibrina, uno de los principales componentes del coágulo venoso y responsable del anclaje del coágulo al endotelio (36).

trombosis. En primer lugar, está bien establecida la relación entre la TVP y la inmovilización, sabiendo que el riesgo de trombosis aumenta a medida que lo hace el tiempo que el paciente permanece inmovilizado (39). Además, existen estudios que muestran que la TVP es más común en el miembro paralizado de los pacientes hemipléjicos e igualmente común en los dos miembros de los pacientes parapléjicos (39). También se ha demostrado que el riesgo de TVP disminuye en los pacientes hospitalizados a medida que comienzan a andar o utilizan medidas físicas (40).

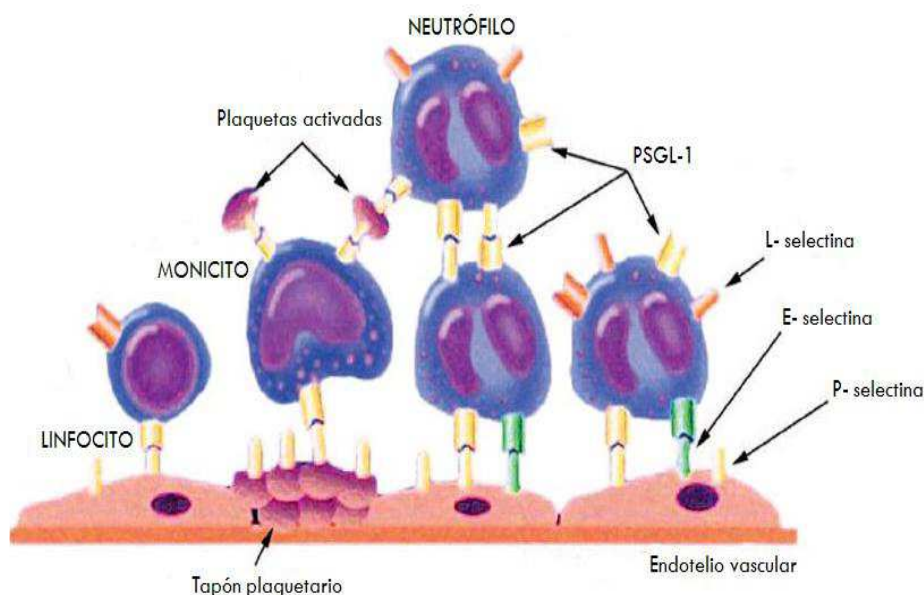


Figura 5: Activación del endotelio y adhesión de células circulantes (41). PSGL-1: glicoproteína ligando de la P-selectina 1.

Son varias las razones por las que el éstasis venoso puede favorecer la trombosis. La ausencia o enlentecimiento del flujo permiten que sustancias protrombóticas, que en condiciones normales son eliminadas, se acumulen en los vasos. Una de estas sustancias es la trombina, que en condiciones normales de flujo llega hasta los capilares pulmonares donde es inactivada. Los capilares de los pulmones presentan una superficie rica en sustancias antitrombóticas, como la TM y el heparan sulfato. La TM se une a la trombina aumentando así su capacidad para activar la proteína C (PC), responsable de la inactivación de dos cofactores del proceso de coagulación, el factor V y el factor VIII (FVIII). Por su parte, el heparán sulfato promueve la inactivación de trombina y de otras serín proteasas por parte de la antitrombina (AT) (42).

El éstasis venoso da lugar a una rápida desaturación de la hemoglobina en los eritrocitos. Esto estimula la hipoxia como respuesta de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales. La hipoxia puede promover la trombosis de diversas formas, una de ellas

es la activación las células endoteliales, cuyas consecuencias han quedado expuestas en el apartado anterior.

Por otra parte, la hipoxia estimula la síntesis de FT por parte de los monocitos y su liberación asociada a micropartículas (MP). De esta manera, el FT favorece el inicio de la coagulación puesto que, integrado en las MP, es capaz de fusionarse tanto con el endotelio como con las plaquetas activadas mediante un proceso dependiente de fosfatidilserina y gracias a la interacción con la P-selectina (43). Las MP son vesículas de menos de 1µm de diámetro formadas por fosfolípidos que pueden proceder de plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Se han identificado MP ricas en FT, que al fusionarse con las membranas celulares de plaquetas y células endoteliales provocan un aumento de la concentración de FT en las zonas donde se ha producido daño (44). El resultado de estas interacciones y procesos es la activación de la coagulación en las distintas superficies celulares.

1.3.2 Estados de hipercoagulabilidad

La alteración del equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes genera un estado de hipercoagulabilidad que conlleva un aumento en los niveles de los factores de la coagulación (45).

Tras un daño en el endotelio la sangre entra en contacto con el FT expuesto y tienen lugar una serie de reacciones enzimáticas cuyo resultado es la formación de fibrina. En este proceso están implicados múltiples factores cuyos niveles se pueden ver alterados por diversas circunstancias. El proceso de formación de fibrina puede dividirse en tres fases: iniciación, amplificación y propagación (figura 6).

En la **fase de iniciación** el FT expuesto se une a pequeñas cantidades circulantes de FVII activado. El complejo que se forma es el encargado de la activación de los factores IX y X. El FX activado genera una pequeña cantidad de trombina. Esta fase está controlada por la disponibilidad de FT y por la presencia de anticoagulantes como el inhibidor de la vía del FT (TFPI).

El TFPI podría jugar un papel importante como regulador de la formación del trombo y, por tanto, variaciones en su concentración plasmática podrían estar relacionadas con un mayor riesgo de ETEV. En este sentido, existen datos publicados que indican un incremento del riesgo trombótico dos veces superior en pacientes con niveles elevados de TFPI (46). La protrombina es la proteína precursora de la trombina, responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina. Se han publicado estudios en los que se analiza la

relación entre los niveles de protrombina y el riesgo de TVP. Estos datos indican un riesgo dos veces mayor en sujetos con niveles de protrombina más altos (47, 48).

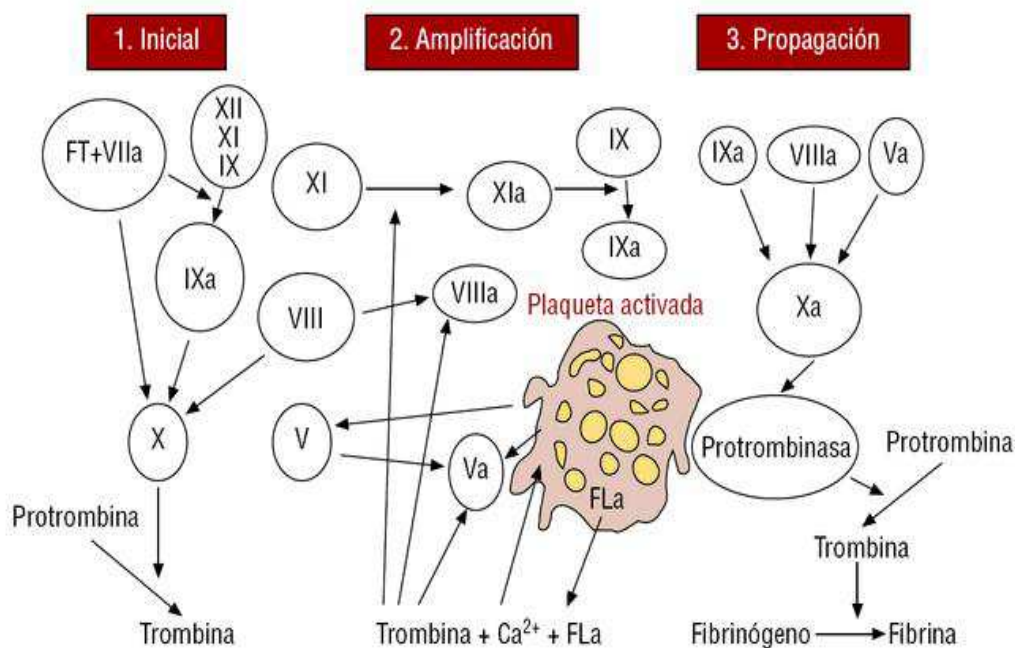


Figura 6: Fases de la coagulación sanguínea: 1) Iniciación. 2) Amplificación. 3) Propagación.

Aunque se han realizado algunos estudios no existen datos concluyentes sobre el FVII y su papel como factor de riesgo para ETEV. En el estudio LITE (*The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology*), se afirma que los niveles elevados de FVII podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis (49). Sin embargo, estos resultados contradicen los publicados en el estudio LETS (*The Leiden Thrombophilia Study*) (50).

En las **fases de amplificación y propagación** la trombina generada durante la etapa de iniciación produce la activación de las plaquetas, así como de los factores V, VIII, XI y XIII. Las plaquetas activas exponen fosfolípidos con carga negativa que van a ser el soporte de las reacciones procoagulantes. Los factores V y VIII activos, son cofactores y aumentan la actividad de los complejos tenasa (FIXa) y protrombinasa (FXa), lo que conduce a una amplificación de la generación de trombina. Por su parte, el FXIIIa establece uniones covalentes entre los polímeros de fibrina haciendo estable el coagulo. Alteraciones en los niveles de cualquiera de los factores participantes en la fase de amplificación podrían ser un factor de riesgo para la ETEV. Existen algunos estudios caso-control que ponen de manifiesto una relación entre las concentraciones plasmáticas aumentadas de FVIII, FIX y FXI y el riesgo de padecer un evento trombótico (51-53).

Se ha descrito que el presentar niveles plasmáticos elevados de FVIII es un factor de riesgo de trombosis, con una *odds ratio* (OR) de 4,8 para una población seleccionada (51). Los mecanismos por los cuales los niveles de FVIII pueden influir en la aparición de trombosis no han sido muy estudiados, aunque existen algunos trabajos que apoyan la posibilidad de que el FVIII en concentraciones elevadas pueda incrementar drásticamente la generación de trombina (54). Sobre el FIX se ha publicado un estudio en el que se concluye que niveles elevados de este factor pueden resultar un factor de riesgo para trombosis, este riesgo es mayor en mujeres (OR: 2,6) que en hombres (OR: 1,9) (52). En estudios similares a los anteriores se ha comprobado que una concentración elevada de FXI resulta también un factor de riesgo, con una OR de 2,2 (53). El papel del fibrinógeno como factor de riesgo para la ETEV ha sido estudiado por distintos grupos, llegando siempre a la existencia de una asociación entre los niveles de fibrinógeno y la trombosis (47, 55-58). Si bien la implicación del fibrinógeno podría ser el reflejo de otro u otros factores de riesgo trombótico.

1.3.3 Inflamación

El estado inflamatorio es un potente estímulo protrombótico. Los mecanismos inflamatorios aumentan la actividad procoagulante, disminuyen la actividad de los anticoagulantes naturales e inhiben la fibrinólisis. A nivel local, la inflamación incrementa los niveles de FT, la reactividad de las plaquetas, los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la exposición de fosfatidilserina, mientras que disminuye la TM e inhibe la fibrinólisis (59-61). La relación entre inflamación y coagulación/trombosis es compleja e implica diversas reacciones, el daño endotelial y la consiguiente producción de MP derivadas de distintos tipos celulares (60).

La activación de las células endoteliales y de las plaquetas, que tiene lugar durante el proceso de formación del trombo, está asociada a la liberación de MP. Tanto la iniciación como la propagación de la coagulación precisan de una membrana rica en fosfolípidos con carga negativa (fosfatidilserina) para poder tener lugar. Las MP derivadas de plaquetas y células endoteliales aumentan la superficie disponible para el desarrollo de estas reacciones (59).

Cada vez más, la trombosis es considerada como una enfermedad inflamatoria. Esto ha llevado al estudio de distintos marcadores de inflamación como posibles factores de riesgo de esta enfermedad. Algunos de ellos son la proteína C reactiva, la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 8, el factor de necrosis tumoral alfa o la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (49, 61).

2. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE

Un factor de riesgo (FR) se define como una característica del paciente, congénita o adquirida, o una situación clínica, que se asocia a un aumento en la incidencia de la enfermedad. Es importante definir e identificar los FR de la ETEV pues ello permite clasificar a los pacientes y establecer una estrategia profiláctica, así como una terapéutica, adecuada en cada caso. Estos factores son un reflejo de las tres causas principales de trombosis planteadas por Virchow. Por tanto, podemos diferenciar factores que favorecen el éstasis venoso, los que dan lugar a un daño en el endotelio y aquellos que reflejan un estado de hipercoagulabilidad. Por otro lado, se pueden clasificar en función de las características propias del paciente en FR ambientales o adquiridos. Cada uno de estos FR pueden actuar como predisponentes o precipitantes del evento trombótico (tabla 3).

Tabla 3: Factores de riesgo trombótico.

	Adquiridos	Congénitos
Predisponentes	Edad Obesidad Raza Tabaco Antecedentes trombóticos familiares Antecedentes trombóticos personales Varices	Déficit de AT Déficit de PC Déficit de PS Factor V Leiden Protrombina G20210A Disfibrinogenemia Mutación -46C/T del FXII FVIII↑
Precipitantes	Tratamiento hormonal ACO/TSH Embarazo/Puerperio Inmovilización Cirugía Neoplasia SAF Enfermedades hematológicas IAM Síndrome nefrótico Insuficiencia respiratoria Enfermedad inflamatoria intestinal	

AT: antitrombina, PC: proteína C, PS: proteína S, FXII: factor XII, ACO: anticonceptivos orales, TSH: tratamiento hormonal sustitutorio, SAF: síndrome antifosfolípido, IAM: infarto agudo de miocardio.

Al tratarse de una enfermedad compleja y multifactorial, el desarrollo de la trombosis venosa se debe a la existencia de una predisposición genética de base sobre la cual actuaría un factor desencadenante identificable o no. En la bibliografía existe un gran número de estudios cuyo objetivo es valorar la importancia relativa de los factores de riesgo en el desarrollo de trombosis venosa a nivel individual, a la vez que determinar

su peso en la presencia de ETEV a nivel poblacional (tabla 4). Algunos de estos factores están claramente establecidos como protrombóticos con resultados coincidentes en la mayoría de los estudios, mientras que el papel de otros factores es más controvertido.

Se ha estudiado la posibilidad de que la ETEV comparta algunos FR con la enfermedad aterosclerótica, base de los eventos arteriales. Se ha observado la asociación de la ETEV con la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG) (62-64). En pacientes con ETEV idopática se ha encontrado una mayor presencia de lesiones ateroscleróticas asintomáticas que en individuos con ETEV secundaria a un factor de riesgo conocido, lo que apoya la idea de que la trombosis venosa y la trombosis arterial comparten FR (65, 66).

2.1.1 Edad

Todos los estudios muestran una asociación independiente de la edad con la ETEV, con un aumento exponencial del riesgo a lo largo de los años (67-69). A partir de los 40 años el riesgo se incrementa de manera significativa, y la incidencia de ETEV aumenta 1,9 veces por década (68, 70). En pacientes con edad avanzada la trombosis se puede asociar a otros FR trombóticos como la inmovilización o la existencia de otras enfermedades como el cáncer, mientras que en individuos jóvenes se asocia frecuentemente con cirugías, traumatismos o con la toma de anticonceptivos orales (ACO) (70). Este aumento del riesgo trombótico con la edad está relacionado con la presencia de otros factores durante el envejecimiento. Con la edad, además, se producen variaciones que afectan a los sistemas de coagulación, anticoagulación y fibrinolítico, así como al endotelio vascular y a la función plaquetaria, y pueden ser los auténticos responsables del aumento del riesgo de trombosis. Por otro lado, la edad avanzada se ha asociado a una mayor prevalencia de otros factores de riesgo trombóticos como son el cáncer, la inmovilización o la necesidad de cirugías (71).

En cuanto a la población española, según los datos del SNS la tasa de altas hospitalarias con diagnóstico de ETEV sufre un incremento exponencial con la edad, siendo mayor en varones de edad media y avanzada (15) (figura 7).

Tabla 4: Factores de riesgo trombótico, clasificación guía PRETEMED 2007. Ponderación del riesgo.

Características propias del paciente		Hábitos y estilo de vida		Fármacos e intervenciones		Circunstancias clínicas agudas		Circunstancias clínicas crónicas	
FR	Riesgo	FR	Riesgo	FR	Riesgo	FR	Riesgo	FR	Riesgo
Edad >60 años	4	Encamamiento >4 días >50 años	200	ACO	0,7	ACVA con parálisis	75	DM	2,1
Embarazo	0,3			Antidepresivos	14			Enfermedad inflamatoria intestinal activa	10-70
Puerperio	3,2	Tabaco >35 cig/día	0,3	Antipsicóticos	19	Deshidratación	Sin datos	EPOC grave	100
				- General	26	IAM	80	Hiperhomocisteinemia	10
				- Haloperidol				Hipercolesterolemia	Sin datos
Sexo	Sin riesgo	Sedentarismo	Sin riesgo	Catéter venoso central	0,5	Infección aguda		Hipertrigliceridemia	Sin datos
		Viaje avión		Eritropoyetina	Sin datos	- TEP	2,6	Hiperlipoproteinemia A	1,5
				THS		- TVP	156	Infección VIH sin tto	0,05
Embarazo trombofilia	+ 40	- >6 horas * TEP	0,005	- Primer año	3,9	Insuficiencia cardíaca		Infección VIH con tto	3,3
		* TVP	10	- Combinada	3,2	- Clase III	20	Neoplasia	45
Embarazo TVP previa	+ 250	- <6 horas	0,003	Marcapasos		- Clase IV	217	Obesidad(IMC>30kg/m ²)	2
				- Primer año	234	Trombofilia		Trombofilia	
				- > 1 año	Sin riesgo	- FVIII >150%		- FVIII >150%	4
				Inhibidores de la aromatasa		- FVL		- FVL	6
				- Letrozol	5,3	- Def PC o PS		- Def PC o PS	20
				- Anastrozol	3,6	- Def AT		- Def AT	40
				- Exemestane	4,3	- SAF		- SAF	200
						TVP previa		TVP previa	
						- General		- General	50
						- Tras TVP idiopática		- Tras TVP idiopática	120
						- Con trombofilia		- Con trombofilia	350
						Varices		Varices	Sin riesgo
						Vasculitis		Vasculitis	
						- Enfermedad de Beçhet		- Enfermedad de Beçhet	270
						- Wegener		- Wegener	70

Riesgo ponderado en ‰ personas año. FR: factor de riesgo. TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. ACO: anticonceptivos orales. THS: tratamiento hormonal sustitutorio. ACVA: accidente cerebrovascular isquémico. IAM: infarto agudo de miocardio. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. IMC: índice de masa corporal. FVIII: factor VIII de la coagulación. FVL: factor V Leiden. PC: proteína C. PS: proteína S. AT: antitrombina. SAF: síndrome antifosfolípido.

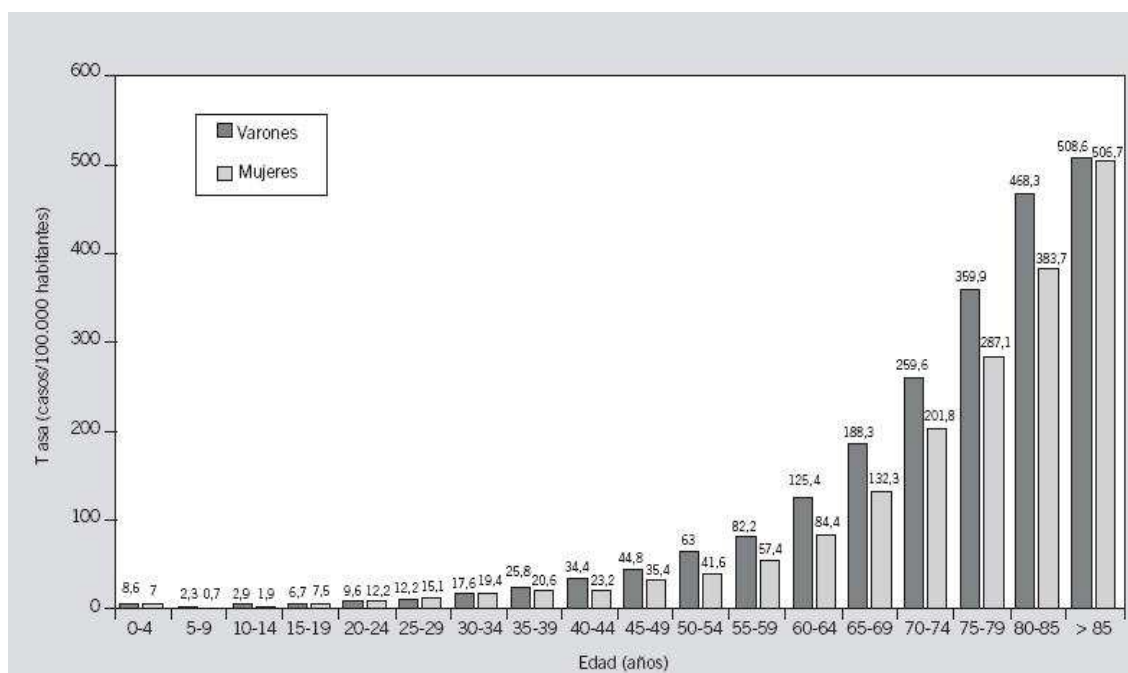


Figura 7: Incidencia anual de altas hospitalarias en España con diagnóstico de ETEV por grupos de edad y sexo en la población general (2005) (15).

La concentración plasmática de algunos de los factores de coagulación, como el fibrinógeno, el factor V, el factor VII, VIII o IX, se incrementa progresivamente con la edad (72-74) (tabla 5).

Tabla 5: Cambios en los niveles de los factores de coagulación con la edad.

Factor	Incremento por década	Referencia
Fibrinógeno	8,1-9,8 mg/dl	(75)
Factor V	6%	(76)
Factor VIII	9,4-10%	(77)
Factor IX	9,9-12,6 IU/l	(78)
D-dímero	25,9 µg/l	(79)
Subunidad A-factor XIII	3,7%	(80)
FvW	13,1-15,4 %	(77)

FvW: factor von Willebrand.

Los niveles de fibrinógeno aumentan de forma paulatina con la edad desde los 18 a los 85 años, sin que existan diferencias entre hombres y mujeres (72, 74). Los mecanismos por los que el fibrinógeno aumenta el riesgo de un evento trombótico son: una mayor disponibilidad de sustrato para la formación de fibrina, un incremento de la viscosidad de la sangre y un mayor aumento de la agregación plaquetaria (74).

La función plaquetaria es uno de los factores determinantes en el desarrollo de la trombosis, ya que las plaquetas activas aceleran la generación de trombina. Las plaquetas de los individuos con una edad superior a los 60 años muestran una mayor agregación en respuesta a adenosin-difosfato (ADP) y a colágeno que las de individuos

más jóvenes (81-83). Además, se ha observado una correlación positiva entre la edad y los marcadores de la activación plaquetaria como la TM y los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas (82).

Debido a que el endotelio vascular juega un papel importante en la homeostasis, cualquier alteración en su estructura o función, que tenga lugar durante el envejecimiento, puede contribuir al aumento del riesgo de trombosis. Estos cambios pueden afectar tanto al endotelio, como a la matriz extracelular y las células del músculo liso.

También existe un descenso significativo del diámetro de la vena femoral común que comienza a los 50 años y que da lugar a una disminución del flujo en pacientes de edad avanzada, y, por tanto, a un aumento de la predisposición de sufrir un evento trombótico (84).

2.1.2 Sexo

La asociación entre el sexo y la ETEV es controvertida, con resultados discordantes en los diferentes estudios. La incidencia global de un primer evento es similar entre hombres y mujeres, aunque el riesgo es más alto para mujeres en edad fértil que para hombres de la misma edad (70, 85). Por el contrario la incidencia es más elevada para hombres que para mujeres en grupos de edad avanzada (12, 85-87). Estudios realizados en población de Estados Unidos muestra un riesgo relativo de ETEV que varía entre 1,2 y 1,4 para mujeres frente a hombres (70, 85).

La mayor incidencia de la ETEV para mujeres en edad fértil está relacionada con las distintas condiciones clínicas a las que están expuestas mujeres y hombres durante estos años, como el embarazo, el puerperio o la toma de ACO (70, 85, 89). El uso de ACO se asocia a un incremento del riesgo de dos a cuatro veces mayor, dependiendo de la dosis de estrógenos, el tipo de progesterona o la vía de administración. Además, el riesgo es hasta cinco veces superior durante el puerperio (70).

En España, los datos recogidos tanto en el registro RIETE como por el Ministerio de Sanidad nos indican que no existen diferencias en la incidencia de trombosis entre hombres y mujeres a nivel global (15, 16). Sin embargo, si se han encontrado diferencias en la aparición de eventos trombóticos recurrentes en relación con el género (*apartado 5.1*).

2.1.3 Etnia/Raza

Existe cierta diversidad en la incidencia de ETEV en función del área geográfica estudiada. Estas variaciones pueden deberse tanto a diferencias físicas como ambientales (71, 90). Sin embargo, se han publicado estudios que certifican una prevalencia distinta de la trombosis entre diferentes grupos étnicos residentes en la misma área geográfica. Este dato apoya la idea de que la raza puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de ETEV. Todos los estudios coinciden en que la raza negra presenta una incidencia de ETEV mayor que la raza caucásica, mientras que es la raza asiática la que presenta la tasa de eventos más baja (9, 85, 87, 91, 92).

La epidemiología de la ETEV en la raza caucásica se ha establecido con precisión en multitud de estudios, con una incidencia variable de 80 a 117 casos por cada 100.000 habitantes al año (habitantes/año) (69, 71, 86). Para la población de raza negra la incidencia de trombosis idiopática se ha fijado entre 135-141 eventos por cada 100.000 habitantes/año (un 34% más que en caucásicos) y para la asiática varía de 21 a 29 eventos por habitantes/año (9, 92). Por tanto, los individuos de raza asiática presentan cinco veces menos riesgo de sufrir un evento trombótico idiopático que los caucásicos, y estos, a su vez, cinco veces menos que los individuos de raza negra, y dos veces menos que los hispanos (92). Sin embargo, estudios realizados en países asiáticos han demostrado una prevalencia mayor de ETEV en pacientes de raza asiática, que los estudios llevados a cabo en EEUU (93).

Estas diferencias pueden explicarse parcialmente por la distinta prevalencia de las mutaciones factor V Leiden (FVL) y G20210A del gen de la protrombina (PT20210A), así como por la diferente incidencia de las deficiencias de los anticoagulantes naturales entre los distintos grupos étnicos. El FVL es el defecto trombofílico más común en la población europea con un porcentaje de portadores de 8,8%, siendo el más detectado en pacientes caucásicos con ETEV (94, 95). Por el contrario, es una mutación poco común tanto en individuos de raza negra como asiática (96). Ocurre lo mismo para la variante PT20210A cuya prevalencia en la población caucásica varía entre 1,7-3%, siendo poco o muy poco frecuente en otras razas (97, 98). Además, existen diferencias étnicas en los niveles de fibrinógeno, dímero-D y FVIII (92). Por último, se han detectado niveles más altos de dímero-D y FVIII en pacientes de raza negra, lo que puede suponer un riesgo mayor de ETEV en estos individuos (79, 92, 99).

2.1.4 Antecedentes familiares de trombosis

En los pacientes que desarrollan un evento de trombosis venosa idiopática, la historia familiar de trombosis sugiere la presencia de un factor genético. Asimismo, en los pacientes con un factor de riesgo genético, la presencia de historia familiar de trombosis incrementa el riesgo trombótico. La historia familiar de trombosis, en el contexto de esta enfermedad multifactorial, apoya la teoría de la herencia de varios factores protrombóticos en una misma familia (100).

Diversos estudios han demostrado que la existencia de un antecedente familiar de trombosis es un factor de riesgo independiente para la ETEV (69, 101-104), tanto en familias en las que se ha detectado un defecto trombofílico, como en aquellas en las que no se ha hallado ninguno. Los familiares de pacientes con un evento idiopático presentan un riesgo de ETEV más alto que la población general, con una OR que varían entre 2,2-3,3 (101-104). También se ha demostrado la relación entre la edad del paciente y el incremento del riesgo en sus familiares, siendo el riesgo mayor para los familiares de pacientes jóvenes (<45 años) (104, 105).

2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES

2.2.1 Neoplasia

Entre un 15% y un 20% de los pacientes que sufren un evento trombótico tienen una neoplasia. Mientras que en la población general la incidencia de ETEV es de 117/100.000 habitantes (88), en pacientes con cáncer aumenta hasta 1/200 individuos (106). Desde que en 1865 Trousseau observara la aparición de *tromboflebitis migrans* en un grupo de pacientes con cáncer de próstata (107), esta asociación se ha encontrado en multitud de estudios y está claramente establecida. Además, la presencia de trombosis se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad.

Los tipos de tumor que más frecuentemente se asocian a ETEV son el cáncer de pulmón, de próstata y colono-rectal, en varones, y el cáncer de mama, ovario y pulmón en mujeres, lo que refleja la alta incidencia de estos tumores en la población general. En estudios dirigidos a evaluar la incidencia de ETEV según el tipo de cáncer, son los tumores cerebrales y adenocarcinomas de ovario, páncreas, colon, estómago, pulmón, próstata y riñón los que presentan una incidencia más elevada (106). Sin embargo, según los datos de la Asociación Médica Americana (AMA), el riesgo más alto de ETEV se encuentra en pacientes con una neoplasia hematológica (leucemia, linfoma o mieloma) (OR: 28), seguido de aquellos con tumores de pulmón (OR: 22,2) y cáncer gastrointestinal (OR: 20,3). El incremento medio es siete veces mayor respecto a

pacientes sin neoplasia (OR: 6,7) (107). El mayor riesgo trombótico se presenta en los tres primeros meses tras el diagnóstico de una neoplasia con una OR de 53,5. Transcurridos dos años el riesgo disminuye aunque sigue siendo mayor que en pacientes sin cáncer (108).

El uso de terapias agresivas en el tratamiento de pacientes oncológicos (quimioterapia, terapia anti-angiogénica, agentes estimulantes de la eritropoyesis o terapia hormonal) aumenta el riesgo trombótico. Además, los catéteres venosos centrales, comúnmente insertados para infundir estos tratamientos, están asociados con un 27-67% más de riesgo trombótico (109). La superficie trombogénica de estos catéteres puede activar a las plaquetas y a serín-proteasas, tales como los factores XII y X (110). La variación del riesgo depende del tipo de catéter, la permanencia del mismo, el tipo de enfermedad y la posición.

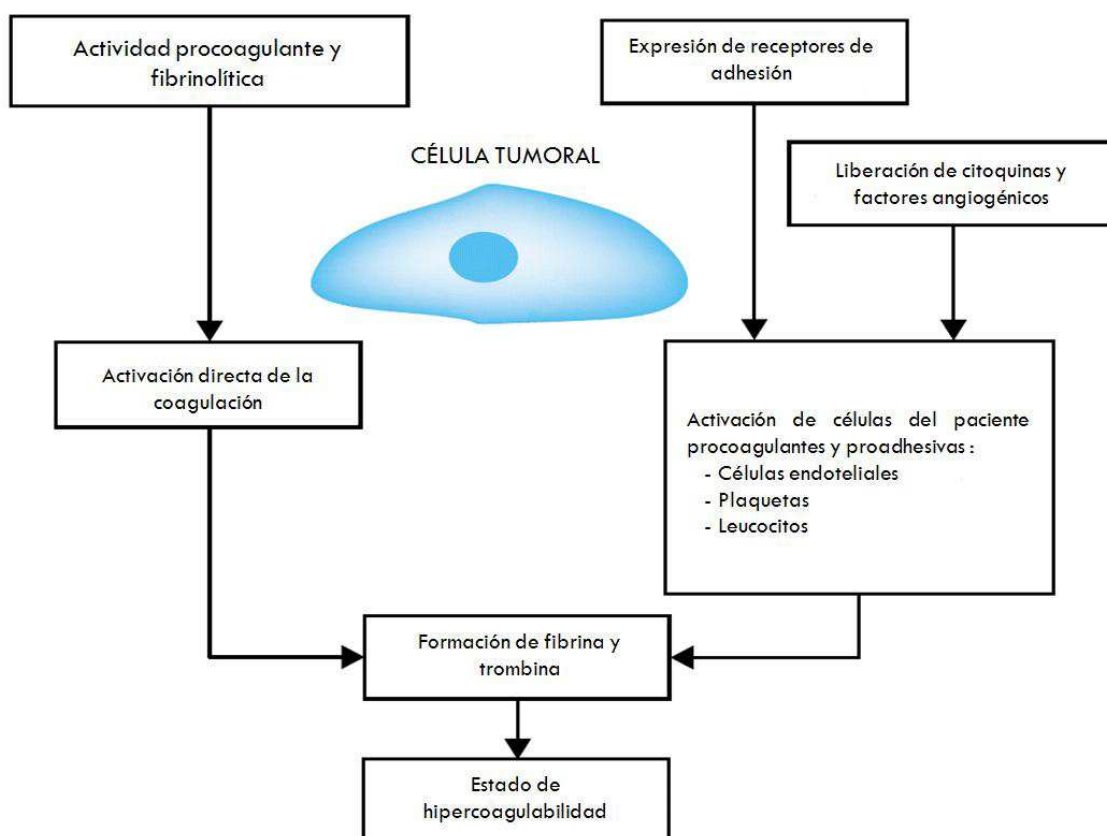


Figura 8: Propiedades protrombóticas de las células tumorales (115).

Muchos de los pacientes oncológicos presentan niveles elevados de FV, VIII, IX y XI, así como de marcadores de activación de la coagulación, complejo trombina-antitrombina, fragmento 1+2 de la protrombina, fibrinopeptido y dímero-D (111). Las células tumorales favorecen el estado procoagulante mediante la expresión constitutiva de FT. Niveles elevados de FT, junto con altos niveles de FVIIa sugieren una activación de la vía

extrínseca de la coagulación (112-114). Además, las células tumorales favorecen la expresión de reguladores del sistema fibrinolítico, produciendo un desbalance en la fibrinólisis y el proceso de coagulación (115) (figura 8), de citoquinas como la IL1 β y del factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) (inductores de FT) (109). Asimismo, provocan la activación y la agregación de las plaquetas mediante interacciones celulares y la secreción de mediadores solubles como el ADP o la trombina (109).

2.2.2 Trombosis arterial

La trombosis venosa y la trombosis arterial se han considerado durante muchos años dos entidades distintas debido a las diferencias anatómicas y a las distintas manifestaciones clínicas. Sin embargo, existen datos que apoyan una relación entre ambas entidades, lo que podría reflejarse en un mayor riesgo de ETEV en aquellos pacientes que previamente han sufrido un evento arterial.

Las dos entidades comparten ciertos factores de riesgo, como la obesidad, la DM, la HTA o la hipertrigliceridemia (62). Además, existen determinadas condiciones clínicas que favorecen la aparición de ambas enfermedades como la hiperhomocisteinemia, el síndrome antifosfolípido (SAF), la hemoglobinuria paroxística nocturna, las infecciones, los síndromes mieloproliferativos o la terapia hormonal (116).

Varios grupos han demostrado una asociación entre la ETEV y la aterosclerosis, base fisiopatológica de la mayoría de los eventos trombóticos arteriales. Los pacientes con TVP idiopática presentan una mayor incidencia de placas de ateroma en la arteria carótida que los pacientes con trombosis secundaria y que los controles (OR: 1,4) (117). Por otro lado, la incidencia de ETEV en pacientes con o sin enfermedad arterial es del 33% vs 26% (117). Además, los pacientes con trombosis arterial cérico-craneal o periférica tienen un mayor riesgo tanto de TVP (OR: 1,9; OR: 2,9) como de TEP (OR: 1,4; OR: 1,2) (117). Por otro lado, en pacientes con un primer evento trombótico idiopático, que tras el tratamiento anticoagulante son tratados con dosis bajas de aspirina, se observa una reducción del ratio de los eventos vasculares mayores (infarto agudo de miocardio [IAM], ictus o muerte por accidente cardiovascular) (118).

2.2.3 Infección aguda

Varios grupos han demostrado una asociación entre los procesos infecciosos y la ETEV, tanto TVP como TEP, con ORs variables (119-122) (tabla 6). Las infecciones agudas diagnosticadas en pacientes ingresados (119, 121), así como en pacientes ambulatorios (120-122), están asociadas a un incremento del riesgo de ETEV. Esta asociación es más

fuerte durante las dos primeras semanas tras la infección (tabla 6), y aunque existen datos que indican una asociación hasta 52 semanas después, va disminuyendo con el tiempo.

Tabla 6: Asociación entre los procesos infecciosos y la ETEV.

Asociación	OR	Referencia
Infección- ETEV	5,6	(121)
Infecciones urinarias- TVP	2,1	(122)
Infecciones respiratorias- TVP	2,9	(122)
Infecciones urinarias- TEP	2,1	(122)
Infecciones respiratorias-TEP	11,0	(122)
Infecciones agudas- ETEV	1,7	(119)
Infecciones respiratorias-TVP	2,6	(120)

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar.

Los datos nos indican que las infecciones agudas se asocian a TVP y TEP individualmente, presentándose una asociación más estrecha entre las infecciones respiratorias y el TEP. Se ha descrito también una mayor asociación de la ETEV con infecciones causadas por bacterias gram-positivas, lo cual podría deberse a una respuesta inflamatoria más rápida y severa en estos casos (121).

La asociación entre la ETEV y las infecciones podría estar relacionada con el estado inflamatorio sistémico que se produce en situaciones de infección aguda (122). La inflamación está íntimamente relacionada con la función endotelial tanto de arterias como de venas, por lo que este podría ser el nexo de unión entre las infecciones y la ETEV. Por otro lado, los pacientes con infecciones agudas pueden estar sometidos a una mayor inmovilización, lo cual aumentaría también el riesgo trombótico (119, 122).

2.2.4 EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria común asociada a un índice de hospitalización alto. Los pacientes con EPOC sufren un riesgo mayor de ETEV debido a la aparición de algunos factores de riesgo concomitantes: la escasa actividad física que les permite su enfermedad, la edad avanzada, el consumo de tabaco, las infecciones respiratorias, la aparición de fallo ventricular derecho o el éstasis venoso (123). La incidencia de ETEV en pacientes con EPOC varía entre el 20 y el 60% según las series, siendo del 11% en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Además, la mortalidad por ETEV es superior en estos enfermos (124).

2.2.5 SAF

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune incluida dentro de la clasificación de las trombofilias adquiridas. Clínicamente se caracteriza por asociarse a trombosis arterial o venosa y a complicaciones a nivel obstétrico, pérdidas fetales y abortos recurrentes. A nivel biológico o de laboratorio se define por la presencia de anticuerpos (Ac) antifosfolípidos (125) (tabla 7). Cuando no está asociado a ninguna enfermedad autoinmune hablamos de SAF primario. Se define SAF secundario cuando está asociado a lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras enfermedades autoinmunes (126). El diagnóstico se realiza cuando el paciente cumple al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, siendo necesarias al menos dos determinaciones positivas separadas por un mínimo de 12 semanas y un máximo de 5 años.

La forma más común de ETEV asociada a SAF es la TVP de miembros inferiores con o sin TEP. El 20% de los pacientes con ETEV presentan niveles moderadamente elevados de anticuerpos antifosfolípidos antes del evento trombótico. Además, un tercio de los pacientes con SAF debutan con un evento trombótico (125).

Tabla 7: Criterios diagnósticos SAF.

Criterios clínicos	Trombosis vascular Morbilidad obstétrica
Criterios de laboratorio	Anticoagulante lúpico Ac anticardiolipinas (IgG/IgM) Ac anti β_2 glicoproteína (IgG/IgM)

IgG: inmunoglobulina G, IgM: inmunoglobulina M.

El riesgo trombótico asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha estudiado tanto en pacientes con LES como en la población general. El anticoagulante lúpico es el factor de riesgo que con mayor intensidad se asocia a trombosis tanto en pacientes con LES (OR: 6,6) como en pacientes sin LES (OR: 5-16) (127).

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

2.3.1 Obesidad

La relación entre la ETEV y la obesidad será expuesta en un apartado posterior (*apartado 4*).

2.3.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una situación clínica causada por la interacción entre la predisposición genética y determinadas condiciones ambientales como el peso, la ingesta de sal, el consumo de tabaco o el estrés.

La HTA es un factor de riesgo bien establecido en enfermedades como el ictus o el IAM; sin embargo, su papel en la ETEV es controvertido. Existen numerosas publicaciones que han investigado el papel de la HTA como factor de riesgo en la ETEV. En un meta-análisis publicado en 2008 en el cual se analizaron un total de 12.813 casos de trombosis, no se encontró asociación entre estas dos entidades (OR: 1,2) (62); resultado que fue confirmado por otros estudios con un menor número de casos (128), mientras que en otros estudios no se encontró asociación con la presión sistólica elevada pero sí con la presión diastólica >100mmHg (63).

La razón fisiopatológica por la que la HTA podría suponer un factor de riesgo para la ETEV está relacionada con el daño endotelial. En condiciones de hipertensión el balance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras se encuentra alterado, lo cual da lugar a cambios en el endotelio vascular que provocan que la presión se mantenga alterada (129). Además, la hipertensión se encuentra asociada con cierto grado de inflamación. La combinación de la inflamación crónica y el daño que sufre el endotelio pueden dar lugar a una superficie endotelial con propiedades procoagulantes (130).

2.3.3 Dislipemia

La relación entre la ETEV y la dislipemia se desarrollará en un apartado posterior (*apartado 3*).

2.3.4 Diabetes Mellitus

El término diabetes mellitus engloba un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, que puede ser producida por defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La incidencia de DM es del 5,9% en la población global entre 25-79 años (131).

La DM se ha definido como una condición protrombótica en la que se encuentran alterados los niveles de distintos factores implicados en los procesos de coagulación y fibrinólisis: PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno), FVII, FvW, FVIII o FXII (132). Además, la hiperglucemia a largo plazo se asocia con el daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, lo que da lugar a otras complicaciones que podrían estar asociadas a un mayor riesgo de ETEV, como por ejemplo una mayor inmovilización, o una mayor incidencia de obesidad entre estos pacientes (133).

El papel de la DM como factor de riesgo en la ETEV no se ha estudiado tanto como otros factores de riesgo cardiovascular. Los datos publicados hasta el momento son controvertidos. Algunos estudios encuentran que la DM es un FR independiente para el

desarrollo de ETEV (134), con OR variables entre 1,4 (62) y 1,7 (128). Sin embargo, existen otras publicaciones en las que no se evidencia una relación independiente entre las dos entidades (62, 133, 135).

2.3.5 Tabaco

El consumo de tabaco es uno de los factores de riesgo mejor establecidos en la trombosis arterial, sin embargo su papel en la ETEV es controvertido, como reflejan algunos meta-análisis publicados (62, 63).

El consumo de tabaco incrementa los niveles de fibrinógeno, así como de algunos factores de coagulación (FVIIa, FIX, fragmento 1+2 de la protrombina, fibrinopéptido A, FX), a la vez que promueve la activación del sistema inflamatorio (136). Se ha propuesto que el efecto adverso del tabaco pudiera ser agudo, ya que no hay diferencias entre exfumadores y no fumadores en relación al riesgo de trombosis (137).

Además, mientras que algunos estudios no encuentran asociación entre el consumo de tabaco y la ETEV (128), otros lo han definido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta enfermedad con OR que varían entre 1,3 y 2,8 (137-140). El consumo de tabaco se asocia al riesgo de trombosis de forma dependiente con la dosis (137, 139) y es mayor en mujeres que en hombres (137), actuando de forma sinérgica con la toma de anticonceptivos orales hasta alcanzar una OR de 8,8 en mujeres fumadoras habituales con tratamiento hormonal (140).

2.4 FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS

Entendemos por factores ambientales o adquiridos aquellas características del paciente que pueden ser modificadas, condiciones clínicas de carácter no permanente y situaciones transitorias, como los viajes aéreos de larga duración o la inmovilización.

2.4.1 Embarazo o puerperio

El embarazo y el puerperio se consideran situaciones de riesgo trombótico y son incluidos en las listas de factores de riesgo trombótico de la mayoría de los estudios publicados (16, 70, 73). La ETEV es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad durante el embarazo y el puerperio (141-145). La incidencia de la ETEV en mujeres embarazadas se estima en 0,76-1,72 por cada 1.000 embarazos (143), lo que supone un riesgo entre 4 y 6 veces mayor que en mujeres de la misma edad que no están embarazadas (141-144). Las TVP no tratadas evolucionan a TEP en el 24% de las pacientes embarazadas, con una tasa de mortalidad asociada del 15% (141). En

mujeres con trombofilia hereditaria el riesgo puede aumentar hasta 15,2 veces respecto a mujeres de la misma edad sanas y no embarazadas (144).

El embarazo está considerado como un estado trombogénico que conlleva una serie de cambios en el sistema hemostático. Estos cambios forman parte de un proceso de preparación fisiológica para proteger el organismo de las complicaciones hemorrágicas del parto.

Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo tienen como objetivo evitar la muerte materna por hemorragia durante el parto y comienzan a producirse desde las primeras etapas de la gestación. Estos cambios afectan a las tres principales causas de trombosis propuestas por Virchow:

- a) Estado de hipercoagulabilidad: Durante la gestación se produce un aumento en los niveles de los factores de coagulación: FvW, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXII y de fibrinógeno y una disminución de los factores XI y XIII. Además, durante el embarazo se adquiere resistencia a los anticoagulantes naturales: pérdida de sensibilidad a la PC activada (PCA), y disminución de los niveles de proteína S (PS) funcional. Estos cambios van acompañados de una supresión en el sistema fibrinolítico caracterizada por un aumento en los niveles de PAI-1 y PAI-2, este último producido por la placenta (141-143).

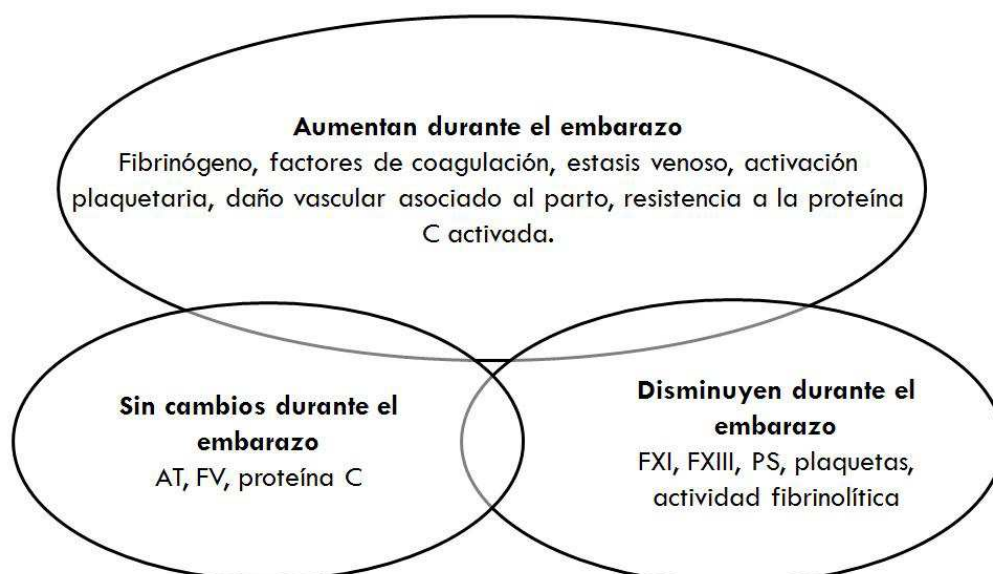


Figura 9: Cambios durante el embarazo. AT: antitrombina. FV: factor V de la coagulación. FXI: factor XI de la coagulación. FXIII: factor XIII de la coagulación. PS: proteína S.

- b) Éstasis venoso: Reducción de la velocidad del flujo sanguíneo de un 50% aproximadamente, que se produce principalmente en la recta final del

embarazo, a partir de la semana 25 y que dura hasta unas 6 semanas después del parto. Esto se debe principalmente a dos razones: la disminución en la distensibilidad de los vasos y el crecimiento progresivo del útero que dificulta el retorno venoso (141, 143).

- c) Daño endotelial: Se produce durante el parto en la vasculatura pélvica, ya sea por vía vaginal o por cesárea.

2.4.2 Inmovilización

La inmovilización puede ser consecuencia de una cirugía, un traumatismo o incluso un viaje de larga duración, por ello todos estos factores se estudiarán de forma individual. En este apartado nos centraremos en la inmovilización por causa médica no quirúrgica ni traumática.

Son muchos los estudios que reconocen la importancia de la inmovilización como factor de riesgo para la ETEV, las OR varían entre 5,5-11,1 en función de las series (67-69, 73, 119, 120, 146, 147). Estudios retrospectivos han demostrado que el 59% de los casos de ETEV suceden en pacientes ingresados (el 35% por causas no quirúrgicas). También se ha descrito que el 42% de los TEP se inician durante la hospitalización (147).

El flujo sanguíneo en la zona de las válvulas venosas es lento, especialmente en los miembros inferiores, efecto que se ve acentuado con la inmovilización (73). Por tanto, el proceso de retorno de la sangre que lleva a cabo la musculatura de la pantorrilla se ve interferido en estas circunstancias. Esta es la razón por la cual un encamamiento prolongado se considera un factor de riesgo en distintas circunstancias clínicas, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas. Un ejemplo claro son los pacientes con isquemia cerebral, en los que la frecuencia de TVP es del 53%, afectando en el 90% de los casos al miembro parético.

2.4.3 Viajes de larga duración

Los viajes de larga duración, especialmente los viajes en avión, son considerados un factor de riesgo para la ETEV. El desarrollo de un evento trombótico tras un viaje de larga duración es conocido como el «síndrome de la clase turista» debido a que en su origen se asociaba al espacio reducido del que disponían los pasajeros en los vuelos. Aunque con el tiempo se ha demostrado que el aumento en el riesgo de trombosis está asociado a la combinación de distintos factores.

El mecanismo por el que se produciría este incremento de riesgo, a pesar de no estar claramente establecido, parece estar en relación con la baja movilidad de los miembros inferiores que causa un mayor éstasis venoso. Este hecho, junto con otros factores como la saturación de oxígeno, la deshidratación, la presión de la cabina, el excesivo consumo de alcohol o café, el uso de hipnóticos, la duración del vuelo y los cambios de zona horaria estarían implicados en el proceso (148, 149). Además, parece claro que la mayoría de los sujetos que desarrollan ETEV presenta factores de riesgo predisponentes (70-90%) como obesidad, trombofilia hereditaria, cáncer, insuficiencia cardíaca... (148, 149). En un estudio llevado a cabo fundamentalmente en población española se han encontrado como factores predisponentes un índice de masa corporal (IMC) alto, un evento trombótico previo, el uso de hormonas y la existencia de trombofilia (150).

Se han presentado datos variables tanto de la incidencia de ETEV asociada a un viaje prolongado, así como del aumento de riesgo producido por dicha situación, como queda reflejado en distintas publicaciones y meta-análisis (62, 69, 119, 148, 151, 152), con riesgos relativos entre 0,4 y 4,4. También son dispares las opiniones sobre si solo afecta a viajes en avión o también a los viajes de más de seis horas de duración en tren, autobús o coche, que podrían producir un efecto similar. Lo que parece estar más claro es que el riesgo aumenta a medida que lo hace el tiempo de viaje (153).

2.4.4 Traumatismo y cirugía

La cirugía mayor es uno de los factores de riesgo mejor establecidos para la ETEV. Haber sido intervenido entre los 45-90 días previos supone un riesgo de 4 a 22 veces mayor de desarrollar un evento trombótico en función del tipo de cirugía (69, 73). Las cirugías de mayor riesgo son la cirugía mayor abdominal y pélvica incluyendo la cirugía ginecológica y urológica, la cirugía oncológica, la cirugía ortopédica y la neurocirugía. En las cirugías ortopédicas de cadera y rodilla se ha descrito una frecuencia de trombosis hasta un 50% mayor en pacientes que no recibieron profilaxis antitrombótica (73).

En general, se considera que cuanto más compleja es la cirugía, mayor es el riesgo de trombosis, excepto para las cirugías traumatológicas en las que el riesgo aumenta incluso en intervenciones menores. El riesgo está determinado por la combinación de diversos factores que rodean a la cirugía: la intervención en sí misma y el traumatismo que se produce, la anestesia, la hospitalización (y la consiguiente inmovilización) y las posibles enfermedades concomitantes (73).

El 58% de los pacientes con traumatismo mayor que no son tratados con profilaxis antitrombótica desarrollan una TVP en los 21 días siguientes al traumatismo (73, 153). Los factores de riesgo independientes en esta población son: edad avanzada, transfusiones sanguíneas, rotura de fémur o tibia y lesión espinal (153).

Tabla 8: Factores de riesgo asociados al desarrollo de ETEV en pacientes con traumatismo.

Factor de riesgo	OR (IC 95%)
Edad \geq 40 años	2,3
Fractura pélvica	2,9
Fractura miembro inferior	3,2
Lesión espinal con parálisis	3,4
Lesión en la cabeza	2,6
Ventilación > 3 días	10,6
Estado de shock en la admisión	1,9
Necesidad de cirugía mayor	4,3
Herida abierta	7,9

El traumatismo, al igual que el que se produce en el procedimiento quirúrgico, hace que el FT se exponga al torrente sanguíneo, lo cual implica la activación de la coagulación y permite la formación del trombo. En estos pacientes, la inmovilización juega también un papel importante en el desarrollo del evento trombótico (153). Por tanto, el riesgo en estos pacientes está determinado por multitud de factores asociados (tabla 8) (154).

2.4.5 Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal es uno de los factores de riesgo trombótico mejor establecido en mujeres, y se asocia con un incremento del riesgo de ETEV tanto en mujeres postmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutorio (THS) como en mujeres premenopáusicas que toman ACO.

El riesgo trombótico está asociado a la ingesta de estrógenos, y es más elevado cuanto mayor cantidad de este compuesto esté presente en el preparado hormonal. Por ello, a lo largo de los años el contenido en estrógenos se ha reducido paulatinamente. Además, el riesgo trombótico depende del modo de aplicación y de la duración del tratamiento (155).

El mecanismo por el cual los estrógenos producen un aumento del riesgo trombótico se asocia con acciones directas sobre la pared vascular, cambios en factores que promueven la disfunción endotelial y cambios en el sistema hemostático (73). Se pueden producir cambios en los niveles de los factores de coagulación (II, VII, VIII, X), aunque suelen ser discretos. Igualmente, en este contexto existe una disminución de los anticoagulantes naturales (PS y AT) y una inhibición de la fibrinólisis (reducción de los niveles de PAI-1 y TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) (73, 155).

Uno de los efectos más importantes de los estrógenos es el desarrollo de una resistencia adquirida a la PCA, causada en parte por el aumento del FVIII (73, 155).

a) Anticonceptivos hormonales combinados

La toma de anticonceptivos es la primera causa de ETEV en mujeres jóvenes, aunque el riesgo absoluto en esta población permanece bajo. Se trata de mujeres generalmente sanas y en edad reproductiva, donde el riesgo absoluto es inferior a 1 en 10.000 mujeres al año, en usuarias de ACO el riesgo puede aumentar entre 2 y 4 veces (69). El mayor riesgo aparece en mujeres que toman anticonceptivos de segunda generación durante el primer año de tratamiento (69, 156). Asimismo, se ha demostrado un aumento del riesgo en aquellas pacientes en las que existen otros factores de riesgo como la obesidad, el FVL o la historia familiar de trombosis (69, 155) (tabla 9).

Tabla 9: Riesgo estimado para distintos FR protrombótico en combinación con los ACO.

Factor de riesgo	Riesgo estimado*	Riesgo estimado en combinación con ACO*
FVL heterocigoto	4-8	28-35
PT20210A heterocigoto	2-3	16
Viaje de larga duración	2-4	14-20
Trauma/cirugía	2-5	5-12,5
Obesidad	1,7-2,4	10-24
Tabaco	1,4-3,3	8,8

*Número de veces que aumenta el riesgo. ACO: anticonceptivos orales, FVL: factor V Leiden.

b) Terapia hormonal sustitutiva

Existen diversos estudios caso-control que sugieren un riesgo de dos a cuatro veces superior en mujeres sometidas a THS (69, 156). El estudio HERS muestra un riesgo de dos a siete veces mayor en mujeres tratadas con THS frente a mujeres tratadas con placebo, y, al igual que sucede con los ACO, el efecto resulta aditivo con otros factores de riesgo y es mayor durante el primer año de tratamiento (157).

2.5 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

La trombofilia hereditaria se define como la tendencia al desarrollo de trombosis determinada genéticamente. Aunque hace referencia tanto a trombosis arterial como venosa, se emplea con mayor frecuencia en el contexto de esta última. La trombofilia hereditaria caracteriza a un grupo diverso de pacientes: con un evento trombótico a edad temprana, con trombosis recurrentes, con historia trombótica familiar, con trombosis idiopática y con trombosis de localización inusual y/o presentación clínica desproporcionada al estímulo trombótico.

La predisposición genética a la trombosis venosa está por tanto determinada por deficiencias en los procesos de anticoagulación natural (PC, PS o AT), o mutaciones

genéticas concretas que se relacionan con alteraciones en el proceso de coagulación. En general, estas alteraciones se traducen en un incremento en la inactivación de la trombina, o en un fallo en el control de la generación de la misma (figura 10) (10).

La trombofilia familiar fue descrita por primera en 1965 en una familia con tendencia hereditaria a la trombosis causada por un déficit de AT (158). Posteriormente fueron identificados los déficits de PC y PS como causas de trombofilia hereditaria. En los años noventa del siglo XX se identificaron las dos mutaciones con riesgo trombótico más prevalentes en la población. En 1993 se describió por primera vez la resistencia a la PC activada (159), la cual se produce en la mayoría de los casos debido a la mutación FVL (160). Pocos años después se describió la mutación G20210A en el gen de la protrombina responsable del aumento de los niveles de protrombina en plasma (97).

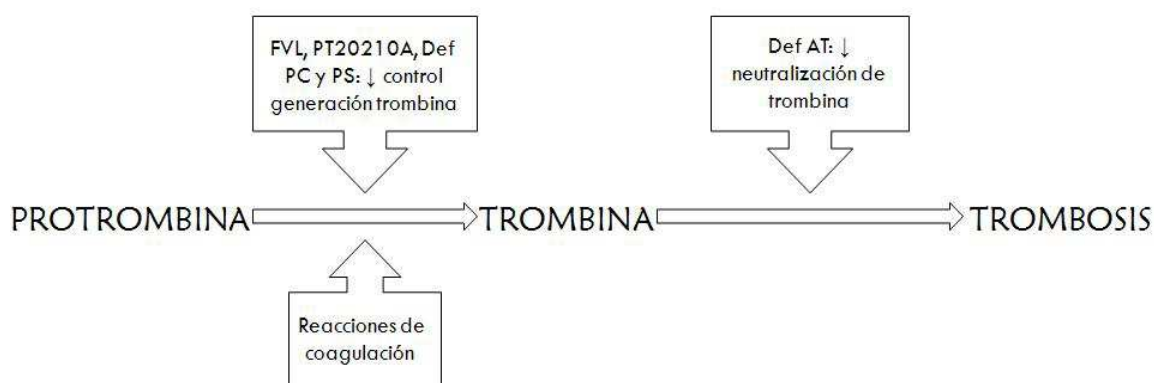


Figura 10: Mecanismos causantes de trombofilia hereditaria. FVL: factor v leiden, PC: proteína C, AT: antitrombina (10).

Inicialmente se pensó en la trombofilia familiar como una enfermedad de herencia autosómica dominante con una penetrancia incompleta. Pero en la actualidad la ETEV se considera una enfermedad multifactorial y compleja, en la que la suma de múltiples genes y la interacción con factores ambientales determinan en cada individuo el grado de susceptibilidad a la trombosis (100, 161).

2.5.1 Factor V Leiden

El FV de la coagulación es una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 330 KDa. El FV se activa en la superficie de las plaquetas en presencia de calcio, y actúa como cofactor del FXa en el complejo protrombinasa catalizando la generación de trombina. En su forma inactiva el FV actúa como cofactor de la PCA en la regulación de la actividad del FVIIIa (10, 73, 100). La inactivación del FVa se produce mediante la interacción con la PCA, que a su vez es activada por la trombina, y esto permite la regulación del proceso.

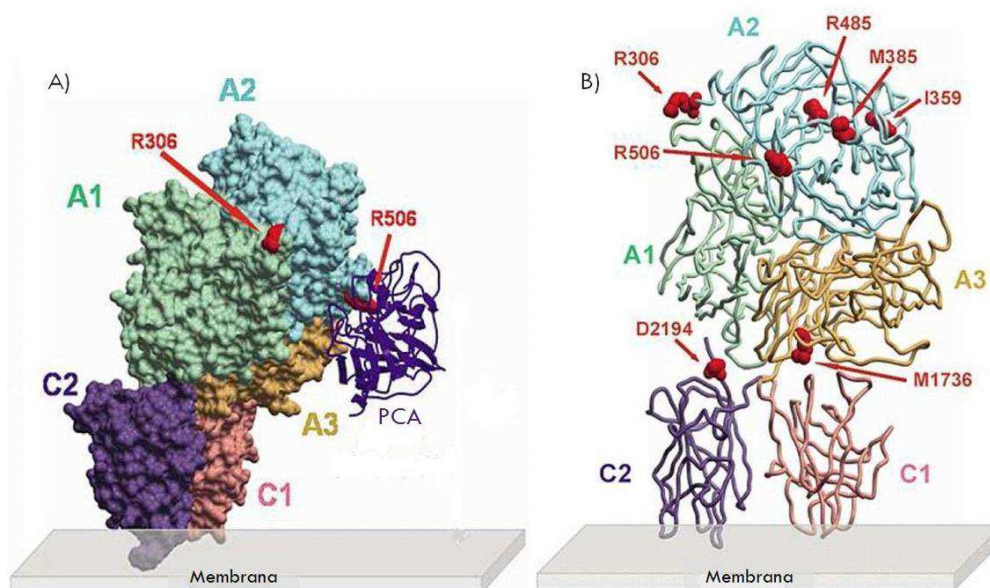


Figura 11: A) Estructura tridimensional del complejo FVa-PCA. B) Mutaciones en el FVa relacionadas con la resistencia a PCA (160).

La causa más común de trombofilia hereditaria es la resistencia a la proteína C activada (RPCA), descrita inicialmente en 1993 en un grupo de familias con tendencia a la trombosis venosa y una respuesta anticoagulante disminuida a la PCA (159). Poco tiempo después se descubrió que la mayoría de los pacientes con RPCA eran portadores de una mutación puntual (G/A) en el nucleótido 1691 del gen que codifica el FV (rs6025). Esta mutación provoca un cambio de arginina por glutamina en la posición 506 de la molécula, lugar de interacción con la PCA (figura 11) (160, 162, 163). Esta alteración implica la síntesis de una molécula que fue definida como factor V Leiden.

El FVL es una molécula que puede ser activada por trombina y que conserva toda su capacidad procoagulante pero que es menos sensible a la inactivación por PCA que el FV. La PCA reconoce los residuos de arginina en las posiciones 506, 306 y 679 del FVa y los hidroliza, produciéndose la inactivación (figura 11A). La sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 hace que no se produzca la hidrólisis de este enlace, lo cual impide la exposición de las otras argininas y por tanto dificulta la acción de la PCA, lo que reduce considerablemente la acción de la PCA y, en consecuencia, la inactivación del FVa (160).

La mutación G1691A tiene por tanto una doble consecuencia, por un lado hace más difícil la inactivación del FVa (lo que favorece su actividad procoagulante) y, por otro, disminuye la disponibilidad de FV inactivo (cofactor de la PCA en la regulación de la actividad del FVIIIa).

El FVL es la mutación trombofílica hereditaria más frecuente. Su prevalencia varía ampliamente entre las distintas razas y áreas geográficas. En la población caucásica tiene una prevalencia próxima al 5%, aunque se han publicado estudios que la estiman entre el 2% y el 15% (94, 160). Se ha detectado una prevalencia mayor en el norte que en el sur de Europa, con la excepción de Grecia, donde se alcanza una prevalencia del 7% (68, 93, 95). Sin embargo, en otros grupos étnicos (africanos, asiáticos o hindúes) es prácticamente nula (69, 94, 164).

Los portadores heterocigotos del alelo mutado tienen entre tres y ocho veces más riesgo de padecer un evento trombótico, mientras que para portadores homocigotos el riesgo puede ser hasta ochenta veces más elevado (161, 165). Con un 4% de prevalencia de la mutación en la población, y un riesgo relativo de 8, el FVL sería responsable del 22% de los eventos trombóticos (161).

El primer estudio en población española indicaba una prevalencia de la mutación del 14,1% en pacientes con ETEV, mientras que solo el 1% de los sujetos control eran portadores de la mutación (166). Datos publicados por el registro RIETE en el año 2010 indican una prevalencia del 11,5% en pacientes con ETEV (167).

2.5.2 Mutación G20210A en el gen de la protrombina

La protrombina es una proteína formada por 581 aminoácidos (aa), con un peso molecular aproximado de 70 KDa, que es sintetizada en el hígado y actúa como precursora de la trombina. En la fase inicial de la coagulación el FXa actúa sobre la protrombina generando trombina en presencia de calcio.

En 1996 fue descrita por primera vez la mutación G20210A de la protrombina (rs1799963), una sustitución de guanina por adenosina en la posición 20210 de la región 3' no traducible del gen codificado en el cromosoma 11. El 87% de los pacientes portadores del alelo mutado presentaban niveles de actividad de protrombina elevados, lo que se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar un evento trombótico (69, 97, 73).

La mutación G20210A es el segundo factor de riesgo genético más frecuente tras el FVL. La prevalencia en la población general muestra cierta variabilidad geográfica, encontrando una frecuencia que varía del 1% al 6% en la población caucásica, siendo más frecuente en el sur que en el norte de Europa (10, 97, 98). Sin embargo, en la poblaciones africanas, asiáticas y nativas de América es extremadamente rara (98). La prevalencia en pacientes con trombosis venosa varía entre el 18% en pacientes

seleccionados con historia familiar de trombosis, y el 6% en pacientes no seleccionados con un primer evento trombótico (97).

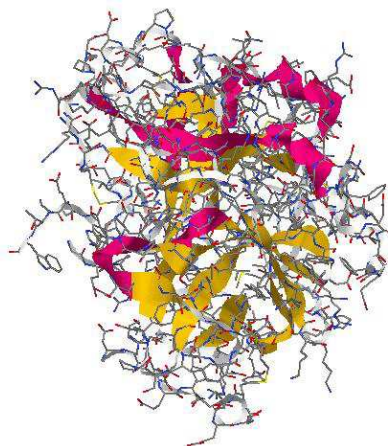


Figura 12: Estructura de la protrombina.

Los estudios en población española indican una prevalencia del alelo mutado que varía entre un 2,7% y un 9,1% (168, 169). La frecuencia más alta descrita en España es de un 17,2%, correspondiente a un estudio caso-control en una población de Barcelona (166). Sin embargo, en la población del sur de España la prevalencia de esta mutación varía entre el 1,4% en la población general, y el 7,3% en los pacientes con ETEV (170). Más recientemente en un análisis publicado por el registro RIETE se muestra una incidencia del 8,7% para el alelo mutado en un grupo total de 3.005 pacientes con ETEV testados (167).

2.5.3 Deficiencia de anticoagulantes naturales

Las deficiencias de AT, PC y PS se encuentran en menos del 1% de la población general y en menos del 10% de los pacientes con ETEV (171-173) y provocan un aumento del riesgo de trombosis, y en la mayoría de los casos de déficit de anticoagulantes naturales el primer evento trombótico se presenta a edad temprana, antes de los 45 años.

Debido a que son anomalías raras, los estudios basados en la población general para estimar el riesgo son escasos y la mayoría de la información disponible ha surgido de estudios familiares. En las familias con historial de trombofilia es frecuente encontrar más de un defecto genético relacionado con la trombosis, lo que puede interactuar con el déficit de anticoagulantes naturales. Por tanto, los resultados de estos estudios se deben

interpretar con cautela, y no está claro que puedan ser extrapolados a sujetos con la misma deficiencia que no procedan de familias con trombofilia (10, 69, 73).

2.5.3.1 Proteína C

La proteína C es una glicoproteína de elevado peso molecular, aproximadamente 55 KDa, cuya síntesis, dependiente de vitamina K, se realiza en el hígado. La PC se sintetiza como proenzima, se activa por la acción del complejo trombina-TM y precisa de la presencia de su cofactor, la PS. Cuando la PC se une a su receptor en la superficie endotelial se potencia su activación por trombina. Una vez activada, la PCA, actúa como un potente anticoagulante desactivando el FVa y el FVIIIa.

En pacientes con déficit de PC se ha estimado una prevalencia de trombosis del 3%, que en comparación directa con los controles confiere un riesgo relativo seis veces y media superior (161). La prevalencia en la población general se calcula en un 0,2% (161). En la población española la frecuencia del déficit heterocigoto es aproximadamente del 3,2% en pacientes con trombosis (174).

2.5.3.2 Proteína S

La PS es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado, endotelio, megacariocitos y células de Leydig testiculares, de forma dependiente de la vitamina K y que interviene como cofactor de la PC en la inactivación del FVa y del FVIIIa. Su forma activa circula libre en el plasma sanguíneo y supone un 40% del total de la PS, mientras que el 60% restante se encuentra en forma inactiva unido a la proteína transportadora de la subunidad C4b del endotelio.

El déficit de PS se divide en tres tipos en función de la disminución de los niveles de PS total o PS libre: tipo I) disminución de la PS total, libre y funcional; tipo II) alteración funcional pero con niveles de PS cuantitativamente normales; y tipo III) niveles de PS total normales pero con una disminución de la PS libre y funcional. La deficiencia de tipo II se debe en realidad a la resistencia a la PCA. Existe cierta dificultad para la interpretación de los resultados de laboratorio, ya que los niveles de PS pueden estar afectados por múltiples factores como la edad, el estado hormonal o la toma de ACO (161). Se ha estimado una prevalencia del 1% y un riesgo relativo de 2, lo que supone que esta deficiencia sea responsable del 1% de las trombosis en la población general (161). En la población española se ha estimado una prevalencia del 7,3% teniendo en cuenta los déficits tipo I y III (174).

2.5.3.3 Antitrombina

La AT es una proteína plasmática de síntesis hepática que actúa como principal inhibidor de la trombina y los factores Xa, IXa, y XIa, cuya concentración plasmática oscila en torno a 2,3 mmol/l. La deficiencia de AT se conoce desde 1965 (158), y es el desorden más severo de las alteraciones en los anticoagulantes naturales. El déficit de AT puede ser de dos tipos: tipo I) se produce una deficiencia cuantitativa de AT; tipo II) se presentan niveles de AT cuantitativamente normales pero la función de la proteína está alterada. Además, existen déficits adquiridos que se dan cuando se produce una síntesis disminuida debido a una insuficiencia hepática o situaciones asociadas a pérdidas de proteínas como ocurre en el síndrome nefrótico.

La mayoría de los pacientes con déficit de AT sufren un primer evento trombótico antes de los 25 años. El déficit de AT tiene una prevalencia cercana al 1% en los pacientes con ETEV, mientras que en la población sana se ha estimado una frecuencia del 0,02%, lo que supone un aumento del riesgo trombótico cincuenta veces mayor (161). En España la prevalencia es del 0,02% en la población general, del 1% en pacientes con ETEV no seleccionados y del 2,4% en pacientes seleccionados (175).

El mecanismo de acción pasa por la formación de un complejo ternario sustrato-AT-heparina, para lo cual la molécula posee dos sitios activos diferenciados. Uno de ellos para la unión con la heparina, la cual induce un cambio conformacional en la molécula de AT que hace el segundo centro activo más accesible para el sustrato. La nueva estructura tridimensional de la AT tiene una afinidad por el FXa 300 veces superior (175).

Se han descrito 130 mutaciones diferentes en la región codificante del gen de la AT, de ellas, las que dan lugar a cambios conformacionales en la molécula de AT son las más estudiadas en los últimos tiempos. La AT requiere de ciertos cambios conformacionales en su estructura tridimensional para que su capacidad antitrombótica sea óptima, estas mutaciones *minisense* afectan a residuos implicados en estos cambios conformacionales, por lo que la molécula de AT que se sintetiza no responde a los estímulos con los cambios conformacionales adecuados y su capacidad antitrombótica se ve afectada (175).

2.5.4 Otras alteraciones trombofílicas

Debido al conocimiento de las variantes del genoma humano y el desarrollo de nuevas tecnologías, que pueden cuantificar miles de *singles nucleotides polymorphism* (SNPs), se

pueden realizar análisis globales del genoma humano de SNPs para identificar variantes genéticas asociadas a enfermedades multifactoriales o complejas como la ETEV. Utilizando estas dos importantes herramientas tecnológicas se han realizado, en los últimos años, importantes contribuciones en el conocimiento de nuevas variantes genéticas implicadas en la trombosis.

2.5.4.1 Mutación -46C/T en el gen del Factor XII

El factor XII de la coagulación es una serín proteasa de 80KDa de peso molecular que se sintetiza en forma inactiva principalmente en los hepatocitos. La forma inactiva del FXII se activa al entrar en contacto con las superficies cargadas negativamente o por la acción de calicreína. La forma activa del FXII (FXIIa) activa el FXI iniciando la vía intrínseca de la coagulación (formación de fibrina) y participa en la fibrinólisis y en el sistema del complemento (176, 177). Recientemente, se ha descrito la contribución del FXII a la formación del trombo *in vivo*, mediante la interacción directa del extremo N-terminal del FXIIa y la fibrina o fibrinógeno (178).

Tabla 10: Asociación de la mutación -46C/T del FXII con distintas patologías trombóticas.

Población	N		C/T (%)		T/T (%)		OR*	Ref
	casos	controles	casos	controles	casos	controles		
ETEV	250	250	32	36	6	2	3,1	(179)
IAM <45 años	281	550	37	28	2	4	1,64	(180)
EAC	266	185	39,5	45,4	6,8	7,6	-	(181)
ETEV	471	471	35,7	38,2	5,5	6,4	0,82/0,88	(182)
EAC	174	211	-	-	5,7	1,4	4,8	(183)

* OR calculado para el genotipo T/T, salvo los casos en los que se indican dos datos de OR. TV: trombosis venosa. IAM: infarto agudo de miocardio. EAC: enfermedad aguda coronaria.

En España, se han publicado diversos estudios en distintas poblaciones y con resultados contradictorios, si bien algunos describen una asociación entre la presencia de la mutación en homocigosis (genotipo TT) y las distintas manifestaciones de la enfermedad vascular: IAM, enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVI), ETEV y enfermedad arterial coronaria (EAC) (179, 180, 183). La prevalencia del genotipo mutado homocigoto varía entre el 2% y el 6% en los pacientes con alguna patología trombótica, mientras que para los individuos sanos se han descrito frecuencias entre el 1,3% y el 2% (179, 180, 183).

2.5.4.2 Grupo ABO

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre el grupo ABO y la ETEV, aunque no todos, muestran una relación entre el grupo ABO y la ETEV con un mayor

riesgo de trombosis en portadores del grupo no-O (tabla 11). Se ha demostrado que los individuos con grupo no-O presentan niveles de FVIII y FvW más elevados que los sujetos con grupo O, a lo que se le atribuye el aumento del riesgo trombótico (184).

Tabla 11: Asociación entre el grupo sanguíneo no O y la trombosis venosa.

Patología	N		OR (IC 95%)	Ref
	casos	controles		
EDEV	250	250	2,6 (1,8-3,8)	(185)
TVP	474	474	1,8 (1,4-2,4)	(186)
TVP	301	301	2.0(1,4-2,9)	(187)
EDEV	492	1008	1,64 (1,31-2,05)	(188)

OR: odds ratio, EDEV: enfermedad tromboembólica venosa, TVP: trombosis venosa profunda.

2.5.4.3 Mutación en el gen de la sintaxina

El FvW inicia la adhesión de las plaquetas a la pared vascular dañada y posteriormente participa en la agregación plaquetaria. Parte del FvW se almacena en los cuerpos de Weible-Palade y es liberado tras la estimulación de las células endoteliales por diferentes agonistas fisiológicos como hipoxia, epinefrina, histamina, trombina, fibrina y vasopresina (189).

La STXBP5 (*syntaxin binding protein 5*), es miembro de la familia de las proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), que conducen la exocitosis mediante la fusión de gránulos y membranas, entre otros los cuerpos de Weibel-Palade. La sintaxina (STX2) es el sustrato de la STXBP5 (189).

El consorcio CHARGE (Cohorts for Heart an Aging Research Genomic Epidemiology) que engloba a 23.608 participantes de origen europeo, mediante estudios de GWAS, ha detectado dos *locus*, en 6q24 y en 12q24.3, asociados a la variabilidad de los niveles de FVIII y FvW. En estos dos *locus* se han detectado genes que codifican para la STX2 y su receptor (STXBP5), y que pueden estar relacionados con la exocitosis de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales y con la variabilidad de los niveles de FvW (190).

En un estudio caso-control adicional, se ha estudiado el efecto de distintos SNPs en los genes que codifican la STXBP5 y la STX2, en la concentración plasmática de FvW, y su posible asociación con un primer evento de trombosis arterial. Se detectaron dos SNPs (*rs1236* y *rs11061158*) en STX2 asociados a un mayor riesgo de trombosis en los pacientes (189).

3. DISLIPEMIA

La dislipemia hace referencia a un conjunto de alteraciones cualitativas o cuantitativas en las diversas familias de lipoproteínas plasmáticas. Las lipoproteínas participan activamente en el transporte sanguíneo de los lípidos y se caracterizan por presentar distintas composiciones en relación al colesterol libre o esterificado, los triglicéridos, los fosfolípidos y la composición proteica (apolipoproteínas).

En función de las lipoproteínas afectadas y del origen de las alteraciones, podemos diferenciar:

- Dislipemia primaria: producida por alteraciones debidas a defectos genéticos que afectan a las apolipoproteínas, las enzimas involucradas en el proceso metabólico (lipoproteín-lipasa [LPL], lipasa hepática [LH], lecitina colesterol aciltransferasa [LCAT]) o a los receptores celulares de las lipoproteínas.
- Dislipemia secundaria: se debe a alteraciones adquiridas en la función de alguno de los componentes citados anteriormente por efecto del tipo de alimentación, de fármacos o por patologías subyacentes.

Tabla 12: Valores de lípidos normales según *Third Report of the National Colesterol Education Program*.

	Óptimo	Casi óptimo	Límite alto	Alto	Muy alto
Colesterol total (mg/dl)	<200		200-239	>240	
Triglicéridos (mg/dl)	<150		150-159	200-499	>500
Colesterol LDL (mg/dl)	<100	100-129	130-159	160-189	>190
Colesterol HDL (mg/dl)	Alto ≥60	Bajo ≤40			

LDL: *low density lipoprotein*, HDL: *high density lipoprotein*.

La dislipemia se puede clasificar también en función de los lípidos alterados en: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta (191, 192).

1. Hipercolesterolemia: se caracteriza por la elevación de la concentración de colesterol plasmático total en ayunas, mientras que se mantienen niveles normales de triglicéridos. En la mayor parte de los casos se suele asociar con niveles elevados de colesterol asociado a LDL.
2. Hipertrigliceridemia: corresponde al aumento de la concentración del nivel de TG plasmáticos totales tras ayuno de una noche. Las elevaciones aisladas de TG se deben en su mayoría a un aumento de los niveles del colesterol asociado a

proteínas a muy baja densidad (VLDL) o a combinaciones de VLDL y quilomicrones.

3. Dislipemia mixta: en ella se encuentran elevados tanto los niveles de colesterol, como de triglicéridos determinados en ayunas.

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las alteraciones lipídicas en las poblaciones varía según las características genéticas de la población y de factores como la dieta y las costumbres o hábitos relacionados con la actividad física de los individuos que componen esa población.

Tabla 13: Hiperlipemias primarias de mayor prevalencia.

	Hipercolesterolemia poligénica	Hipercolesterolemia familiar	Hiperlipemia familiar combinada
Prevalencia	3-4/100. 80% de las dislipemias	1/500. 5% de las dislipemias	1/100. 15% de las dislipemias
Herencia	Poligénica	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Patogenia	Desconocida	Deficiencia del receptor para LDL	Desconocida
Edad de inicio	>20 años	Nacimiento	Niños
Lípidos	CT: 280-320 mg/dl	HT: CT 300-500 mg/dl HM: CT >600mg/dl	CT : 250-360 mg/dl ↑ LDL, ↑ TG, ↓ HDL
Riesgo cardiovascular	Elevado en mayores de 40 años	Muy alto a partir de los 10 años en HM y a partir de los 35 en HT	Alto a partir de los 40 años
Prevalencia en familiares de 1^{er} grado	20%	50%	50%

LDL: *low density lipoprotein*, CT: colesterol total, HT: heterocigoto, HM: homocigoto, TG: triglicéridos, HDL: *high density lipoprotein*.

Según los resultados del estudio INTERHEART que se publicaron en el año 2004, el factor de riesgo cardiovascular más importante es la dislipemia. En este estudio se evaluó la relación del tabaquismo, diabetes, hipertensión, obesidad abdominal y otros factores, tanto en hombres como en mujeres, con el riesgo cardiovascular. Se encontró que la relación ApoB/ApoA1 (apolipoproteína B/apolipoproteína A1), o relación C-LDL/C-HDL (colesterol asociado a LDL/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDL]), es el factor que más aumenta dicho riesgo. Con esta base se concluyó que la dislipemia es el factor de riesgo aislado más importante (193).

El estudio de los niveles de colesterol en distintas poblaciones muestra que los humanos tienen un colesterol total (CT) alrededor de 130 mg/dl, con un C-LDL entre 60 y 70 mg/dl y que algunos primates salvajes tienen niveles similares a estos; en cambio los adultos estadounidenses tienen niveles de colesterol alrededor de 210 mg/dl, lo cual no

está determinado por la genética, sino por el medio ambiente (194). Las características clínicas y epidemiológicas de las principales dislipemias se muestran en la tabla 13.

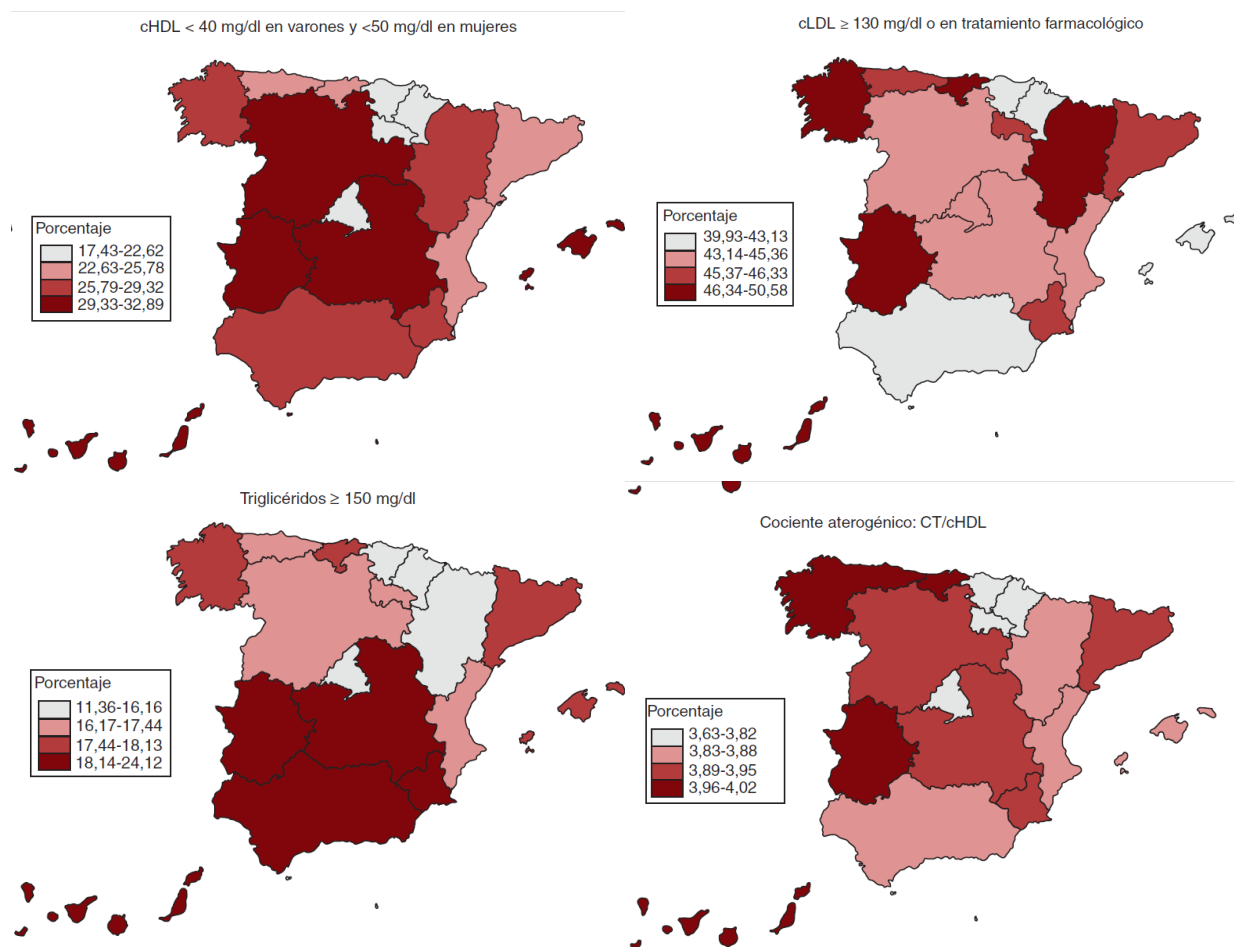


Figura 13: Distribución geográfica de la hipercolesterolemia en la población española en 2008-2010 (CLDL > 130 mg/dl o en tratamiento farmacológico; CHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres; TG > 150 mg/dl, y cociente aterogénico: CT/CHDL). Datos ajustados por sexo y edad. CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol sérico total (195).

El estudio ENRICA es un estudio transversal realizado de junio de 2008 a octubre de 2010 sobre 11 554 individuos, representativos de la población española de edad ≥ 18 años (figura 13). Es estudio mostró que el 50,5% de la población estudiada tenía hipercolesterolemia (CT > 200 mg/dl o tratamiento farmacológico) y el 44,9% tenía C-LDL elevado (C-LDL > 130 mg/dl o tratamiento farmacológico). Además, el 25,5% de los varones tenían C-HDL < 40 mg/dl y el 26,4% de las mujeres, C-HDL < 50 mg/dl. Asimismo, el 23,2% de los varones y el 11,7% de las mujeres tenían TG > 150 mg/dl (195).

3.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son conjugados de proteínas con lípidos, cuya función biológica es el transporte de lípidos. Se encuentran divididas en varios grupos según su densidad: HDL, lipoproteínas intermedias (IDL), LDL y VLDL.

Tabla 14: Lipoproteínas, apolipoproteínas y función de las mismas.

Lipoproteína	Apolipoproteínas	Función
Quilomicrones	B-48, CII, CIII, E	Transporte de triglicéridos(TG) exógenos
Quilomicrones Remanentes	B-48, E	Transporte de colesterol exógeno
VLDL	B-100, CII, CIII, E	Transporte de triglicéridos endógenos
IDL	B-100 E	Transporte de colesterol endógeno
LDL	B-100	Transporte de colesterol a los tejidos
HDL	A1, AII, CII, CIII, E	Transporte de colesterol hacia el hígado

VLDL: *very low density lipoprotein*, IDL: *intermediate density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, HDL: *high density lipoprotein*, TG: triglicéridos.

En general, la principal función de las lipoproteínas es permitir la conservación de la concentración de lípidos en sangre. Las LDL y las HDL son las responsables del transporte del colesterol proveniente de la ingesta, así como del endógeno. Los distintos tipos de lipoproteínas, así como las apolipoproteínas asociadas y su función se recogen en la tabla 14.

Las lipoproteínas están formadas por un núcleo de lípidos hidrofóbicos rodeado por una capa de lípidos polares, cubierta a su vez por proteínas (figura 14). Las proteínas que se utilizan en el transporte de los lípidos son sintetizadas en el hígado y denominadas «apolipoproteínas». En la formación de la estructura de una lipoproteína pueden estar involucradas hasta 8 apolipoproteínas (tabla 14).

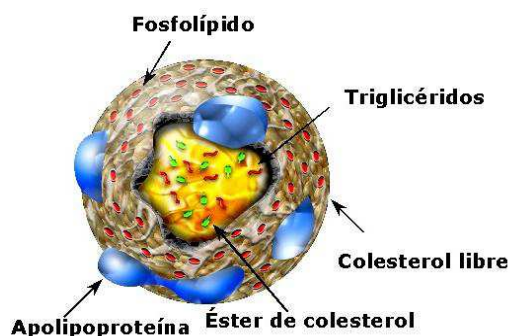


Figura 14: Estructura de las lipoproteínas.

3.2.1 Colesterol

El colesterol es un componente esencial en todas las células de los mamíferos, además, sirve de precursor a las hormonas corticosteroides y a los ácidos biliares. Se sintetiza en la mayoría de los tejidos y especialmente en el hígado y la mucosa intestinal gracias a la acción de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Cuando las células lo acumulan en cantidades excesivas, una porción se esterifica con un ácido graso y el producto se almacena como éster de colesterol hasta su demanda. Los distintos tipos de colesterol se definen en función de las lipoproteínas en las que se encuentran asociados.

El colesterol es un compuesto insoluble que tiende a acumularse en los leucocitos que se depositan en las zonas de lesión. Si las concentraciones de colesterol son demasiado elevadas para que se produzca su eliminación, pueden aparecer depósitos grasos en las células endoteliales que más tarde se endurecerán formando una placa, y finalmente obstruirán los vasos sanguíneos.

3.2.1.1 Colesterol HDL

Las lipoproteínas de alta densidad son aquellas lipoproteínas responsables del transporte de colesterol desde los tejidos al hígado, por tanto de ellas depende la eliminación del colesterol. Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas y densas y están compuestas de una alta proporción de proteínas, fundamentalmente apolipoproteína AI.

3.2.1.2 Colesterol LDL

La principal función biológica de las LDL es mantener la homeostasis del colesterol y evitar las consecuencias patológicas de los altos niveles de colesterol en plasma. La cantidad de colesterol y ésteres de colesterol asociada a LDL corresponde habitualmente a dos terceras partes del colesterol plasmático total (50-70%).

3.2.2 Triglicéridos

Los TG son el principal componente lipídico de las grasas, sobre todo de origen animal. Están constituidos por una molécula de glicerol en la que se han esterificado sus tres grupos hidroxílicos con ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados. La síntesis de TG tiene lugar en el retículo endoplasmático de casi todas las células del organismo, pero es en el hígado y en el tejido adiposo donde este proceso es más activo y de mayor relevancia metabólica. En el hígado, la síntesis de TG está conectada normalmente a la secreción VLDL, aunque podemos encontrar TG en todos los tipos de lipoproteínas. Los

TG se acumulan en el tejido adiposo de forma natural como reserva energética, aunque puede producirse la acumulación patológica en situaciones clínicas como la obesidad.

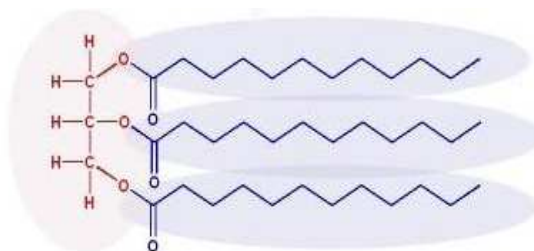


Figura 15: Estructura de los triglicéridos.

Los TG constituyen la principal reserva energética del organismo animal (como grasas) y en los vegetales (como aceites). El exceso de lípidos en los animales se almacena en grandes depósitos, en los tejidos adiposos. Son productores de calor metabólico y durante su degradación, por cada gramo de grasa, se producen 9,4 kilocalorías.

3.2.3 Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas son componentes estructurales de las lipoproteínas plasmáticas y desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo de los lípidos.

Tabla 15: Apolipoproteínas conocidas en humanos.

Apolipoproteínas	Función
Apo AI	Activar enzima LCAT
Apo AII	No se conoce
Apo AIV	Secreción de quilomicrones y transporte reverso de colesterol
Apo B48	Secreción de quilomicrones
Apo B100	Interacción con receptor LDL
Apo CI	Activación de LACT
Apo CII	Cofactor de LPL
Apo AIII	Inhibición de LPL y su receptor
Apo E	Interacción con receptor LDL y receptor Apo E

ApoAI: apolipoproteína AI, Apo AII: apolipoproteína AII, ApoAIV: apolipoproteína AIV, ApoB48: apolipoproteína B48, ApoB100: apolipoproteína B100, ApoCI: apolipoproteína CI, ApoCII: apolipoproteína CII, ApoAIII: apolipoproteína AIII, ApoE: apolipoproteína E, LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa, LPL: lipoprotein-lipasa, LDL: *low density lipoprotein*.

La concentración plasmática de apolipoproteínas en individuos sanos se encuentra en el rango de 0,03 a 0,15 g/l. Las apolipoproteínas poseen una conformación molecular típica conocida como «alfa hélice anfipática», con una parte hidrofóbica formada por un alto porcentaje de aminoácidos no polares y una porción hidrofílica integrada por residuos polares de los aminoácidos.

3.2.3.1 Apo A1

Las apolipoproteínas A son un grupo de proteínas distribuidas de forma variable sobre diferentes lipoproteínas, por ejemplo, la Apo A1 y la Apo A2 se encuentran principalmente en HDL, pero también en los quilomicrones. En general, a medida que aumentan los niveles de HDL, aumentan los valores de Apo A1.

Los niveles de Apo A1 aumentan en las siguientes condiciones clínicas: hiperalfalipoproteinemia familiar, embarazo y reducción de peso. Y disminuyen en: enfermedad coronaria isquémica, IAM, hipoalfalipoproteinemia familiar, DM no controlada, síndrome nefrótico, fallo renal crónico, coléctasis y hemodiálisis; algunas de estas condiciones son conocidos factores de riesgo para la ETEV.

La Apo A1 es la apolipoproteína más abundante en plasma y constituye el 75% de la Apo A en las HDL, mientras que Apo A2 representa el 20% del total de la proteína de las HDL.

Los niveles plasmáticos de Apo A1 son por lo general mayores en mujeres y se correlacionan positivamente con la concentración de colesterol HDL. Esta correlación no es válida en sujetos con hipertrigliceridemia, donde la fracción HDL está enriquecida con triglicéridos.

La Apo A1 es sintetizada en el hígado e intestino como un precursor proteico, el cual es degradado hasta su forma madura en plasma, una cadena polipeptídica simple que contiene 243 aminoácidos. Como el componente proteico de mayor concentración de HDL participa activamente en el «transporte reverso de colesterol» y actúa como activador de la enzima LCAT, y como unión para el complejo receptor-HDL, localizado en los hepatocitos y en diversas células periféricas.

3.2.3.2 Apo B

La apolipoproteína B es una proteína con gran peso molecular, presente en los quilomicrones y lipoproteínas VLDL y LDL, y es el principal componente polipeptídico de las LDL, constituyendo aproximadamente el 80% de esta lipoproteína.

Se han reconocido dos formas moleculares llamadas Apo-B100 y Apo-B48. La primera es una cadena polipeptídica simple de 4.536 aminoácidos, sintetizada en el hígado y secretada dentro de las VLDL. Se mantiene cuantitativamente durante la conversión de VLDL a IDL hasta LDL, de la cual es el único componente proteico. La Apo-B100 es indispensable para el acoplamiento de las partículas de lipoproteínas (VLDL), actúa

como unión para LDL y su receptor y participa en la regulación de los niveles de colesterol a nivel sanguíneo. La Apo-B48 está constituida por una cadena polipeptídica de 2.152 aminoácidos y su nivel plasmático, en un sujeto normal en periodo de ayuno, es cincuenta veces menor que la concentración de Apo-B100. Esta concentración tiene un remarcado incremento durante el periodo postprandial. La Apo-B48 es sintetizada en el intestino y es una molécula esencial para la formación de quilomicrones.

Los niveles plasmáticos de Apo B aumentan en las siguientes condiciones clínicas: hiperlipoproteinemia (tipos IIa, IIb, IV, y V), síndrome nefrótico, embarazo, hemodiálisis, obstrucción biliar, enfermedad coronaria, DM, hipotiroidismo y anorexia nerviosa. Mientras que disminuyen en hipertiroidismo, malnutrición, inflamación articular, EPOC, reducción de peso, anemia crónica.

3.3 EFECTO PATOGENICO EN LA ETEV

Los lípidos y lipoproteínas modulan la expresión y/o función de factores trombóticos, fibrinolíticos y reológicos, de manera que pueden tener influencia en la homeostasis y el potencial daño tisular debido al daño en el endotelio. Además, la ruptura de la placa aterosclerótica y las erosiones de la misma pueden precipitar la formación de un trombo.

El aumento del contenido de triglicéridos de las lipoproteínas va acompañado de una elevación en la actividad del FVII de la coagulación, y del PAI-1, y, asimismo, aumentan la viscosidad de la sangre. Las LDL promueven la activación de las plaquetas y la expresión de FT, y sus niveles correlacionan con los niveles de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y fibrinógeno. Por otra parte, las LDL inhiben el TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) lo que limita la activación de la vía extrínseca de la coagulación (196, 197).

Las HDL tienen propiedades anti-aterogénicas resultantes de la inhibición de las plaquetas y su agregación, reducen la viscosidad de la sangre y son capaces de atenuar la expresión de FT y de selectinas (198). Asimismo, pueden disminuir la generación de trombina y existe una correlación positiva entre los niveles de Apo AI y la respuesta anticoagulante del sistema PC/PS (199). Debido a estas propiedades de las HDL, cuando encontramos niveles de colesterol HDL reducidos, la protección que ofrecen estas lipoproteínas se pierde, lo que puede afectar al riesgo trombótico.

Algunos estudios han demostrado que pacientes con trombosis venosa presentan niveles de C-HDL y Apo AI más bajos y concentraciones plasmáticas más elevadas de LDL

(200). Asimismo, muchos otros estudios han encontrado asociación entre el perfil lipídico y la ETEV. Estos resultados se recogen en la tabla 16. Además, existen otros estudios observacionales que apoyan esta teoría, y muestran que la trombosis venosa es menos frecuente en pacientes que están siendo tratados con estatinas frente a los pacientes que no reciben tal tratamiento (201, 202).

El *ratio* ApoB/ApoA1 se ha convertido en el mejor indicador del riesgo cardiovascular, como queda demostrado en un gran número de publicaciones. La utilidad de las determinaciones de apolipoproteínas en sujetos con elevado riesgo cardiovascular está sustentada en estudios que documentan concentraciones plasmáticas de ApoA1 reducidas en un 15%, concentraciones de ApoB incrementadas hasta un 43% y relación ApoB/ApoA1 aumentada hasta un 40 % en pacientes con enfermedad arterial (203-207).

Tabla 16: Estudios epidemiológicos de asociación entre la ETEV y la dislipemia.

Caso/control	Edad media	Tipo de trombosis	Estudio lipídico	OR (IC 95%)	Ref
280/112542	30-55	TEP	CT elevado	1,1 (0,7-1,5)	(208)
109/109	50	TVP-MMII	CT>5,7 + TG >1,7 (mmol/l) CT>5,7 + TG≥1,7(mmol/l)	5,1 (2,0-13,0) 2,6 (1,2-5,3)	(209)
186/186	5	ETEVE	Lp(a)>30 mg/dl	7,2 (3,7-14,5)	(210)
685/266	34	ETEVE	Lp(a)>10 mg/dl Lp(a)>20 mg/dl Lp(a)>30 mg/dl	1,6 (1,2-2,2) 2,2 (1,5-3,3) 3,2 (1,9-5,3)	(211)

OR: odds ratio, Ref: referencia, TEP: tromboembolismo pulmonar, CT: colesterol total, TVP-MMII: trombosis venosa profunda en miembros inferiores, ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa, Lp(a): lipoproteína a.

4. OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo. Esta enfermedad se asocia a numerosas complicaciones, enfermedades y a un incremento de la mortalidad. La obesidad es un componente básico del síndrome metabólico y un factor de riesgo conocido y predisponente en diversas enfermedades como la DM tipo 2, ciertas enfermedades pulmonares como el EPOC, la apnea del sueño, el síndrome de hipoventilación pulmonar, la osteoartritis, el cáncer o ciertos trastornos ginecológicos. Otras enfermedades como la gota, la hipertensión pulmonar y la artrosis también son más frecuentes en personas con exceso de peso (212-214).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como obesidad el índice de masa corporal igual (IMC) o superior a 30 kg/m². También se considera signo de obesidad un

perímetro abdominal aumentado, en hombres ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm y cuando en la composición corporal de una persona el componente graso excede en un 20% los estándares de referencia (215).

Actualmente, el IMC se recoge de forma rutinaria en muchos de los estudios sobre factores de riesgo en la ETEV, y nos permite evaluar la asociación de la obesidad con la patología trombótica. Existen estudios que recogen un aumento del riesgo trombótico proporcional al aumento del IMC (216), y otros que muestran una asociación entre un IMC elevado y la ETEV (217, 218).

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El exceso de grasa corporal constituye una pandemia que afecta tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo. En el año 2005 la OMS estimó en 400 millones de adultos los individuos obesos, aproximadamente el 7% de la población mundial, una cifra que prevén se duplicará en el año 2015 (219).

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) promovió la realización del estudio SEEDO'97, basado en el análisis de un conjunto de datos conformado con indicadores antropométricos y socioeconómicos procedentes de las encuestas nutricionales, realizadas en diferentes comunidades autónomas sobre muestras poblacionales aleatorias, en un grupo de edad de entre 25 y 60 años. El SEEDO'2000 incluyó en la base de datos información de Andalucía, Canarias, Baleares y Galicia, con estos nuevos datos se completó el perfil epidemiológico de la población española (219, 220).

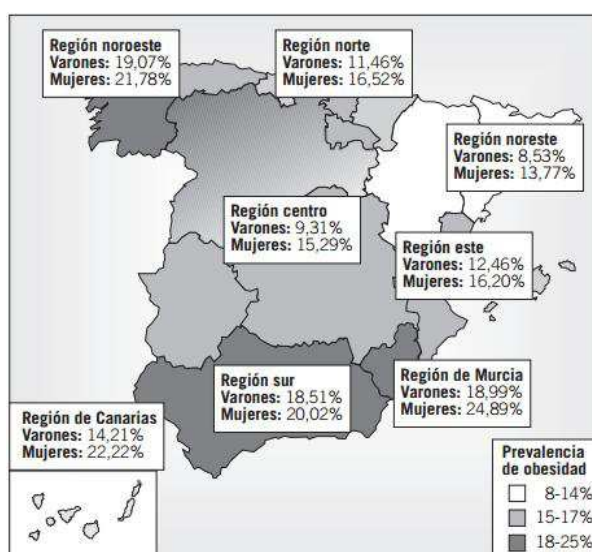


Figura 16: Distribución de la prevalencia de obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) por región geográfica y por sexo (220).

La prevalencia de obesidad en España es del 14,5% para la población entre 25 y 60 años. En el colectivo femenino es del 15,7% y en los hombres el 13,3%. El 0,5% está tipificado como individuos con obesidad mórbida ($IMC > 40$), y el 39% de la población adulta se tipifica ponderalmente como población con sobrepeso ($IMC > 25$). En este grupo se encuadra el 45% de los hombres y el 32% de las mujeres entre 25 y 60 años. El análisis de la influencia de los factores ambientales sobre la distribución ponderal en el estudio SEEDO '97 puso de manifiesto que la prevalencia de obesidad aumentaba con la edad, tanto en hombres como en mujeres, con una OR por cada 10 años de 1,4 (IC 95%: 1,39-1,42) en los hombres y de 1,9 (IC 95%: 1,85-1,87) en las mujeres (219-221).

4.2 COMPOSICIÓN CORPORAL

El IMC es el indicador de obesidad más utilizado para muestras poblacionales, aunque presenta ciertas limitaciones en su interpretación. Este hecho hace conveniente cuantificar la grasa corporal de forma más precisa en diversas situaciones clínicas. Algunas enfermedades y trastornos patológicos van acompañados de cambios en la composición de los distintos compartimentos corporales, como la masa libre de grasa, la masa grasa o el agua corporal total (222).

El exceso de grasa corporal juega un papel central en el desarrollo de algunas enfermedades como el síndrome metabólico, debido a su relación con los lípidos y con la presión arterial. Tradicionalmente el IMC se considera un buen indicador para definir la obesidad (y por tanto el exceso de grasa corporal); sin embargo, el IMC no es más que la relación entre el peso corporal y la talla.

El peso corporal viene determinado tanto por la masa grasa como por la masa magra, por lo que en personas con gran desarrollo muscular la utilidad diagnóstica del IMC es incierta. Otros métodos antropométricos, como los pliegues cutáneos o el perímetro de cintura, se han propuesto como medidas más adecuadas para estimar la grasa corporal.

A la hora de estudiar la implicación de la obesidad en el desarrollo de trombosis, es importante diferenciar entre la obesidad central (visceral), y la obesidad periférica. La obesidad central se define como la deposición de grasa en el tronco y en el tejido adiposo visceral. Este tipo de obesidad es más común en los hombres y se asocia con un alto riesgo de ECV. Cuando se habla de obesidad periférica, se hace referencia a la acumulación de grasa en el área glúteo-femoral, es más común en las mujeres y su asociación con la enfermedad vascular es menor. En el desarrollo de ETEV, y

complicaciones trombóticas, fundamentalmente en los miembros inferiores, es la obesidad periférica la que parece jugar un papel más importante, impidiendo o dificultando el retorno venoso. Teniendo en cuenta esta diferencia, el IMC presenta ciertas limitaciones a la hora de estimar la asociación de la obesidad con distintas enfermedades, pues no tiene en cuenta la distribución de la masa grasa y evalúa la asociación con la obesidad en general. El *ratio* cintura/cadera se ha empleado en los estudios de asociación de la obesidad (central) con la enfermedad coronaria (217).

Para estudiar la asociación de la obesidad periférica con la trombosis venosa se podría emplear la circunferencia de la cadera, aunque es un parámetro más inespecífico que el estudio de la composición corporal (masa grasa) mediante bioimpedancia eléctrica. Actualmente, la bioimpedancia eléctrica ha pasado a considerarse también como un método de estimación de la grasa corporal de utilidad clínica por su sencillez y reproducibilidad. La bioimpedancia eléctrica presenta ciertas ventajas sobre otras técnicas en el estudio de la composición corporal, como facilidad de manejo, coste e inocuidad. La aplicación de una pequeña corriente eléctrica a través del cuerpo permite calcular la resistencia que oponen los tejidos a su paso (impedancia) y, así, calcular la composición corporal (kg) a partir del porcentaje de masa grasa (223). Esta técnica se basa en mayor contenido electrolítico y la mayor conductividad de la masa muscular.

4.3 EFECTO PATOGENICO EN LA ETEV

La obesidad confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad, no solamente de origen cardiovascular sino también de otras causas, como es el caso del cáncer o la diabetes y sus complicaciones. La mayoría de estudios epidemiológicos poblacionales observan que la mortalidad empieza a aumentar cuando el IMC supera los 25 kg/m² (224, 225).

Los individuos con un IMC ≥ 30 kg/m² presentan un aumento de aproximadamente entre el 50 y el 100%, tanto de la mortalidad total como de la debida a enfermedades cardiovasculares, respecto a la población con un IMC entre 20-25 kg/m², pese a que el aumento de la mortalidad es modesto respecto a la población con IMC entre 25-30 kg/m² (224, 226). El riesgo depende especialmente del exceso de peso, la distribución de la grasa corporal, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. Existen, por otro lado, diversos estudios en los que se encuentra una asociación directa entre la obesidad y la ETEV, algunos de ellos se recogen en la tabla 17.

Debido a las alteraciones fisiopatológicas que se producen en individuos con sobrepeso, el riesgo trombótico aumenta. Así, la obesidad puede incrementar el riesgo trombótico de distintas formas: vía leptina, incrementando la actividad de la cascada de coagulación y disminuyendo la fibrinólisis. Algunas de estas alteraciones son consecuencia del estado de resistencia a insulina que se da en el paciente obeso, mientras que otras se deben al exceso de masa grasa *per se*. Una de las alteraciones debida directamente a la proporción de masa grasa del sujeto es la hiperfibrinogenemia. La IL-6 producida por los adipocitos disfuncionales es un estimulador directo de la síntesis de fibrinógeno a nivel hepático, lo que contribuye a un aumento de los niveles plasmáticos de fibrinógeno (227, 228). Por su parte, la hiperinsulinemia estimula la producción de PAI-1 a nivel hepático, del mismo modo que el tejido adiposo puede convertirse igualmente en productor. Niveles elevados de PAI-1 implican una menor fibrinólisis y por tanto, niveles plasmáticos de fibrinógeno elevados (229).

Tabla 17: Estudios epidemiológicos de asociación entre la ETEV y la obesidad.

Tipo Trombosis	Variable estudiada	OR (IC 95%)		Ref
		H	M	
ETEVE	Índice de masa corporal	1,06(1,03-1,09)	1,07(1,04-1,09)	(217)
	Masa grasa (kg)	1,03(1,02-1,05)	1,04(1,02-1,06)	
TVP		2,50(2,49-2,51)		(218)
TEP		2,21 (2,20-2,23)		(218)
TVP recurrente	Índice de masa corporal	1,04(1,01-1,08)		(230)
TVP recurrente	Índice de masa corporal	2,27(1,00-5,15)		(231)
TVP	Índice de masa corporal	2,39(1,48-3,87)		(146)

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar.

La leptina es un péptido producido por el tejido adiposo que actúa como una hormona a nivel del hipotálamo, disminuyendo el apetito. De este modo, en situaciones de obesidad los niveles de leptina se encuentran elevados, de forma que se crea cierta resistencia a su acción. La leptina se ha asociado con la agregación plaquetaria dependiente de ADP (232) y sus niveles se correlacionan con los niveles de tPA antigénico (activador tisular de plasminógeno) (233). Niveles más altos de tPA implican, una vez más, concentraciones más altas de PAI-1.

Tanto el IMC como el *ratio* cintura-cadera se correlacionan positivamente con los niveles de FVII, FVIII y fibrinógeno (234), así como con los niveles de FvW. La inflamación

crónica que tiene lugar tanto en la obesidad como en las situaciones de resistencia a insulina, podría ser la responsable de estas alteraciones.

Además, no hay que olvidar que un mayor porcentaje de masa grasa, especialmente la localizada en la zona abdominal, puede limitar el retorno venoso, por lo que muchos pacientes obesos tienen una presión intra-abdominal aumentada y una velocidad sanguínea en la vena femoral disminuida (233).

5. COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS A LA ETEV

La ETEV debe considerarse una enfermedad crónica debido a las complicaciones características en su devenir natural:

- a) El TEP y sus complicaciones más graves (la disfunción ventricular derecha, la hipertensión pulmonar aguda y la hipertensión pulmonar crónica, presente en aproximadamente el 5% de los pacientes que han sufrido un TEP [26]).
- b) El tromboembolismo venoso recurrente.
- c) El síndrome posttrombótico.

5.1 RECURRENCIA

Tras una primera trombosis existe una importante tendencia a la aparición de nuevos eventos recurrentes, incluso con la instauración de un tratamiento anticoagulante adecuado. La tasa global de recurrencia es del 5, 5% durante los tres primeros meses tras el evento inicial (26). En España, se calcula una tasa de recurrencia durante este periodo de tiempo del 7% (234). La mayoría de los estudios muestran un riesgo de recurrencia entre dos y cuatro veces mayor en los hombres (235, 236), lo que puede deberse a los distintos factores de riesgo que afectan a los hombres y a la posibilidad de realizar una profilaxis correcta en determinadas situaciones de alto riesgo trombótico en mujeres, como son el embarazo y el puerperio.

En la población española, el estudio RIETE concluye que tras tres meses de tratamiento los hombres presentan un riesgo 1,4 veces mayor de padecer un nuevo evento trombótico (234). Y en las mujeres los eventos recurrentes se presentaron tras un periodo de tiempo más largo que en los hombres. Así, más del 50% de las mujeres, cuya primera trombosis se asoció a la toma de ACO, sufren un nuevo evento tras diez años o más, mientras que en los hombres este intervalo se reduce a menos de tres años. Esto se

explica por las medidas de profilaxis antitrombótica que se toman en estas mujeres en relación a la exposición de un estímulo hormonal y otros factores de riesgo trombótico (237, 238).

La incidencia de la recurrencia es mayor cuanto mayor es el periodo de seguimiento, especialmente cuando se ha suspendido el tratamiento anticoagulante. Tras un seguimiento de 5 años la tasa de recurrencia tras un primer evento de TVP es del 21,5%, y del 27,9% si el evento inicial fue un TEP (239). Tras un periodo medio de seguimiento de 50 meses de 1.626 pacientes que habían desarrollado un primer evento trombótico, la tasa de recurrencia acumulada fue del 11%, 19,6%, 29, 1% y 39,9%, tras 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente (240).

Entre un cuarto y un tercio de los eventos trombóticos son recurrencias (68, 71, 241), siendo la presencia de trombo residual un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un nuevo evento (242). Existen tres factores fundamentales en el desarrollo de un evento trombótico recurrente:

- a) La persistencia del factor de riesgo causante del primer evento trombótico.
- b) La ausencia de factores desencadenantes de la trombosis inicial (trombosis idiopática).
- c) La presencia prolongada de un factor de riesgo o condición clínica asociada a riesgo trombótico (neoplasia o SAF).

La localización del primer evento trombótico parece tener cierta relevancia en el desarrollo posterior de un evento recurrente (243). Durante los primeros 3 meses de terapia anticoagulante los pacientes con una trombosis proximal presentan un mayor riesgo de recurrencia que los pacientes con trombosis distales (11,8% vs 5%) (26). En un meta-análisis reciente en el que se estudiaron 2.500 pacientes con recurrencia, se calculó una tasa acumulada tras 5 años del 22,6% en pacientes que debutaron con TEP y de un 26,4% en pacientes con primer evento de TVP. En este caso, la tasa de recurrencia resultó ser 4,8 veces más alta en los pacientes con trombosis proximales (244). Las deficiencias de anticoagulantes naturales (PC, PS y AT), la presencia de FVL en homocigosis, y niveles elevados de homocisteína y de FVIII también se han asociado a un mayor riesgo de recurrencia.

5.2 SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El SPT es la complicación trombótica más frecuente con una incidencia variable del 17-50% (245, 246). En un grupo de 387 pacientes con TVP, tras 2 años de seguimiento, se detectaron síntomas de SPT leves, moderados o severos en un 30%, 10% y 3%, de los pacientes respectivamente (246). En ausencia de medidas de prevención (como el uso de medias de compresión), el SPT se puede desarrollar en aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren un evento trombótico, y es grave en una quinta parte de ellos. El SPT genera un alto índice de bajas laborales y produce un grado variable de morbilidad en los pacientes. Además, es una causa importante de enfermedad crónica con considerables consecuencias socioeconómicas, tanto para los pacientes como para los servicios sanitarios (247, 248).



Figura 17: Síndrome postrombótico (249).

El evento trombótico puede dañar las válvulas venosas, responsables del retorno venoso, provocar la aparición de reflujo venoso e hipertensión venosa en el miembro afectado. El SPT se desarrolla como resultado de la combinación de la hipertensión venosa, debida a la obstrucción persistente, el reflujo venoso y/o la incompetencia valvular. La presión venosa elevada se transmite hasta los capilares subcutáneos, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad endotelial (248-250). En el mismo sentido, la liberación de moléculas al tejido intersticial puede explicar el patrón típico de edema, hiperpigmentación e incluso la formación de úlceras.

El SPT puede establecerse hasta un año después del evento trombótico agudo a pesar de una correcta anticoagulación. Los pacientes pueden experimentar dolor, pesadez, hinchazón, calambres, picazón u hormigueo en las extremidades afectadas. Los síntomas

pueden estar presentes en diversas combinaciones y pueden ser persistentes o intermitentes (245, 250). Las evidencias clínicas que pueden tenerse en cuenta en la exploración física incluyen edema, ectasia venosa e hiperpigmentación. Entre los síntomas destaca el desarrollo de úlceras venosas que requieren atención médica y pueden reaparecer a lo largo del tiempo. Las úlceras pueden ser provocadas por traumatismo menor y suelen ser de carácter crónico y dolorosas.

PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVO

«... y el hombre dijo a la señora: "Lo siento muchísimo, pero acabo de atropellar a su gato"—Eso es muy triste. — ¡Pobre gato!—Y el hombre añadió: "Como yo lo he atropellado, me gustaría sustituirlo", y la señora dijo: "Me parece muy bien, ¿pero sabe usted cazar ratones?»
P. L. Travers. *Mary Poppins* (1934)

1. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS

Los datos epidemiológicos ponen de manifiesto que la ETEV representa en España un serio problema de salud con una morbi-mortalidad elevada. Las complicaciones tromboticas más frecuentes (síndrome posttrombótico y recurrencia) convierten a la ETEV en una enfermedad crónica. Además, el tratamiento anticoagulante supone un gasto anual elevado, por lo que la prevención de la trombosis y sus complicaciones más frecuentes, produciría beneficios en los distintos ámbitos del sistema sanitario. También, la aparición de eventos tromboticos recurrentes implica, en muchas ocasiones, un tratamiento anticoagulante prolongado, lo que no solo incrementa los costes sanitarios, sino que, además, implica un alto riesgo de sangrado en estos pacientes.

La trombosis venosa y la trombosis arterial se han considerado durante muchos años dos entidades distintas debido a las diferencias anatómicas, diferente fisiopatología y distintas manifestaciones clínicas. Sin embargo, existen datos que apoyan una relación entre ambas ya que comparten ciertos factores de riesgo, como la obesidad, la HTA o la dislipemia. En los últimos años, se ha estudiado la dislipemia -factor de riesgo en la trombosis arterial- como posible factor de riesgo para la trombosis venosa, sin resultados concluyentes. Menos conocido aún es su papel en las complicaciones asociadas a la ETEV, como el síndrome posttrombótico y la recurrencia.

La prevalencia de las alteraciones lipídicas varía según las características genéticas de la población y de factores como la dieta, las costumbres o los hábitos relacionados con la actividad física. Asimismo, existen estudios observacionales que apoyan esta teoría y que evidencian que la trombosis venosa es menos frecuente en pacientes que están siendo tratados con estatinas cuando se comparan con pacientes que no reciben tratamiento hipolipemiante. También se ha demostrado en diferentes estudios la utilidad clínica de la determinación de apolipoproteínas en la identificación del riesgo cardiovascular.

Por otro lado, cada vez se dispone de evidencia más uniforme sobre el impacto de la obesidad en la mayor parte de las enfermedades crónicas, entre ellas la ETEV. En este sentido, el impacto sobre las enfermedades crónicas, el coste sanitario, la calidad de

vida de los pacientes y sus crecientes dimensiones configuran la obesidad como un importante problema de salud pública.

Así pues, basándonos en los planteamientos anteriores se formula la siguiente hipótesis:

Un conocimiento más profundo de los factores de riesgo asociados a la ETEV y a sus principales complicaciones, recurrencia y síndrome posttrombótico, nos permitiría identificar de un modo más precoz y eficaz a aquellos individuos con un riesgo aumentado de desarrollar un evento trombótico, y en consecuencia tomar las medidas terapéuticas y profilácticas adecuadas en determinadas situaciones de riesgo trombótico.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, los objetivos de este trabajo son:

1. Estudiar la prevalencia de dislipemia en un grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.
2. Analizar los niveles de colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos y apolipoproteínas A1 y B en un grupo de pacientes con trombosis venosa. Ver si existe asociación de los diferentes parámetros, con la enfermedad tromboembólica venosa y sus localizaciones.
3. Analizar la prevalencia de la obesidad en un grupo de pacientes con trombosis venosa mediante el estudio del índice de masa corporal y la composición corporal de los pacientes ver si existe asociación de estas variables con la enfermedad tromboembólica venosa y las distintas localizaciones de la misma.
4. Estudiar si existe asociación entre la recurrencia trombótica y el síndrome posttrombótico con el perfil lipídico (CT, TG, C-HDL, C-LDL, Apo A1 y ApoB), y la obesidad.

Además, se plantearon los siguientes objetivos secundarios:

5. Estudiar el papel de los factores de riesgo trombótico y las características clínicas de un grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.
6. Analizar el papel de otros factores de riesgo vascular clásicos en la trombosis venosa, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o el consumo de tabaco.
7. Estudiar la prevalencia de los polimorfismos factor V Leiden y G20210A en el gen de la protrombina en la enfermedad tromboembólica venosa y su asociación con la recurrencia trombótica y el síndrome posttrombótico.

PACIENTES Y MÉTODOS

«La imagen ya no sorprende. Un chimpancé localiza un hormiguero. Las hormigas le gustan mucho: son una golosina rica y nutritiva; pero muerden, y la mordedura hace daño... así que hay que utilizar algo para comerse la merienda. A pocos metros del hormiguero divisa un arbusto lleno de ramas. Se acerca, las inspecciona. Al fin, escoge una rama que no es ni demasiado larga ni demasiado gruesa para ejecutar la acción que quiere llevar a cabo. Primero, la arranca del arbusto; después la despoja de ramitas, hojas y otros apéndices hasta crear algo parecido a un eficaz palillo. A continuación se acerca al hormiguero e introduce el palillo por la abertura; las hormigas comienzan a invadir el palillo: ya sólo resta zampárselas»
Daniel García Raso. Los otros hijos de Hefesto (2013)

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio descriptivo, prospectivo, comparativo y transversal partiendo de una población a estudio formada por un grupo de pacientes con ETEV y un grupo control sin antecedentes trombóticos. La selección del grupo de pacientes y del grupo control se realizó según los criterios de inclusión detallados en el apartado específico. La realización de este trabajo se ha ceñido estrictamente a la Declaración de Helsinki y a las leyes de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal) y de protección de los derechos de los pacientes (Ley 15/2002). Además de obtener el consentimiento informado de todos los participantes, se ha mantenido el anonimato de los mismos. El presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HU-FJD), donde se han realizado los estudios.

1.1 POBLACIÓN A ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

La Fundación Jiménez Díaz (FJD) es un hospital universitario localizado en Madrid y que atiende a un área de influencia con 435.000 habitantes. La población de nuestro estudio es mayoritariamente de raza caucásica. El área de investigación de la FJD lo constituye el Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) que está integrado por el HU-FJD (hospital universitario FJD) y la Universidad Autónoma de Madrid.

1.1.1 Pacientes con ETEV

Diagnóstico de ETEV, recurrencia y síndrome posttrombótico

Se incluyeron en el estudio 438 pacientes con ETEV remitidos al Servicio de Hematología entre enero de 2009 y junio de 2012, para llevar a cabo un estudio de trombofilia o para realizar el control del tratamiento anticoagulante. El diagnóstico de ETEV y de recidiva trombótica se realizó mediante una exploración física (coloración, estado de la piel, lesiones cutáneas, edemas, asimetrías, pulsos periféricos, características del edema, temperatura cutánea...), y fue confirmado por tests objetivos, siguiendo el protocolo

vigente en nuestro hospital. El diagnóstico definitivo de TVP se realizó mediante eco-doppler. Los casos de TEP se diagnosticaron tras una gammagrafía de V/Q de alta probabilidad, y en los casos en los que esta no fue concluyente, mediante la realización de un TAC helicoidal. En una minoría de pacientes se recurrió a la arteriografía pulmonar para confirmar el diagnóstico. Las trombosis en localizaciones inusuales fueron objetivadas mediante las pruebas de imagen correspondientes para cada localización. Para el diagnóstico de la recurrencia trombótica, los pacientes fueron sometidos a un seguimiento mínimo de seis meses y un máximo de cuatro años.

En el momento del diagnóstico se determinó el subtipo de trombosis. Los pacientes se clasificaron en 5 grupos en función de la localización: 1) TVP-MMII; 2) TEP; 3) TVP+TEP; 4) TVP-MMSS/ TV Axilar; 5) TVS; 6) TV-LI (trombosis venosa portal, trombosis mesentérica, trombosis venosa retiniana y trombosis venosa cerebral).

El diagnóstico de SPT y la presencia de trombo residual fueron confirmados mediante la realización de pruebas objetivas (eco-doppler) pasados tres, seis y doce meses del evento agudo. El síndrome posttrombótico fue definido según la escala clínica CEAP (251, 252).

Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que estaban participando en un ensayo clínico, aquellos en los que el seguimiento no iba a ser posible y los pacientes en los que no se consiguió el consentimiento firmado.

1.1.2 Grupo control

Se incluyó en el estudio un grupo control formado por 751 donantes anónimos de la misma población demográfica y la misma raza que el grupo de pacientes con ETEV. La selección del grupo control se realizó mediante la revisión del historial clínico de los pacientes que ingresaron en el HU-FJD durante el periodo de enero de 2012 a febrero de 2013 en diferentes servicios del HU-FJD. Se incluyeron aquellos pacientes que no presentaban historia previa o actual de ETEV o enfermedad vascular (IAM, enfermedad coronaria isquémica, cardiopatía hipertensiva, fibrilación auricular, ECVI, enfermedad vascular periférica, claudicación). Se excluyeron los pacientes que en ese momento seguían tratamiento con anticoagulantes. Esta estrategia en la selección de los controles nos facilitó la recogida de sujetos en un corto periodo de tiempo y de un modo eficiente.

1.1.3 Tamaño muestral

Para cada uno de los polimorfismos estudiados calculamos el tamaño muestral necesario

para un nivel de confianza del 95%, asumiendo diferencias entre los valores esperados y los observados en nuestro estudio no superiores al 3%. Para ello hemos considerado que la prevalencia del FVL en la población caucásica se estima en un 5% (92, 93), y la de la mutación G20210A en gen de la protrombina en un 2% (96). Hemos aplicado la siguiente fórmula:

$$n=Z^2pq/B^2$$

- Z: constante que varía en función del intervalo de confianza, en nuestro caso fue del 95% (Z=1,96)
- p: frecuencia esperada del factor a estudiar
- q=1-p
- B: precisión o el error admitido

Teniendo en cuenta esto, el tamaño muestral mínimo requerido fue 203 individuos en el caso del FVL y 84 para la PT20210A.

2. VARIABLES ANALIZADAS

2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO

2.1.1 Edad: edad del primer evento trombótico.

2.1.2 Trombofilia hereditaria: déficit de PC, PS o AT y presencia de las mutaciones FVL y PT20210A.

2.1.3 Antecedentes familiares trombosis: familiares de primer y segundo grado con antecedentes de trombosis venosa.

2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES

2.2.1 Neoplasia: se consideró un factor de riesgo en los casos de reciente diagnóstico y en aquellos en los que el paciente estaba recibiendo tratamiento antineoplásico de cualquier tipo (cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal o tratamientos combinados) en el momento del evento trombótico.

2.2.2 Enfermedad cardiovascular: se incluyó como factor de riesgo en aquellos pacientes que de forma previa al diagnóstico de ETEV habían sido diagnosticados de IAM, ECVI, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis o enfermedad vascular periférica.

2.2.3 Infección aguda: consideramos la infección como un factor de riesgo trombótico en aquellos pacientes en los que se presentaron síntomas de infección durante las dos semanas previas al diagnóstico del evento trombótico.

2.2.4 EPOC: el diagnóstico de EPOC fue previo a la aparición de los síntomas de ETEV y su diagnóstico, de modo que todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente a su visita a la consulta de Hematología, en el Servicio de Neumología del HU-FJD.

2.2.5 Infección VIH: se consideró esta variable en aquellos pacientes en los que la infección por VIH se había diagnosticado con anterioridad al evento trombótico. Se tuvieron en cuenta tanto los casos en fase inicial o aguda, como los casos que se encontraban en fase de latencia clínica.

2.2.6 SAF: se diagnosticó cuando el paciente cumplía al menos un criterio clínico (trombosis vascular o morbilidad obstétrica) y uno de laboratorio. Fueron necesarias dos determinaciones positivas de anticuerpos antifosfolípidos separadas por un mínimo de doce semanas y un máximo de cinco años (anticogulante lúpico, Ac anticardiolipinas (IgG/IgM) o Ac anti β -2 glicoproteína (IgG/IgM)).

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo cardiovascular se definieron como se detalla a continuación:

2.3.1 Hipertensión arterial: tensión arterial diastólica >90 mmHg y/o tensión arterial sistólica >140 mmHg detectado 24 horas después del ingreso en varias mediciones, o consumo de hipotensores previo al ingreso de hipotensores.

2.3.2 Dislipemia: cifra de CT>220 mg/dl, C-HDL inferior a 35 mg/dl, CT/C-HDL>4,5 o TG superiores a 200 mg/dl, en al menos tres determinaciones sucesivas.

2.3.3 Diabetes Mellitus: glucemia basal superior a 126 mg/dl o consumo previo al ingreso de hipoglucemiantes orales o insulina.

2.3.4 Obesidad: valores de IMC \geq 25 Kg/m²

2.3.5 Tabaco: consumo habitual de más de 10 cigarrillos al día en el momento del ingreso o dos años antes a éste.

2.4 FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS

En este grupo se consideraron los siguientes factores:

2.4.1 Inmovilización: se definió como inmovilización en pacientes no quirúrgicos la permanecido en cama durante al menos cuatro días en un periodo de dos meses anterior al diagnóstico del evento trombótico.

2.4.2 Traumatismo o cirugía: se consideraron factores de riesgo desencadenantes del evento trombótico en aquellos pacientes que habían sufrido un traumatismo o una cirugía en los dos meses anteriores al diagnóstico de ETEV.

2.4.3 Embarazo o puerperio: se analizaron los eventos trombóticos que tuvieron lugar durante el periodo de embarazo y durante seis semanas después del parto.

2.4.4 ACO o THS: se consideró un factor de riesgo la toma de ACO o THS en el momento del diagnóstico o en los dos meses previos.

2.4.5 Viaje de larga duración: los viajes con una duración superior a las 6 horas, en los 2 meses previos al diagnóstico de TVP o TEP.

2.4.6 Otros: quimioterapia y toma de antipsicóticos o antidepresivos.

3. MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se extrajeron dos muestras de sangre venosa de cada paciente en ayunas de al menos 8 horas:

a) Una de 5 ml en tubo sin anticoagulante y con gel separador (*BD Vacutainer®*) para la realización de las determinaciones séricas (CT, TG, C-HDL, C-LDL, ApoA1 y ApoB). La muestra se procesó mediante centrifugación a 1.500 rpm en una centrífuga Labofuge 400 (Heraeus, Alemania) durante 15 minutos, separando el suero obtenido en alícuotas de 0,5 ml para su congelación a -70°C .

b) Una muestra de 9 ml de sangre en tubo con anticoagulante EDTA K3 (*BD Vacutainer®*) que se procesó de forma inmediata para la extracción del ADN genómico.

De cada control se obtuvo una única muestra de 9 ml de sangre periférica en tubo con anticoagulante EDTA K3 (*BD Vacutainer®*) que se procesó para la extracción del ADN genómico.

4. EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO

Para la extracción del ADN genómico se utilizó el reactivo DNAzol® (Invitrogen- Life Technologies, New Zealand), una solución de lisis constituida por un detergente de guanidina que permite la precipitación selectiva del ADN de la célula lisada. La extracción se realizó siguiendo el protocolo que se detalla a continuación.

La extracción del ADN genómico se realizó a partir de la muestra de sangre venosa en anticoagulante EDTA K3. Una vez obtenida la muestra, se realizó una separación de la fracción de células mononucleares de la sangre total por centrifugación de la misma a 1.800 rpm durante 30 minutos (Centrífuga HERMLE Z400), en un gradiente de densidad creado por la adición de la muestra de sangre a un tubo con Ficoll-Paque™ Plus (Amersham Biosciences); este último compuesto permite la formación de un gradiente de densidad que facilita la separación de los distintos componentes sanguíneos, de forma que se obtiene una interfase visible de leucocitos que se trasvasaron a un tubo estéril por aspersion con pipeta.

A los leucocitos se añadieron 50 ml de «tampón de lisis de eritrocitos EL» (Qiagen, Alemania). A continuación se incubó en hielo 15 minutos con el fin de favorecer la lisis y se centrifugó nuevamente a 1.800 rpm durante 10 minutos decantándose el sobrenadante. Sobre los leucocitos depositados en el fondo del tubo se añadió un 1ml

del mismo tampón de lisis de eritrocitos y se trasvasó la muestra a un tubo «eppendorf» estéril. Tras 15 minutos de incubación en hielo y tras la centrifugación, se retiró el tampón de lisis y se procedió a la lisis de los leucocitos con DNazol®.

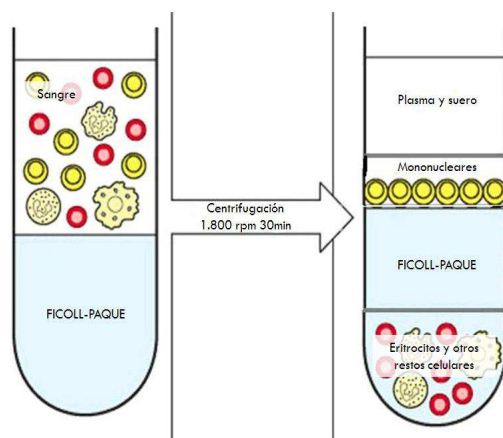


Figura 18: Proceso de separación de mononucleares a partir de sangre total.

Se añadieron 650 μL de DNazol® pipeteando hasta conseguir homogenización. A continuación, la suspensión celular se transfirió a otro tubo «eppendorf» estéril de fondo cónico de 1,5 ml. Se precipitó el ADN por adición de etanol al 100% (Panreac Química S.A, Barcelona, España) e inversión del tubo hasta que resultó visible como un ovillo de lana pequeño o un precipitado turbio. Seguidamente se realizaron dos lavados sucesivos del ADN con 1 ml de etanol al 75% y un último lavado con etanol al 90%, tras lo que se dejó secar.

Finalmente, el ADN obtenido se resuspendió en 200 μl de agua bidestilada estéril (B. Braun Medical S.A, Barcelona, España). Con el fin de obtener una concentración final de ADN de 200 $\text{ng}/\mu\text{l}$ la concentración de ADN se determinó en NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, USA). Los ácidos nucleicos absorben a 260 nm y las proteínas a 280 nm, la medida de estas absorciones nos permitieron calcular la concentración de ambos. Para considerar que un ADN está suficientemente purificado, la relación A_{260}/A_{280} debía estar comprendida entre 1,8 y 2. Las muestras se conservaron a -70°C hasta su utilización.

5. ESTUDIO DE MUTACIONES PROTROMBÓTICAS

El estudio de las mutaciones FVL y PT20210A se realizó mediante el análisis de curvas de fusión. El análisis de curvas de fusión evalúa las características de disociación de ADN de doble cadena durante el proceso de calentamiento. A medida que la temperatura aumenta, la doble cadena comienza a disociarse dando lugar a un

aumento en la intensidad de la absorbancia, a este proceso se le denomina «melting». La temperatura a la que 50% del ADN es desnaturalizado se conoce como el punto de fusión (o «melting point»). La información recogida se puede usar para inferir la presencia de SNPs. Esto se debe a que el apareamiento de bases GC está constituido por tres enlaces de hidrógeno entre las bases, mientras que el apareamiento AT solo presenta dos. Así, los fragmentos de ADN con un mayor contenido de GC, tendrán una temperatura de fusión mayor que aquellos con un alto contenido de AT. La energía necesaria para romper los enlaces de hidrógeno base-base entre dos hebras de ADN es dependiente de su longitud contenido de GC y su complementariedad.

La disociación dependiente de la temperatura entre dos hebras de ADN se puede medir utilizando sondas de ADN marcadas con un fluoróforo. Esta técnica es lo suficientemente sensible para detectar SNPs, y puede distinguir entre *wildtype* homocigotos, heterocigotos y homocigotos mutados, gracias a que los patrones de disociación producidos son diferentes.

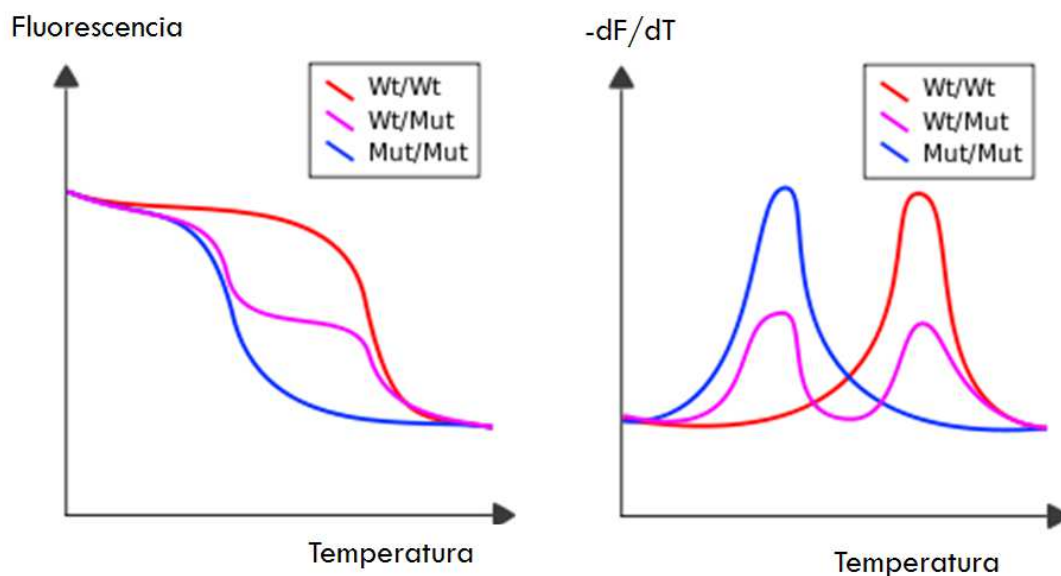


Figura 19: Relación entre fluorescencia y temperatura.

5.1 FACTOR V LEIDEN

Para la determinación de la mutación G1691A del FV se empleó el ADN genómico obtenido mediante el protocolo anteriormente descrito. Los test se realizaron en el equipo Lightcycler 2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., NJ, USA), empleando el kit específico para FV Leiden (Ref. 03 6410 179 001, Roche Diagnostics, Alemania).



Figura 20: Lightcycler 2.0 (Roche Diagnostics, Alemania).

Este procedimiento se basa en la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación del fragmento de ADN que codifica el FV, y la hibridación fluorogénica específica para la detección y genotipado del ADN amplificado.

Para la detección empleamos un volumen final de reacción de 20 μ l con la mezcla de reacción que se detalla a continuación:

- Mezcla de detección (cebadores sentido y antisentido, sonda de fijación-Red640, sonda de mutación-fluoresceína): 2 μ l
- Mezcla de reacción (Tampón Tris-HCl, Taq DNA polimerasa, dATP, dCTP, dUTP, dGTP, dUTP, MgCl₂): 2 μ l
- H₂O: 11 μ l
- ADN: 5 μ l

El termociclador se programó según se indica en la tabla 18:

Ciclo		Temperatura (°C)	Tiempo (seg)
Desnaturalización		95	30
Amplificación (45)	Desnaturalización	95	1
	Hibridación	55	10
	Elongación	72	10
«Melting»		95	1
		55	60
		75	-
Enfriamiento		40	30

Detección

Mediante el uso de cebadores específicos, cuya secuencia no es facilitada por la casa comercial, se produce la amplificación de un fragmento de 222 pares de bases (pb) del gen que codifica el FV. Este amplicón es detectado mediante fluorescencia utilizando un

par de sondas específico (secuencia no facilitada), que hibridan con una secuencia interna del fragmento amplificado.

Una de las sondas está marcada en el extremo 5' con Red-640-N-hidroxi-succimida ester (Red-640-NHS ester) y modificada en el extremo 3' por fosforilación para evitar la extensión. La otra sonda está marcada en el extremo 3' con fluoresceína.

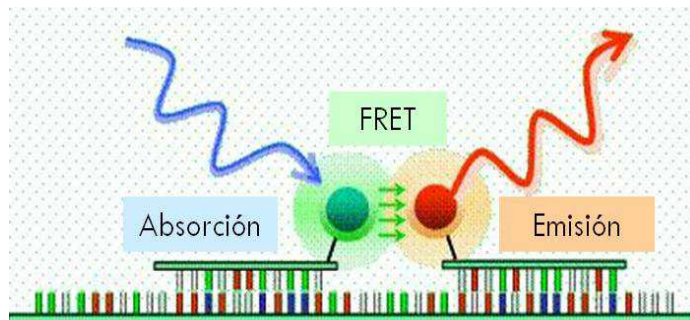


Figura 21: Transferencia de energía por resonancia (FRET).

Tras la hibridación con las secuencias específicas del fragmento amplificado las dos sondas se ponen en contacto originándose la transferencia de energía por resonancia (FRET) entre los dos fluoróforos. Durante la FRET, la fluoresceína se excita por la fuente de luz del equipo, transfiriendo parte de esta energía al fluoróforo receptor (Red-640-NHS ester) (Figura 21).

Esto es posible gracias al solapamiento entre el espectro de emisión de la sonda marcada con fluoresceína (donador) y el de excitación de la sonda marcada con Red-640 (aceptor) (Figura 22).

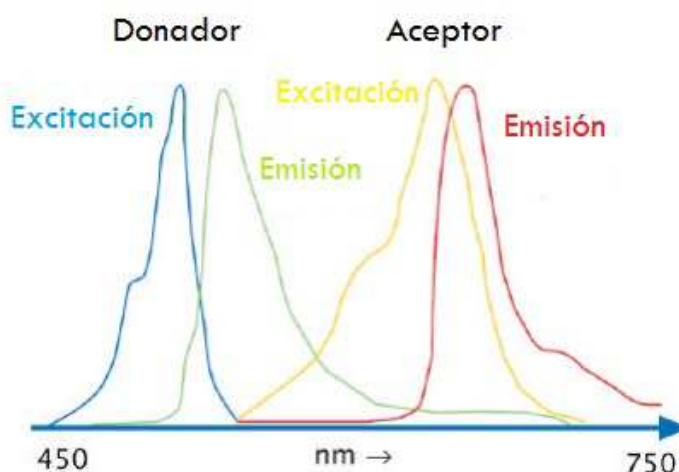


Figura 22: Solapamiento de los espectro de emisión y excitación de los fluoróforos implicados en una FRET.

Genotipado

Una vez finalizados los ciclos de amplificación, cuando el amplicón se encuentra a una concentración elevada, se realiza el genotipado mediante el análisis de las curvas de fusión.

La sonda marcada con Red-640 se une a un segmento no mutado del amplicón, actuando como sonda de fijación. Mientras que la sonda marcada con fluoresceína se liga al segmento mutado y es la sonda de mutación.

Durante el genotipado, la temperatura aumenta de forma gradual, y al aumentar la temperatura se produce la disociación de la sonda de mutación, que se separa antes debido a su menor longitud. Al liberarse la sonda de mutación ambas no se encuentran lo bastante próximas como para que se produzca la transferencia de energía, y por tanto disminuye la fluorescencia. Si existe la mutación el desapareamiento entre las bases (de la sonda y el amplicón) desestabiliza la hibridación, por lo que el descenso en la fluorescencia ocurre a una temperatura inferior. Cuando el genotipo es normal no se produce este desapareamiento entre las bases de modo que el heteroduplex de ADN presenta una temperatura de fusión más alta.

En el caso del FVL las temperaturas de fusión aproximadas para los distintos genotipos son:

- 65,7°C para el genotipo GG (normal)
- 57°C para el genotipo AA (homocigoto mutado)
- 65,7°C y 57°C para el genotipo GA (heterocigoto)

En cada test fue necesario añadir un control positivo consistente en una mezcla de los plásmidos pCRF5WT y pCRF5MUT, suministrado por la casa comercial, y un control negativo interno para verificar la ausencia de contaminaciones.

5.2 MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA

Para la determinación de la mutación G20210A de la protrombina se empleó el ADN genómico obtenido mediante el protocolo anteriormente descrito. Los test se realizaron en el equipo Lightcycler 2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., NJ, USA), empleando el kit específico para la detección de la mutación G20210A de la protrombina (Ref. 03 6410 179 001, Roche Diagnostics, Alemania). Tanto la base teórica, como el procedimiento empleados en este test son similares a los descritos para el FVL. Igualmente, empleamos una mezcla de reacción semejante con cebadores y sondas específicos de esta mutación,

cuyas secuencias no fueron facilitadas por la casa comercial. En este caso la secuencia amplificada corresponde a un fragmento de 165pb del gen que codifica el Factor II.

El termociclador se programó según se indica en la tabla 19:

Ciclo		Temperatura (°C)	Tiempo (seg)
Desnaturalización		95	30
Amplificación (45)	Desnaturalización	95	1
	Hibridación	55	10
	Elongación	72	5
«Melting»		95	60
		55	30
		45	30
		40	120
		70	-
Enfriamiento		40	-

En el caso de la mutación PT20210A las temperaturas de fusión aproximadas para los distintos genotipos son:

- 60°C para el genotipo GG (normal)
- 49°C para el genotipo AA (homocigoto mutado)
- 49°C y 60°C para el genotipo GA (heterocigoto)

En cada test fue necesario añadir un control positivo consistente en una mezcla de los plásmidos pF2WT y pF2MUT, suministrado por la casa comercial, y un control negativo interno para verificar la ausencia de contaminaciones.

6. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Los niveles de lípidos se ven disminuidos tras un evento vascular agudo (253, 254), por lo que los valores de CT, C-HDL, C-LDL y TG se obtuvieron, en algunos casos, de forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: 1) En los casos en los que los valores se obtuvieron de las historias clínicas se tomaron los valores anteriores al evento trombótico; 2) En los pacientes en los que no había datos disponibles se realizó el análisis al menos tres meses después del evento agudo; 3) En todos los casos los valores tomados corresponden a los niveles de lípidos en ausencia de tratamiento hipolipemiente.

Tras la obtención de la muestra de suero, se realizó el análisis de los niveles de lípidos y lipoproteínas de forma inmediata. Todas las determinaciones se realizaron en un

autoanalizador ADVIA Centaur XP Immunoassay System (Siemens, Alemania). El sistema utiliza la detección directa de la quimioluminiscencia emitida por la muestra.



Figura 23: ADVIA Centaur XP Immunoassay System.

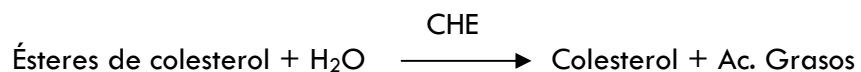
6.1 NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

Para todas las determinaciones se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios para la cuantificación de todos los lípidos estudiados.

6.1.1 Colesterol total

Para la determinación de los niveles de colesterol total se empleó un método colorimétrico. Las reacciones que tienen lugar son:

1. La colesterol esterasa (CHE) hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol y ácidos grasos libre.



2. A continuación la colesterol oxidasa (CHOD) oxida todo el colesterol a colesteno y peróxido de hidrógeno.



3. El peróxido de hidrógeno es sustrato de una peroxidasa (POD) que junto con 4-aminofenazona da lugar a la formación de quinona roja cuantificable a 505 nm.



La quinona formada es proporcional a la concentración de colesterol en la muestra.

Los niveles de referencia son:

- Nivel recomendado: <200 mg/dl
- Nivel alto: >220 mg/dl

6.1.2 Colesterol HDL

Para la determinación de los niveles de colesterol presente en las HDL fue necesaria la separación selectiva de las lipoproteínas correspondientes con agentes precipitantes. En segundo lugar, se cuantificó el colesterol presente en dicha lipoproteína como se explica en el apartado anterior. Entre los reactivos precipitantes están el ácido fosfotúngstico y magnesio que precipitan a las LDL y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) mientras que las HDL permanecen en solución. De este modo, la quinona que se determina es proporcional a la cantidad de C-HDL.

Los niveles de referencia son:

- Nivel recomendado: >45 mg/dl
- Nivel bajo: <40 mg/dl
- Nivel de riesgo: <35 mg/dl

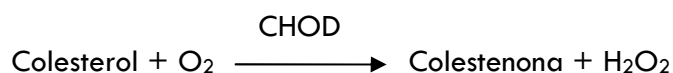
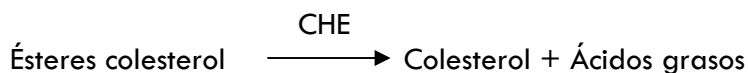
6.1.3 Colesterol LDL

El C-LDL se determinó mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald (251), excepto en los casos en los que los niveles de TG>300mg/dl, en estas muestras la determinación se realizó de forma directa.

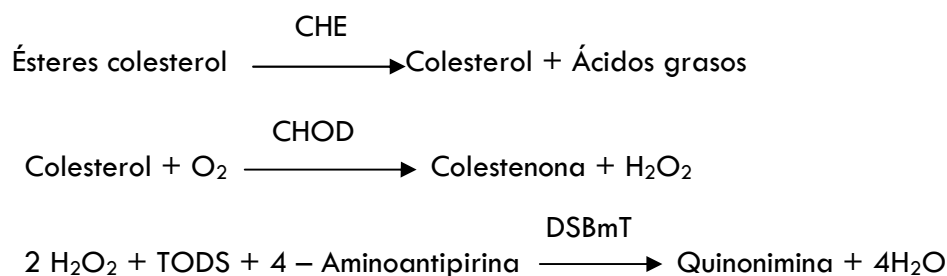
$$\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{C-HDL}) - (\text{TG}/5)$$

Determinación directa del C-LDL sin necesidad de pre-tratamiento. La determinación se realiza en dos pasos:

1. Eliminación de lipoproteínas no-LDL:



2. Medición de C-LDL (N,N-bis-(4-sulfobutil)-m-toluidina disódica [DSBmT]):



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de C-LDL presente en la muestra ensayada.

Los niveles de referencia son:

- Nivel recomendado en pacientes con alto riesgo cardiovascular: <100 mg/dl
- Nivel alto: >160 mg/dl
- Nivel de riesgo: >180 mg/dl

6.1.4 Triglicéridos

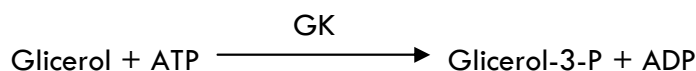
Para la determinación de los niveles de triglicéridos se empleó un método colorimétrico.

Las reacciones que tienen lugar son:

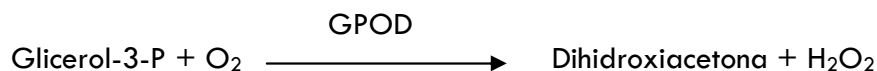
1. Una lipasa hidroliza los triglicéridos dando glicerol más ácidos grasos libre.



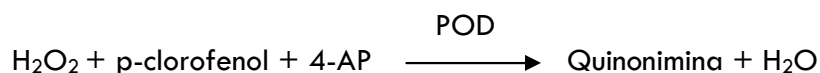
2. El glicerol formado es sustrato de una glicerol quinasa (GK) que en presencia de ATP lo fosforila a glicerol 3P.



3. El glicerol 3P es oxidado a dihidroxiacetona por una glicerol fosfato oxidasa (GPOD) dando también peróxido de hidrógeno.



3. El peróxido de hidrógeno junto con los cromógenos p-clorofenol y 4-AP son sustrato de una peroxidasa para formar una quinona roja cuantificable a 505 nm. La quinona formada es proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra.



Los niveles de referencia son:

- Nivel recomendado en pacientes con alto riesgo cardiovascular: <150 mg/dl
- Nivel normal: <200 mg/dl
- Nivel alto: 200-499 mg/dl
- Nivel muy alto: >500 mg/dl

6.2 NIVELES DE APOLIPOPROTEÍNAS

Las determinaciones de los niveles de ApoA1 y ApoB se realizaron mediante un inmunoensayo turbidimétrico en las muestras de suero obtenidas. Los anticuerpos anti-ApoA1 o anti-ApoB forman compuestos insolubles cuando se combinan con las apolipoproteínas de la muestra, ocasionando un cambio de absorbancia proporcional a la concentración de ApoA1 o ApoB en la muestra, y que puede ser cuantificada por comparación con un calibrador de concentración conocida. La turbidimetría mide la disminución de la luz transmitida a través de una suspensión de partículas utilizando para ello un espectrofotómetro. Se consideraron niveles normales:

- Nivel de ApoA1:
 - Mujeres: 76-214 mg/dl
 - Hombres: 79-169 mg/dl
- Nivel de ApoB:
 - Mujeres: 46-142 mg/dl
 - Hombres: 46-174 mg/dl

7. VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

7.1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL

De cada paciente y control se recogieron el peso y la talla en la consulta de anticoagulación del HU-FJD. A partir de estas medidas se calculó el IMC aplicando la fórmula que se indica a continuación. Las medidas se realizaron sobre los pacientes vestidos con ropa ligera y sin zapatos. La medida de peso se obtuvo con una exactitud de 0.1 kg en una balanza electrónica digital homologada.

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$$

Nuestra población fue categorizada en función de su IMC en obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), individuos con sobrepeso ($25 < \text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$), normopeso ($18 < \text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) en infrapeso ($\text{IMC} < 18 \text{ kg/m}^2$) de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la OMS.

7.2 COMPOSICIÓN CORPORAL

La composición corporal de cada paciente, así como de los controles incluidos en el estudio, se obtuvo mediante el análisis de la impedancia bioeléctrica con el analizador TBF300[®] (TANITA Corp., Arlington Heights, Japón). Este protocolo ha sido validado por diferentes grupos para adultos de más de 60 años (260) y en mujeres postmenopáusicas (261). Las medidas se realizaron con los pacientes sin zapatos ni calcetines de pie sobre las placas del analizador.

El analizador mide la composición corporal utilizando una fuente de energía continua que genera una corriente de alta frecuencia y baja intensidad (50kHz, 500μA) y mediante 4 pares de electrodos bipolares. Para el cálculo de la composición corporal fue necesario introducir las variables: edad, sexo, talla y actividad física.



Figura 24: Analizador Tanita TBF-300 (TANITA Corp., Arlington Heights, Japón)

Los datos referentes a la talla fueron recogidos con anterioridad para el cálculo del IMC. Los pacientes se clasificaron en *standard* o atlético según las horas de actividad física semanales. *Standard*, para menos de 10 horas de ejercicio a la semana, y atlético, para más de 10 horas de ejercicio semanales. Se contabilizaron como horas de ejercicio las dedicadas en exclusiva a la realización de una actividad deportiva, excluyendo las horas de trabajo, y los ejercicios realizados relacionados con las actividades cotidianas. Todos los individuos se encontraban en estado de reposo de al menos 15 minutos, y con los brazos separados del tórax. Todas las medidas se realizaron por duplicado con un minuto de separación entre ellas y con los individuos en posición de bipedestación.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables discretas dónde se calculó la frecuencia y el porcentaje de ocurrencia de cada categoría. La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante la distribución de frecuencias. La comparación entre porcentajes se realizó aplicando el test Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos descriptivos (media, mediana, desviación estándar, y los cuartiles inferior y superior). Se estimaron los modelos de regresión logística univariable en los que se toma como variable dependiente la presencia o ausencia de trombosis. Todas las comparaciones se realizaron con un nivel de significación de 0,05. La magnitud de la asociación se calculó mediante la OR y los intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Las variables incluidas en el perfil lipídico se analizaron de forma categórica. Para ello se tuvieron en cuenta dos grupos, niveles riesgo y niveles normales, tomando como referencia el valor normal. Asimismo, en el caso de las variables relacionadas con la obesidad se realizaron dos análisis. Por un lado se analizaron las variables en su forma cuantitativa, y posteriormente se categorizaron las variables para estudiar los pacientes con parámetros normales, frente a aquellos en los que se registraron valores elevados de peso, IMC y % masa grasa (%MG).

Las comparaciones de las variables cuantitativas se han llevado a cabo mediante la prueba t de Student, o prueba de Wilcoxon, en función de si la variable seguía o no una distribución normal. Mientras que para estudiar las asociaciones de las variables en su forma categórica con la ETEV, se obtuvieron las tablas de contingencia y se aplicó la prueba de asociación de chi-cuadrado o en su defecto la de Fisher.

Con objeto de definir correctamente el efecto de las distintas variables se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariable ajustando tanto por edad y sexo, así como por los factores de riesgo que pudieran influir en el resultado en cada caso. En todos los casos se analizó la asociación de la edad y el sexo con la ETEV. Además, para comparar las diferencias entre los diferentes grupos se realizó un test de homogeneidad de las OR, considerando significativos los valores de $p < 0,05$. En los resultados se presentarán solo los casos en los que se halló un valor de p estadísticamente significativo.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Stata v 10 (StataCorp LP, USA).

RESULTADOS

«Algo que detectó por el rabillo del ojo captó su atención... El dragón podía esperar. Tal vez allí se escondiese un tesoro»
Camila Lackberg. *Los gritos del pasado* (2004)

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Grupo de casos con ETEV

Se incluyeron en el estudio 438 casos con diagnóstico de ETEV, de los cuales el 53% (n=232) eran hombres y 47% (n=206) mujeres (figura 25), con una edad media de 55,2 ($\pm 17,9$) años.

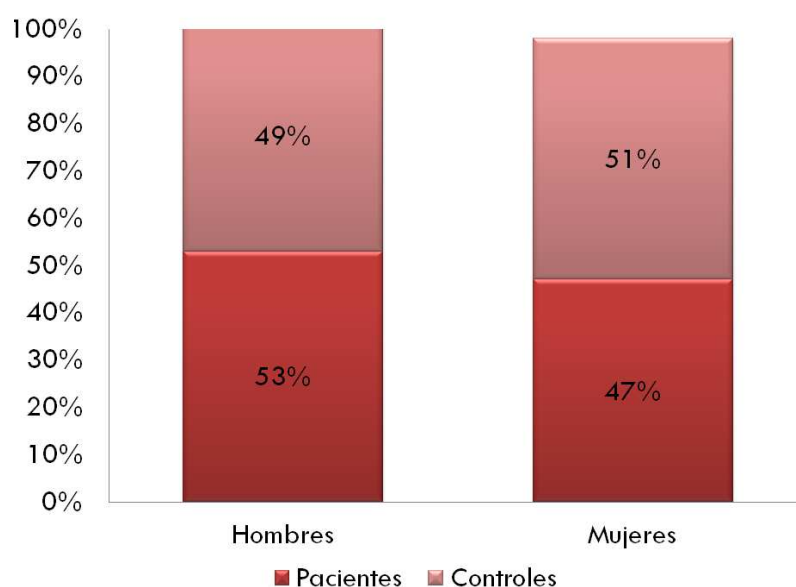


Figura 25: Distribución de pacientes y controles según el sexo.

Grupo control

El grupo de controles estaba formado por un total de 641 sujetos (hombres: 49%, n=319 y mujeres: 51%, n=322), de edad media 55,9 ($\pm 17,4$) años, sin historia trombotica previa, venosa o arterial, y sin síntomas o datos sugestivos de neoplasia activa.

2. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

2.1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO

De cada paciente se recogieron en el momento del diagnóstico los siguientes datos:

- Localización del evento trombotico: La distribución de los pacientes según la localización de la trombosis fue: TVP-MMII 49,4% (n=217), TEP 26,9%

(n=118), TVP+TEP 8,8% (=39), TVP-MMSS 2,3% (n=10), TVS 3,9% (n=17) y TV-LI 8,7% (n=38) (figura 26). Todos los pacientes incluidos eran de raza caucásica.

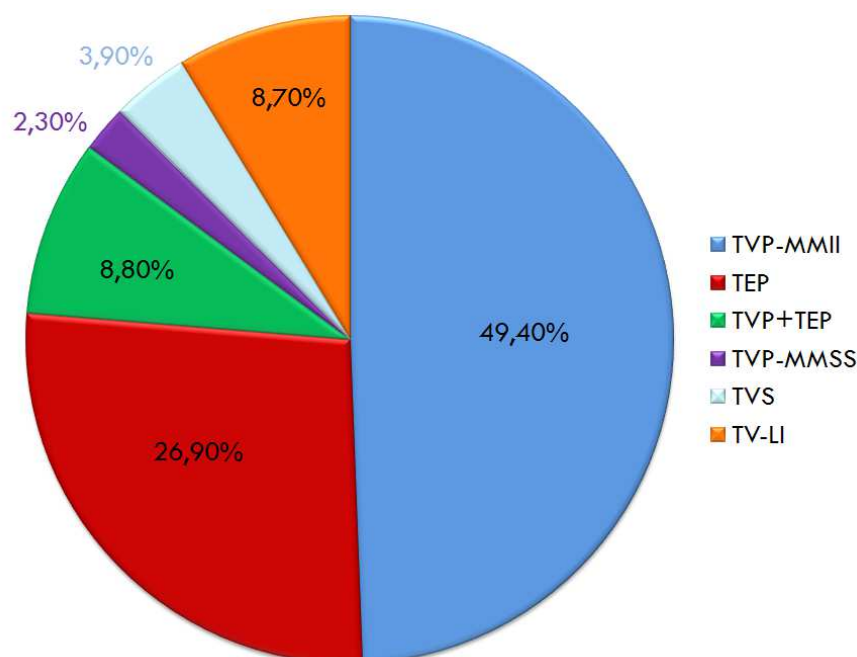


Figura 26: Distribución de los pacientes según la localización de la trombosis.

- Edad del primer evento trombótico: la edad media de presentación del primer evento trombótico fue de 55,2 ($\pm 17,9$) años.
- Trombofilia hereditaria:
 - Déficit de anticoagulantes naturales: se detectaron 5 casos de déficit de PS (1,2%), 6 casos de déficit de PC (1,4%) y un paciente con déficit de AT (0,2%).
 - Presencia de mutaciones FVL y PT20210A: los resultados se describen en el apartado 3.
- Historia familiar de trombosis: de los casos estudiados se encontraron 62 pacientes (14,2%) con antecedentes familiares de trombosis venosa. Todos los pacientes en los que se documentó algún antecedente trombótico habían sufrido una TVP-MMII. La edad media de presentación del primer evento trombótico en este grupo de pacientes fue de 51,6 ($\pm 15,0$) años.

2.2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Se analizaron distintas enfermedades asociadas a un aumento del riesgo trombótico presentes en los pacientes en el momento de la trombosis: neoplasia, enfermedad

cardiovascular, infección aguda, infección por VIH, EPOC y SAF. Los resultados se recogen en la tabla 20. Ninguna de las enfermedades analizadas se asoció a una mayor incidencia de trombosis venosa. En los controles se evaluó la presencia de infección aguda, VIH y EPOC. El resto de patologías no se evaluó en el grupo control ya que eran factores excluyentes.

Tabla 20: Presencia de otras enfermedades en pacientes y controles

Enfermedades	Pacientes (n=438) % (n)	Controles (n=641) % (n)	OR (IC 95%)	p
Infección aguda	1,6 (12)	2,03 (6)	0,67 (0,21-1,28)	0,4964
Enfermedad vascular	11,2 (50)	-	-	-
VIH	1,2 (5)	3,3 (9)	0,37 (0,11-1,30)	0,0685
Neoplasia	6,7 (29)	-	-	-
EPOC	3,2 (14)	3,7 (24)	0,85 (0,43-0,60)	0,6399
SAF	4,6 (20)	-	-	-

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SAF: síndrome antifosfolípido.

Se estudió la asociación de las distintas enfermedades concomitantes con la ETEV dividiendo los pacientes en función del sexo, y de la edad. Ninguna de las enfermedades analizadas mostró asociación con la ETEV en los subgrupos estudiados: hombres, mujeres, <55 años y ≥55 años (tabla 20).

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

De cada paciente y de cada control se recogieron los datos referentes a los factores de riesgo cardiovascular: DM, tabaco, obesidad, dislipemia y HTA. Los resultados correspondientes a la presencia de factores de riesgo vascular se recogen en la tabla 21. El consumo de tabaco, la dislipemia y la obesidad resultaron ser FR en el desarrollo de ETEV, siendo la dislipemia el factor más relevante (OR: 3,16; IC95%: 2,39-4,19; $p < 0,0001$), seguido de la obesidad (OR: 2,80; IC95%: 1,59-5,22; $p = 0,0002$) y el consumo de tabaco (OR: 2,15; IC95%: 1,58-2,93; $p < 0,0001$).

Tabla 21: Presencia de factores de riesgo vascular en pacientes y controles.

FR	Pacientes (n=438) % (n)	Controles (n=641) % (n)	OR (IC 95%)	p
DM	6,4 (28)	9,5 (61)	0,65 (0,40-1,02)	0,0606
Tabaco	25,1 (112)	14 (90)	2,15 (1,58-2,93)	<0,0001
Dislipemia	39,5 (172)	17,2 (110)	3,16 (2,39-4,19)	<0,0001
Obesidad	13 (56)	5,4 (16)	2,80 (1,59-5,22)	0,0002
HTA	32,8 (142)	29 (186)	1,19 (0,91-1,54)	0,2071

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial.

2.3.1 Diferencias entre hombres y mujeres

Se analizaron las posibles diferencias en la distribución de los FR cardiovascular en hombres y mujeres, así como su asociación con la ETEV en ambos grupos. No se encontró asociación de la DM con la trombosis en ninguno de los grupos. La HTA se asoció a un mayor riesgo trombótico en los hombres, pero no en las mujeres (OR: 1,68, IC95%: 1,15-2,47; $p=0,0080$) (tabla 22).

Los resultados obtenidos para la dislipemia, la obesidad y el consumo de tabaco mostraron que las tres variables implican un aumento del riesgo trombótico, tanto en hombres como en mujeres. En los tres casos el riesgo fue mayor para hombres que para mujeres: a) consumo de tabaco, OR: 2,55 vs 1,87; b) dislipemia, OR: 4,34 vs 2,38; y c) obesidad, OR: 3,53 vs 2,51 (tabla 22).

2.3.2 Estudio por subgrupos de edad

Se estudió la relación de los FR vascular y la ETEV en dos grupos de edad, mayores y menores de 55 años. No se encontró asociación de la DM y ni de la HTA en ninguno de los subgrupos de edad, al contrario de lo que ocurrió con la dislipemia, la obesidad y el consumo de tabaco (tabla 22).

El consumo de tabaco supuso un riesgo trombótico aproximadamente dos veces mayor en ambos subgrupos. La dislipemia se asoció a un aumento del riesgo de trombosis, con una OR de 4,23 para los pacientes <55 años, y una OR de 3,11 para los ≥ 55 años. Por último, los resultados obtenidos en el caso de la obesidad indicaron que el riesgo trombótico asociado a esta es mayor en pacientes jóvenes (OR: 5,59 vs 2,04) (tabla 22).

2.4 FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS

Se registraron los datos correspondientes a los FR ambientales o adquiridos, tanto en los pacientes como en el grupo control. Los resultados correspondientes a la presencia de estos FR se recogen en la tabla 23. Los FR más frecuentes asociados a la ETEV fueron: la inmovilización (OR: 2,84; IC95%: 1,35-6,71; $p= 0,0048$), y la toma de ACO (OR: 2,17; IC95%: 1,37-3,48; $p= 0,001$).

Tabla 22: Asociación de las enfermedades concomitantes, los FR cardiovascular y los FR ambientales o adquiridos con la ETEV. Análisis por sexos y por subgrupos de edad.

	FR	Pacientes con ETEV OR (IC95%); p	< 55 años OR (IC95%); p	≥ 55 años OR (IC95%); p	Mujeres OR (IC95%); p	Hombres OR (IC95%); p
Enfermedades concomitantes	Infección aguda	0,67 (0,21-2,17); 0,4964	0,47 (0,06-2,87); 0,4044	0,85 (0,19-4,39); 0,8386	0,22 (0,01-1,71); 0,1506	1,16 (0,28-5,74); 0,8384
	VIH	0,37 (0,11-1,08); 0,0685	0,38 (0,12-1,13); 0,0812	No calculable	0,66 (0,03-16,8); 0,7699	0,33 (0,09-1,08); 0,0680
	EPOC	0,85 (0,43-1,65); 0,6399	1,41 (0,17-11,9); 0,7311	0,82 (0,39-1,68); 0,5994	0,69 (0,09-3,56); 0,6622	0,94 (0,44-1,94); 0,8676
FR Cardiovascular	DM	0,65 (0,40-1,02); 0,0606	0,40 (0,11-1,13); 0,0860	0,74 (0,43-1,23); 0,2446	0,59 (0,30-1,11); 0,1009	0,72 (0,36-1,36); 0,3168
	Tabaco	2,15 (1,58-2,93); <0,0001	2,02 (1,36-3,04); 0,0006	2,41 (1,46-4,01); 0,0006	1,87 (1,13-3,12); 0,0157	2,55 (1,71-3,82); <0,0001
	Dislipemia	3,16 (2,39-4,19); <0,0001	4,23 (2,58-7,13); <0,0001	3,11 (2,18-4,48); <0,0001	2,38 (1,62-3,50); <0,0001	4,34 (2,88-6,62); <0,0001
	Obesidad	2,80 (1,59-5,22); 0,0002	5,59 (1,88-24,0); 0,0010	2,04 (1,05-4,23); 0,0359	2,41 (1,19-5,31); 0,0135	3,53 (1,41-10,7); 0,0056
	HTA	1,19 (0,91-1,54); 0,2071	1,14 (0,63-2,05); 0,6564	1,33 (0,95-1,87); 0,1005	0,86 (0,60-1,24); 0,4213	1,68 (1,15-2,47); 0,0080
FR Ambientales Adquiridos	Traumatismo	1,13 (0,42-3,36); 0,8131	0,89 (0,23-3,64); 0,8601	1,62 (0,34-11,4); 0,5556	0,66 (0,12-3,59); 0,6105	1,64 (0,45 -7,72); 0,4653
	ACO	2,17 (1,37-3,48); 0,001	4,45 (2,51-8,23); <0,0001	-	2,17 (1,70-4,85); 0,0001	-
	Inmovilización	2,84 (1,35-6,71); 0,0048	6,90 (1,95-43,8); 0,0013	1,53 (0,60-4,42); 0,3822	2,40 (0,84-2,58); 0,1054	3,33 (1,21-11,7); 0,0181
	Antipsicóticos/ antidepresivos	1,38 (0,77-2,48); 0,8131	1,79 (0,75-4,73); 0,1934	1,10 (0,50-2,56); 0,8173	1,07 (0,53-2,27); 0,8456	2,34 (0,81-8,46); 0,1206

Tabla 23: Presencia de factores de riesgo ambientales o adquiridos en pacientes y controles.

FR	Pacientes (n=438) % (n)	Controles (n=641) % (n)	OR (IC 95%)	p
Inmovilización	7,4 (32)	2,7 (8)	2,84 (1,35-6,71)	0,0048
ACO	10,5(46)	5,15 (33)	2,17 (1,37-3,48)	0,001
Antipsicóticos/antidepresivos	7,8 (34)	5,8 (17)	1,38 (0,77-2,48)	0,2841
Traumatismo	2,3 (10)	2 (6)	1,13 (0,42-3,36)	0,8131
Viaje aéreo	3,9 (17)	-	-	-
Quimioterapia	0,9 (4)	-	-	-
Embarazo	2,5 (11)	-	-	-

ACO: anticonceptivos orales.

2.4.1 Diferencias entre hombres y mujeres

Se analizó la asociación de la ETEV con los FR ambientales o adquiridos en hombres y mujeres. Además de las diferencias relacionadas con la toma de ACO, la inmovilización se asoció a la trombosis venosa de forma distinta en ambos grupos. En los hombres la inmovilización supuso un aumento del riesgo trombótico (OR: 3,33), mientras que en las mujeres la asociación no resultó significativa. También destacó la mayor incidencia del tratamiento con antipsicóticos/antidepresivos (OR: 2,34 vs 1,07) y de antecedentes de traumatismo (1,64 vs 0,66) en los hombres, aunque la asociación no fue estadísticamente significativa (tabla 22).

2.4.2 Estudio en subgrupos de edad

El estudio de los FR ambientales o adquiridos se realizó también en dos subgrupos de edad, mayores y menores de 55 años. No se halló relación del traumatismo o de la toma de antipsicóticos/antidepresivos con la ETEV en ninguno de los dos subgrupos. En el grupo de pacientes <55 años se encontró una asociación significativa de la trombosis con la toma de anticonceptivos y la inmovilización, con OR de 4,45 y 6,90, respectivamente. Sin embargo, la inmovilización no resultó significativa en el grupo de pacientes de mayor edad (tabla 22).

2.5 FACTORES DE RIESGO Y LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS

La tabla 24 recoge los resultados obtenidos al analizar la presencia de los distintos FR estudiados en función de la localización de la trombosis. La distribución y prevalencia de los factores de riesgo analizados varió en función de la localización del evento trombótico, siendo algunos relevantes en todos los subtipos de trombosis estudiados.

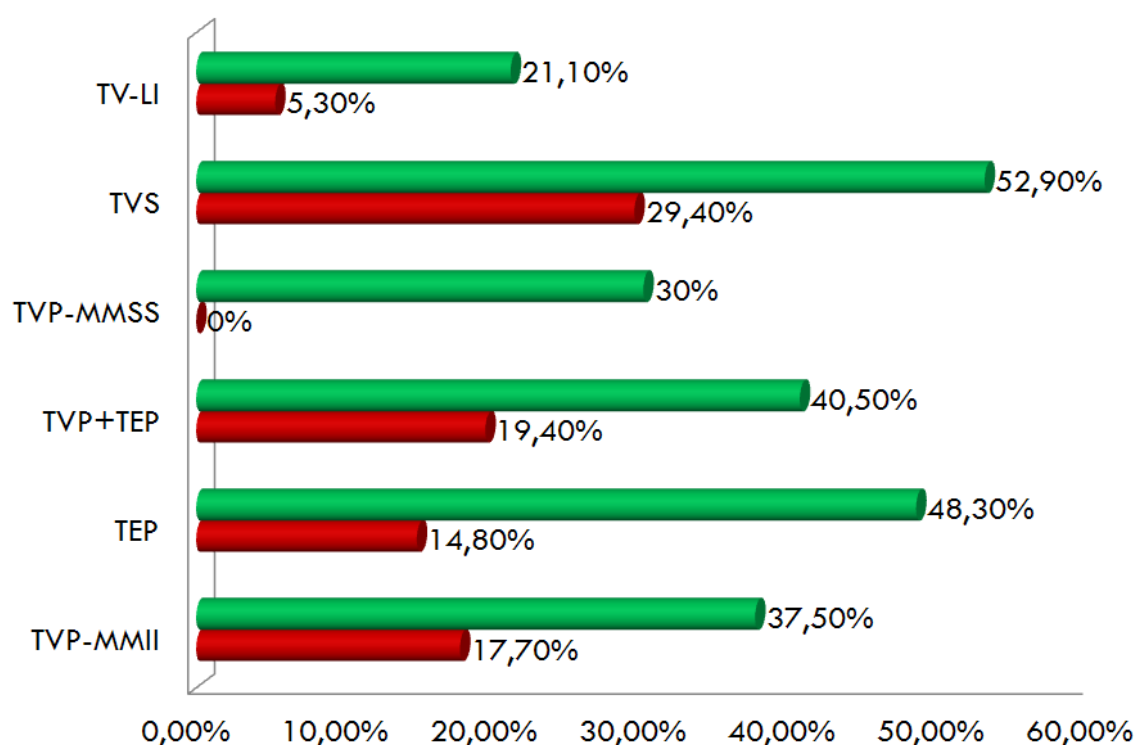
2.5.1 Enfermedades concomitantes

Al estudiar la presencia de enfermedades concomitantes en función de la localización de la trombosis, no se encontró asociación de las infecciones agudas, el EPOC o la infección

por VIH con ninguno de los subtipos de trombosis estudiados (tabla 24). De los pacientes que cumplían criterios de SAF el 55% (n=11) presentaron una TVP-MMII, el 25% (n= 5) TV-LI, el 10% TEP (n=2), el 5% (n=1) TVP-MMII+TEP y el 5% (n=1) restante TVP-MMSS. Un 6,7% (n=29) de los pacientes había padecido algún tipo de neoplasia: diez y seis tuvieron una TVP-MMII con o sin TEP, siete tuvieron TEP y 6 TV-LI.

2.5.2 Factores de riesgo cardiovascular

Se encontró que la dislipemia y la obesidad eran FR en todos los subtipos de trombosis excepto en las TVP-MMSS y en las TV-LI (tabla 24). La prevalencia de estos factores de riesgo se muestra en la figura 27. El consumo de tabaco resultó relevante en los casos de TVP-MMII y TEP, pero no para el resto de subtipos de trombosis, mientras que la toma de ACO se asoció al desarrollo de TVP-MMII, TV-LI y TVP+TEP.



	TVP-MMII	TEP	TVP+TEP	TVP-MMSS	TVS	TV-LI
■ Dislipemia	37,50%	48,30%	40,50%	30%	52,90%	21,10%
■ Obesidad	17,70%	14,80%	19,40%	0%	29,40%	5,30%

Figura 27: Prevalencia de la obesidad y la dislipemia en función del subtipo de trombosis.

Por otro lado, la DM no se asoció al desarrollo de eventos trombóticos, independientemente de la localización de este. La HTA solo se asoció con el TEP (OR: 1,73; IC95%: 1,15-2,59; p=0,009) (tabla 24).

En lo referente a la edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subtipos de trombosis estudiados, excepto en los casos de TV-LI, aunque la OR es próxima a uno (OR: 0,98). En cuanto al sexo, los resultados indican un riesgo de un 40% más bajo en los hombres (OR: 0,41; IC95%: 0,19-0,82; $p=0,01$) en el subgrupo de pacientes con TV-LI.

2.5.3 Factores de riesgo trombótico ambientales o adquiridos

Se analizó la presencia de FR ambientales o adquiridos en las diferentes localizaciones estudiadas. En el 63% de los casos se encontró al menos un FR ambiental asociado al evento trombótico, aunque este porcentaje varió según los subtipos de trombosis (figura 28). En el subgrupo de pacientes con TVS se detectó al menos un FR en el 88,7% de los pacientes.

El tratamiento hormonal con ACO y la inmovilización se asociaron significativamente con la TVP-MMII (OR: 2,09; IC95%: 1,18-3,65; $p=0,013$ y OR: 3,46; IC95%: 1,54-8,53; $p=0,002$, respectivamente) y con TVP+TEP (OR: 5,08; IC95%: 2,04-11,6; $p=0,001$ y OR: 6,94; IC95%: 2,16-21,3; $p=0,002$, respectivamente). Además, la toma de ACO resultó un FR estadísticamente significativo en las TV-LI (OR: 3,45; IC95%: 1,23-8,34; $p=0,021$) (tabla 24).

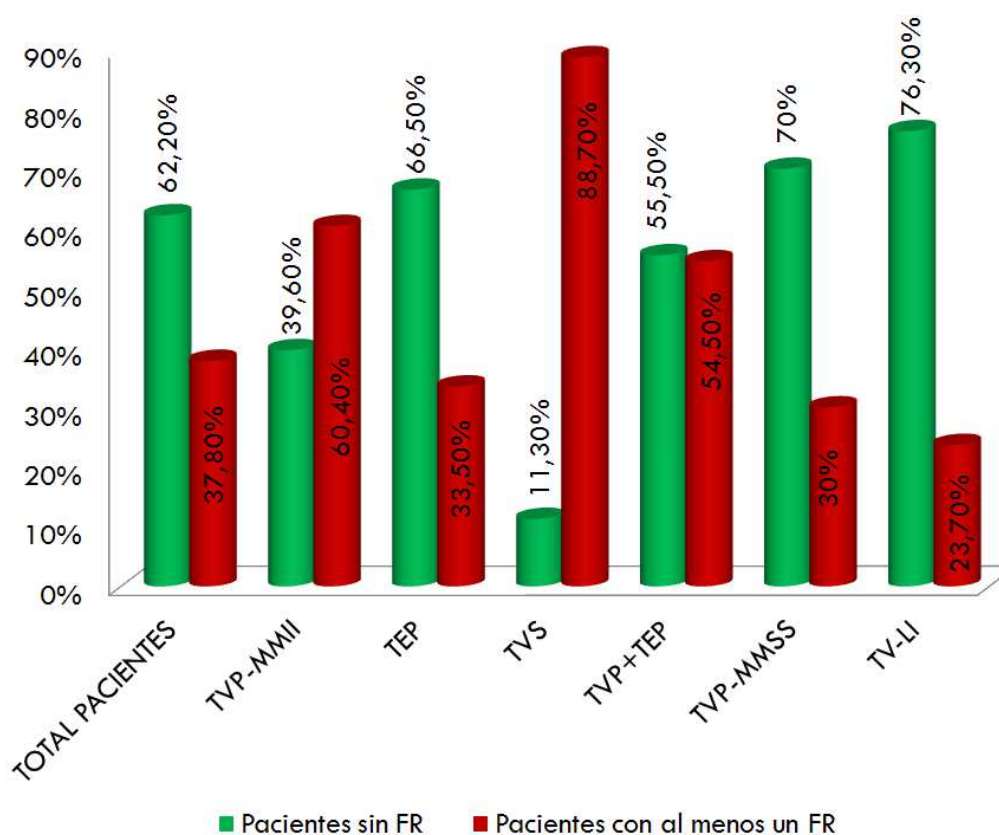


Figura 28: Distribución de los pacientes en función de la presencia de FR ambientales.

Tabla 24: Asociación de las enfermedades concomitantes, los FR cardiovascular y los FR ambientales o adquiridos con la localización de la trombosis.

FR	TVP-MMII OR (IC95%); p	TEP OR (IC95%); p	TVP+TEP OR (IC95%); p	TVP-MMSS OR (IC95%); p	TVS OR (IC95%); p	TV-LI OR (IC95%); p	
Edad	1,00 (0,99-1,01); 0,442	1,01 (1,00-1,02); 0,057	0,99 (0,97-1,01); 0,282	0,96 (0,92-0,99); 0,024	1,00 (0,97-1,03); 0,863	0,98 (0,96-1,00); 0,035	
Sexo (M)	1,10 (0,81-1,49); 0,556	0,82 (0,55-1,22); 0,332	0,96 (0,49-1,86); 0,895	0,67 (0,17-2,38); 0,538	0,55 (0,19-1,47); 0,235	0,41(0,19-0,82); 0,011	
Enfermedades concomitantes	Infección aguda	0,45 (0,07-1,98); 0,304	0,84 (0,12-3,70); 0,827	1,34 (0,07-8,14); 0,797	-	1,30 (0,07-7,91); 0,815	
	VIH	0,15 (0,01-0,80); 0,027	0,55 (0,08-2,19); 0,426	0,88 (0,05-4,90); 0,906	-	0,86 (0,05-4,76); 0,885	
	EPOC	0,73 (0,27-1,71); 0,493	1,89 (0,78-4,14); 0,152	-	-	-	
FR Cardiovascular	DM	0,70 (0,38-1,23); 0,220	0,88 (0,41-1,70); 0,719	0,27 (0,01-1,27); 0,110	-	0,58 (0,03-2,93); 0,576	0,25 (0,01-1,20); 0,093
	Tabaco	2,71(1,88-3,91); <0,0001	1,79 (1,08-2,89); <0,0001	1,48 (0,58-3,30); 0,387	-	2,55 (0,80-7,06); 0,108	1,63 (0,68-3,51); 0,256
	Dislipemia	2,90 (2,05-4,08); <0,0001	4,51 (2,97-6,85); <0,0001	3,29 (1,63-6,50); 0,001	2,07 (0,44-7,57); 0,323	5,43 (2,03-14,8); 0,001	1,29 (0,54-2,76); 0,548
	Obesidad	2,47 (1,28-4,91); 0,007	3,24 (1,56-6,80); 0,002	4,51 (1,61-11,6); 0,005	-	7,78 (2,25-24,2); 0,002	1,04 (0,16-3,88); 0,963
	HTA	1,16 (0,83-1,61); 0,396	1,73 (1,15-2,59); 0,009	0,94 (0,42-1,93); 0,873	0,31 (0,02-1,68); 0,198	0,52 (0,12-1,63); 0,284	0,76 (0,33-1,57); 0,472
FR Ambientales Adquiridos	Traumatismo	1,14 (0,33-3,84); 0,829	0,84 (0,12-3,70); 0,827	4,25 (0,87-16,9); 0,071	-	-	
	ACO	2,09 (1,18-3,65); 0,013	1,35 (0,57-2,87); 0,471	5,08 (2,04-11,6); 0,001	4,61 (0,68-19,3); 0,104	-	3,45 (1,23-8,34); 0,021
	Inmovilización	3,46 (1,54-8,53); 0,002	1,60 (0,48-4,90); 0,427	6,94 (2,16-21,3); 0,002	-	-	1,99 (0,29-8,43); 0,425
	Antipsicóticos/ antidepresivos	1,85 (0,96-3,63); 0,065	1,36 (0,57-3,08); 0,476	0,45 (0,02-2,32); 0,398	-	1,02 (0,06-5,50); 0,984	0,44 (0,02-2,25); 0,379

FR: factores de riesgo, TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda de miembros superiores, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, ACO: anticonceptivos orales

3. ANÁLISIS DE MUTACIONES PROTROMBÓTICAS

3.1 FACTOR V LEIDEN

Se estudió la presencia de FVL en 376 pacientes y 355 controles. Los resultados se muestran en la tabla 25. El FVL en heterocigosis mostró una asociación estadísticamente significativa con la ETEV (OR: 5,57; IC95%: 2,91-11,8; $p < 0,0001$). La baja frecuencia de la mutación en estado homocigoto no permitió el cálculo de la OR.

Tabla 25: Prevalencia de FVL y PT20210A en pacientes con ETEV y controles.

		Pacientes % (n)	Controles % (n)	OR (IC 95%)	p
FLV	WT	85,6 (322)	97,2 (345)	-	-
	HT	13,8 (52)	2,8 (10)	5,57 (2,91-11,8)	<0,0001
	HM	0,2 (2)	0	No calculable	
PT20210A	WT	90,9 (342)	96,1 (341)	-	-
	HT	8,5 (32)	3,9 (14)	2,28 (1,22-4,48)	0,0094
	HM	0,5 (2)	0	No calculable	

FVL: factor V Leiden, PT20210A: mutación G20210A en el gen de la protrombina, WT: wild type, HT: portador heterocigoto, HM: portador homocigoto.

3.1.1 Distribución según la localización de la trombosis

La distribución del FVL en estado heterocigoto en los distintos tipos de trombosis se muestra en la figura 29. En este caso se observó una mayor prevalencia de esta mutación en las TVS (27,3%), mientras que no se detectó la mutación en ninguno de los pacientes que habían sufrido una TVP-MMSS.

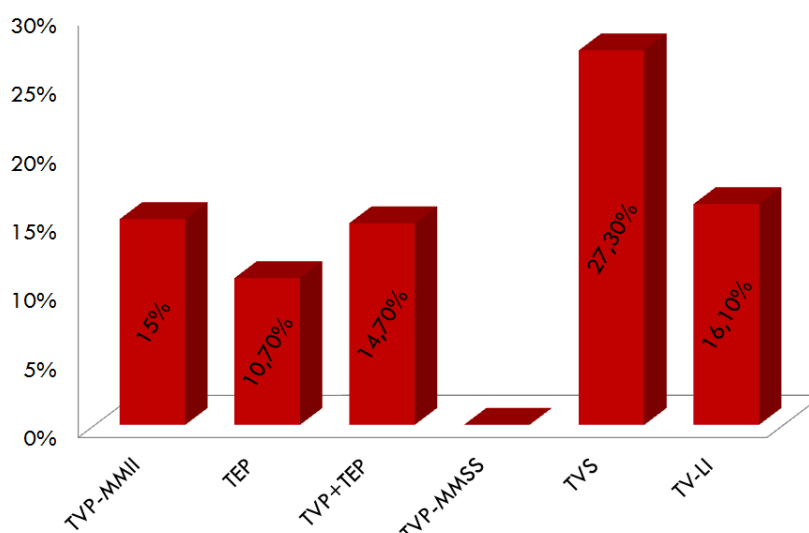


Figura 29: Distribución del FVL según la localización del evento trombótico.

El análisis del FVL y su relación con la ETEV según los subtipos muestra una asociación de esta mutación en estado heterocigoto independiente de la localización de la trombosis,

excepto en el caso de la TVP-MMSS, en las que el bajo número de casos hizo que no fuera posible la realización del análisis estadístico (tabla 26).

Tabla 26: Asociación del FVL con los subtipos de ETEV.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	6,08 (2,97-13,43)	<0,0001
TEP	4,12 (1,62-10,19)	0,002
TVP-MMII+TEP	5,95 (1,76-17,97)	0,006
TVP-MMSS	No calculable	
TVS	12,94 (2,56-53,03)	0,004
TV-LI	6,90 (2,02-21,06)	0,003

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda de miembros superiores, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

3.2 MUTACIÓN PT20210A EN EL GEN DE LA PROTROMBINA

Se analizó la presencia de la mutación PT20210A en el gen de la protrombina en 376 pacientes y 355 controles. Los resultados se muestran en la tabla 25. El riesgo trombótico se ve aumentado en pacientes portadores heterocigotos de la mutación con una OR de 2,28 (IC: 95%: 1,22-4,48; p=0,009). La mutación homocigota es muy poco frecuente, por lo que en las regresiones logísticas no se tuvo en cuenta.

3.2.1 Distribución según la localización de la trombosis

La distribución de la mutación PT20210A en estado heterocigoto en los distintos tipos de trombosis se muestra en la figura 30. Se obtuvo una mayor prevalencia de la mutación en las TVP, tanto de miembros superiores como inferiores (11,1% y 10,2%, respectivamente).

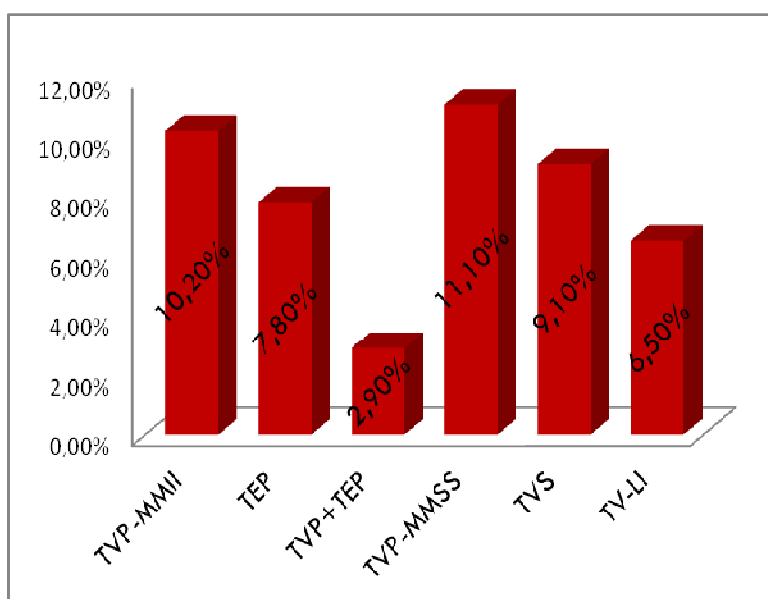


Figura 30: Distribución de la mutación PT20210A según el subtipo de trombosis.

En relación con la localización de la trombosis, solo en el caso de TVP-MMII se encontró una asociación estadísticamente significativa con la mutación en heterocigosis (OR: 2,75; IC95%: 1,36-5,73; $p=0,0052$) (tabla 27).

Tabla 27: Asociación de la mutación PT20210A con los subtipos de ETEV.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	2,75 (1,36-5,73)	0,0052
TEP	2,07 (0,81-4,99)	0,125
TVP+TEP	0,74 (0,04-3,85)	0,763
TVP-MMSS	3,04 (0,16-18,34)	0,371
TVS	2,44 (0,13-14,12)	0,46
TV-LI	1,68 (0,26-6,41)	0,53

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda de miembros superiores, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

3.3 FACTOR V LEIDEN Y MUTACIÓN PT20210A EN EL GEN DE LA PROTROMBINA

Solo el 1,4% ($n=6$) de los pacientes con trombosis resultaron ser portadores de las dos mutaciones, FVL y PT20210A, ambas en heterocigosis. No se encontraron portadores de ambas mutaciones entre los sujetos control por lo que no fue posible realizar el análisis de los datos, y calcular el riesgo trombótico asociado a la presencia de las dos mutaciones en un mismo individuo. De estos seis pacientes tres habían sufrido una TVP-MMII, y los otros tres fueron diagnosticados de TEP, TVP+TEP y TV-LI.

Al comparar la distribución de las mutaciones protrombóticas según la localización de la trombosis encontramos que existen diferencias entre ambas, mientras que el FVL se relaciona mayoritariamente con las TVS (27,30%, $n=3$), la mutación PT20210A se encontró principalmente en las TVP, tanto de miembros inferiores como superiores (22,30%, $n=20$).

Se analizó el efecto conjunto de las mutaciones protrombóticas y la toma de ACO. Se detectó la mutación PT2021A en el 15% de los pacientes ($n=7$), y otro 15% ($n=7$) eran portadores del FVL. Solo una de las pacientes era portadora de ambas mutaciones

4. NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Se analizaron los niveles de lípidos (CT, C-HDL, C-LDL, TG) en un grupo de 339 pacientes con ETEV y en un grupo control formado por 295 individuos sin antecedentes de trombosis

arterial o venosa, ni neoplasia. La edad media de los pacientes fue de 57,0 ($\pm 17,4$) años, mientras que en los controles fue de 53,3 ($\pm 16,4$) años ($p=0,0057$).

4.1 COLESTEROL

Se analizó la asociación de los niveles de lípidos con la ETEV. Se tomaron como valores patológicos los niveles de CT >220 mg/dl, C-HDL <35 mg/dl y C-LDL >180 mg/dl. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 28.

Tabla 28: Asociación de los niveles de lípidos con la ETEV.

Niveles de lípidos	OR (IC 95%)	p
CT	2,22 (1,61-3,07)	$<0,0001$
C-HDL	0,69 (0,40-1,16)	0,166
C-LDL	7,58 (2,96-25,70)	$<0,0001$
No HDL	1,02 (0,06-1,01)	$<0,0001$
CT/HDL	1,35 (0,20-1,19)	$<0,0001$

CT: colesterol total, TG: triglicéridos, CHDL: colesterol unido a HDL, C-LDL: colesterol unido a LDL. No HDL: colesterol no HDL, CT/HDL: *ratio* colesterol total/colesterol unido a HDL.

Los niveles de colesterol No HDL resultaron significativamente más altos en el grupo de pacientes con ETEV ($155\pm 39,5$ vs $133,4\pm 35,2$), al igual que el valor del *ratio* CT/HDL ($4,3\pm 1,4$ vs $3,8\pm 1,2$).

La relación entre los niveles de CT >220 mg/dl y la ETEV se mantuvo incluso tras realizar el ajuste por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, obesidad y consumo de tabaco) (OR: 2,20; IC95:1,56-3,10; $p<0,0001$). Ocurre lo mismo en el caso del C-LDL (OR: 7,76; IC95%: 2,97-26,65; $p < 0,0001$).

Al considerar los niveles de CT, C-HDL, C-LDL y TG en un solo modelo multivariable ajustado por edad, sexo y FR cardiovascular la asociación de los niveles de CT y C-LDL siguen manteniendo la significación estadística (OR: 1,90; IC95:0,29-1,00; $p=0,0003$ y OR: 5,61; IC95:0,74-2,97; $p=0,0002$, respectivamente).

4.1.1 Relación con el tipo de trombosis

4.1.1.1 Colesterol total

Se estudió la asociación de los niveles de CT >220 mg/dl con las posibles localizaciones de la trombosis. Los resultados muestran una asociación de los niveles de CT con los siguientes subtipos de trombosis: TVP-MMII, TEP, TVS y TV-LI. La OR más alta se halló en el caso de las trombosis venosas superficiales (OR: 10,41) (tabla 29).

Tabla 29: Asociación de los niveles de CT con la localización de la trombosis.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	2,26 (1,53-3,36)	<0,0001
TEP	2,37 (1,49-3,77)	0,0003
TVP+TEP	1,77 (0,84-3,75)	0,1339
TVP-MMSS	1,89 (0,44-8,15)	0,3778
TVS	10,41 (2,73-68,09)	0,0003
TV-LI	1,30 (0,15-0,89)	0,0254

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda de miembros superiores, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

4.1.1.2 Colesterol unido a HDL

Se analizó la asociación de los niveles de C-HDL < 35 mg/dl con las posibles localizaciones de la trombosis, pero no se encontró asociación con ninguno de los subtipos de trombosis estudiados (tabla 30).

Tabla 30: Asociación de los niveles de C-HDL con la localización de la trombosis venosa.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	0,61 (0,33-1,13)	0,1168
TEP	0,82 (0,39-1,86)	0,6270
TVP+TEP	0,40 (0,16-1,16)	0,872
TVS	1,11 (0,21-20,65)	0,9199
TV-LI	1,16 (0,32-7,45)	0,8456

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

4.1.1.3 Colesterol unido a LDL

Se estudió la asociación de los niveles de C-LDL > 180 mg/dl con la localización de la trombosis. El análisis mostró que los pacientes con niveles patológicamente elevados de C-LDL presentan un riesgo aumentado de sufrir un evento trombótico: TVP-MMII (OR: 9,29), TEP (OR: 7,27) o TVS (OR: 13,23) (tabla 31).

Tabla 31: Asociación de los niveles de C-LDL con la localización de la ETEV.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	9,29 (3,39-32,60)	<0,0001
TEP	7,27 (2,31-27,37)	0,0007
TVP+TEP	4,85 (0,65-25,94)	0,11
TVS	13,23 (1,71-75,91)	0,0177

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

4.2 TRIGLICÉRIDOS

Se estudió la asociación de los niveles de TG con la ETEV. Se consideraron los niveles de TG > 200 mg/dl, comparando pacientes y controles. Los resultados indican cierta

asociación en el límite de la significación estadística (OR: 1,65; IC95%: 0,99-2,80); $p=0,0525$).

4.2.1 Relación con el tipo de trombosis

Al analizar la relación de los niveles de TG con las posibles localizaciones de la trombosis se encontró una asociación de los niveles de TG con la TVP-MMII (OR: 2,01; IC95%: 1,11-3,65); $p=0,0211$). Sin embargo, la relación con otras posibles localizaciones de la trombosis no resultó estadísticamente significativa.

Tabla 32: Asociación de los niveles de TG con la localización de la trombosis venosa.

Tipo de trombosis	OR (IC 95%)	p
TVP-MMII	2,01 (1,11-3,65)	0,0211
TEP	1,49 (0,70-3,03)	0,2939
TVP+TEP	1,54 (0,43-4,34)	0,4683
TVP-MMSS	1,54 (0,08-9,17)	0,7051
TVS	1,96 (0,29-7,85)	0,4293
TV-LI	0,42 (0,02-2,09)	0,3376

TVP-MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP-MMSS: trombosis venosa profunda de miembros superiores, TVS: trombosis venosa superficial, TV-LI: trombosis venosa de localización inusual.

4.3 DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

Se analizó la asociación de las distintas variables del perfil lipídico en hombres y mujeres, resultando una asociación diferente en cada caso. El CT, el colesterol No HDL y el *ratio* CT/No HDL mostraron asociación con la ETEV tanto en mujeres como en hombres. El C-LDL resultó significativo en los hombres pero no en las mujeres (OR: 3,63; $p=0,02$ vs 1,70, $p=0,1491$).

Por el contrario, los TG se relacionaron con un mayor riesgo trombótico en las mujeres pero no en los hombres (OR: 3,80 vs 0,78), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). Los resultados fueron significativos tanto en el análisis crudo como en el análisis ajustado por edad, y en el análisis ajustado por edad y FR cardiovascular (HTA, DM, tabaco y obesidad) (tabla 33).

Tabla 33: Diferencias entre hombres y mujeres en las distintas variables del perfil lipídico.

	HOMBRES	MUJERES
	OR (IC95%); p	OR (IC95%); p
CT	2,02 (1,21-3,40); 0,0073	2,49 (1,56-4,00); 0,0001
C-HDL	0,54 (0,26-1,11); 0,0931	1,12 (0,42-3,01); 0,8174
C-LDL	3,63 (1,20-13,50); 0,0213	1,70 (0,83-3,64); 0,1491
TG	0,78 (0,35-1,68); 0,5208	3,80 (1,56-10,72); 0,0025
No HDL	1,02 (1,01-1,02); <0,0001	1,02 (1,01-1,03); <0,0001
CT/HDL	1,39(1,14-1,74); 0,0011	1,50 (1,21-1,90); 0,0002

CT: colesterol total, TG: triglicéridos, CHDL: colesterol unido a HDL, C-LDL: colesterol unido a LDL. No HDL: colesterol no HDL, CT/HDL: *ratio* colesterol total/colesterol unido a HDL.

4.4 APOLIPOPROTEÍNAS

Los niveles de apolipoproteínas se analizaron en un total de 109 pacientes (49,5% hombres) y 110 controles (49,1% hombres). Los resultados del estudio de los niveles de ApoA1 y ApoB se recogen en la tabla 34. No se ha encontrado asociación de los niveles de apolipoproteínas con la trombosis venosa, aunque en el caso de la ApoB la diferencia entre el nivel medio de pacientes y controles está en el límite de la significación estadística ($110,0 \pm 24,5$ mg/dl vs $103,6 \pm 29,6$ mg/dl, $p = 0,08$). No existen diferencias en el valor medio del *ratio* ApoB/ApoA1, que resultó igual en pacientes y controles ($0,8 \pm 0,3$).

Tabla 34: Asociación de los niveles de ApoA1 y ApoB con la ETEV.

		Pacientes N (%)	Controles N (%)	OR; IC(95%); p
ApoA1	Normal	105 (96,3)	107 (97,3)	1,36; (0,29-7,04); 0,7215
	Alterado	4 (3,7)	3 (2,7)	
ApoB	Normal	96 (88,1)	92 (83,6)	0,69; (0,32-1,48); 0,3453
	Alterado	13 (11,9)	18 (16,4)	

ApoA1: apolipoproteína A1, ApoB: apolipoproteína B.

5. ANÁLISIS DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

Según los resultados expuestos en los apartados 2.3 y 2.5.2, la obesidad se asoció con un riesgo trombótico casi tres veces superior (OR: 2,8; IC95: 1,14-1,59; $p = 0,0002$), y supone un riesgo hasta 7 veces mayor en el caso de la TVS (OR: 7,78; IC95%: 0,02-2,25; $p = 0,0022$). Debido a la fuerte asociación mostrada en este estudio preliminar se realizó un estudio más detallado de esta variable, incluyendo el análisis del IMC (kg/m^2), del porcentaje de masa grasa (%MG) y de la masa grasa total (kg).

5.1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El IMC se determinó en 170 pacientes y 127 controles. Los pacientes se clasificaron en: normopeso ($\text{IMC} < 25 \text{kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{kg}/\text{m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$) (figura 31). Se halló un IMC elevado en el 39,2% de los pacientes con ETEV. El valor medio del IMC fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes que en el grupo control ($28,26 \pm 6 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $26,31 \pm 5,29 \text{ kg}/\text{m}^2$, OR: 1,07; IC95%: 0,007-1,02, $p = 0,0021$).

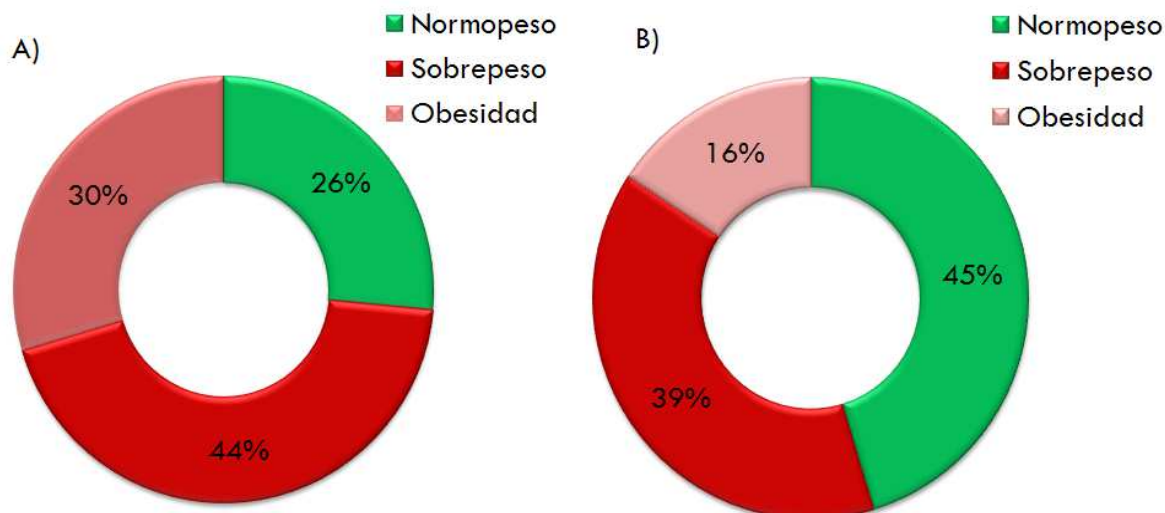


Figura 31: A) Distribución de los pacientes con ETEV en función de su IMC. B) Distribución de los controles en función de su IMC.

Se estimó la asociación del IMC con la ETEV y se obtuvo que los pacientes con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ presentaban un riesgo tres veces mayor de sufrir un evento trombótico, mientras que en los pacientes con $IMC: 25-30 \text{ kg/m}^2$ el riesgo fue casi dos veces superior. Cuando se analizó la asociación de ambos grupos juntos se halló una OR de 12,02. La asociación con el IMC se mantuvo tras realizar el análisis ajustando por edad y sexo (tabla 35).

Tabla 35: Asociación del IMC y la ETEV.

IMC (kg/m ²)	OR crudo		OR ajustado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
25-30	1,88 (1,13-3,15)	0,0006	2,24 (1,31-3,89)	< 0,0001
>30	3,28 (1,76-6,33)	0,0006	4,18 (2,17-8,36)	< 0,0001
>25	12,02 (7,13-21,76)	<0,0001	11,91 (7,06-21,59)	<0,0001

IMC: índice de masa corporal.

5.1.1 Diferencias entre hombres y mujeres

El análisis se realizó por sexos, encontrando diferencias entre hombres y mujeres (tabla 35). En los hombres, no hubo diferencias en los valores medios del IMC, ni al estudiar la asociación de la ETEV con los distintos intervalos de IMC. Sin embargo, si se observó relación al analizar el subgrupo de pacientes con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ($IMC: 25-30 \text{ kg/m}^2$ y $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (tabla 36).

Tabla 36: Relación de la obesidad con la ETEV en hombres y mujeres.

MUJERES	Media \pm DS		OR; IC95%; p	OR (IC95%)		p
	ETEV	Controles				
IMC (kg/m ²)	27,74 \pm 5,58	25,61 \pm 5,22	1,10;1,04-1,18; 0,001	25-30	3,55 (1,74-7,52)	0,009
				>30	5,36 (2,27-13,54)	0,009
				>25	15,83 (6,79-46,31)	<0,0001
HOMBRES	Media \pm DS		OR; IC95%; p	OR (IC95%)		p
	ETEV	Controles				
IMC (kg/m ²)	28,98 \pm 6,51	27,39 \pm 5,26	1,05;0,98-1,13;0,1753	25-30	1,13 (0,48-2,67)	0,1666
				>30	2,57 (0,88-8,05)	0,1666
				>25	10,7 (5,56-22,8)	<0,0001

IMC: índice de masa corporal.

5.2 PORCENTAJE DE MASA GRASA

El %MG se determinó en 126 pacientes y 127 controles. Tras el análisis los sujetos se clasificaron en: %MG bajo, normal (dividido en dos categorías: bajo y alto) y alto en función de los parámetros ideales facilitados por el analizador. Se halló un %MG elevado en el 60% de los pacientes con ETEV, mientras que en el grupo control el porcentaje de pacientes con %MG elevado fue del 14% (figura 32).

Se analizó la asociación de la trombosis con la composición corporal de cada pacientes, para ello se estudiaron dos variables el % de masa grasa (%MG) y la cantidad de masa grasa (kg). No se encontraron diferencias significativas en el valor medio del % MG entre pacientes y controles (29,71 \pm 9,85 vs 29,14 \pm 9, OR: 1,01; IC95%: 0,36-0,98; p=0,6323). Ni en el valor medio de la cantidad de MG (22,83 \pm 10,73 vs 21,84 \pm 8,87, OR: 1,01; IC95%: 0,42-0,99; p=0,4217).

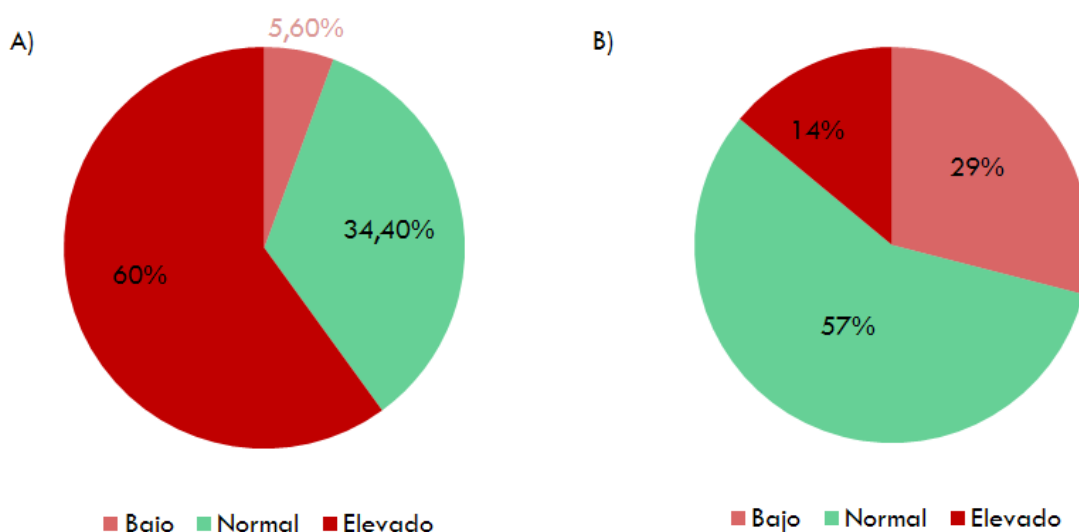


Figura 32: Distribución de los pacientes con ETEV (A) y controles (B) en función de su %MG.

Se estimó la asociación del %MG y la cantidad de MG (kg) con la ETEV. Se obtuvo que los pacientes con un %MG por encima de los valores ideales proporcionados por el

analizador presentaban un riesgo dos veces mayor de sufrir un evento trombótico (OR: 1,96). La asociación mantuvo la significación estadística tras realizar el ajuste por edad y sexo (OR: 2,44). En cuanto a la MG (kg), no se encontró asociación significativa en ninguno de los cuartiles analizados (tabla 37).

Tabla 37: Relación de la masa grasa con la ETEV. Análisis ajustado por edad.

	Media \pm DS		OR (IC95%); p	OR (IC95%)	p
	ETEV	Controles			
%MG	29,7 \pm 19,85	29,14 \pm 9,00	1,01(0,36-0,98); 0,6323	Elevado 2,44 (0,89-6,87)	<0,0001
MG(kg)	22,83 \pm 10,73	21,8 \pm 48,87	1,01(0,42-0,99); 0,4217	Q3 1,26 (0,61-2,64)	0,091
				Q4 1,69 (0,81-3,62)	

%MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg.

5.2.1 Diferencias entre hombres y mujeres

Cuando el análisis se realizó separando a los pacientes por sexos los resultados mostraron diferencias entre hombres y mujeres. La tabla 38 muestra los resultados obtenidos en el análisis ajustado por edad. No se encontró asociación de la cantidad de masa grasa (kg) con la ETEV ni en hombres ni en mujeres. Sin embargo, se halló que un %MG elevado se relaciona con un aumento del riesgo trombótico en ambos grupos, siendo este mayor en mujeres que en hombres (OR: 2,66 vs 1,73).

Tabla 38: Relación de la composición corporal con la ETEV en hombres y mujeres.

MUJERES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p
	ETEV	Controles			
%MG	34,39 \pm 8,73	32,49 \pm 8,44	1,05 (1,00-1,09) 0,0354	Elevado 2,66 (0,82-9,25)	0,026
MG(kg)	24,55 \pm 10,26	23,16 \pm 8,96	1,02 (0,99-1,06) 0,2048	Q3 1,28(0,49-3,41)	0,1929
				Q4 1,60(0,64-4,12)	
HOMBRES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p
	ETEV	Controles			
%MG	23,26 \pm 7,40	23,99 \pm 7,28	1,02 (0,96-1,08) 0,5919	Elevado 1,73 (0,20-12,64)	0,0028
MG(kg)	20,47 \pm 11,00	19,80 \pm 8,4	1,02 (0,98-1,06) 0,4226	Q3 1,24 (0,40-3,90)	0,6285
				Q4 1,81 (0,49-7,31)	

%MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg.

6. RIESGO DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

Para el estudio de las complicaciones trombóticas y su relación con las distintas variables, se compararon los pacientes con síndrome posttrombótico o que habían sufrido eventos

recurrentes, con aquellos en los que no habían desarrollado estas complicaciones en el periodo de seguimiento.

6.1 RECURRENCIA

Se detectaron 149 casos de recurrencia lo que supone un 33,8% de recaídas en el grupo de pacientes estudiado. La distribución de los pacientes en función del número de eventos tromboticos recurrentes se muestra en la figura 33. De los pacientes en los que se documentó al menos un evento trombotico recurrente el 52,0% (n=77) eran hombres, con una edad media de 58,2 (±15,7) años, mientras que el 48,0% (n=71) eran mujeres con una edad media de 58,6 (±16,5) años (OR: 1,37; IC95%: 0,33-0,92, p=0,1177).

El 92,6% de los pacientes presentaron uno o dos eventos recurrentes. De los pacientes con recurrencia el 58,8% (n= 87) presentaron un primer evento de TVP-MMI; el 20,3% (n=30) de TEP; el 10,1% (n=15) de TVP-MMII+TEP; el 6,1% (n=9) fueron pacientes con TVS de repetición y el 3,3% (n=5) sujetos con TV-LI. Un mínimo porcentaje de pacientes tuvieron una TVP-MMSS, 1,4% (n=2).

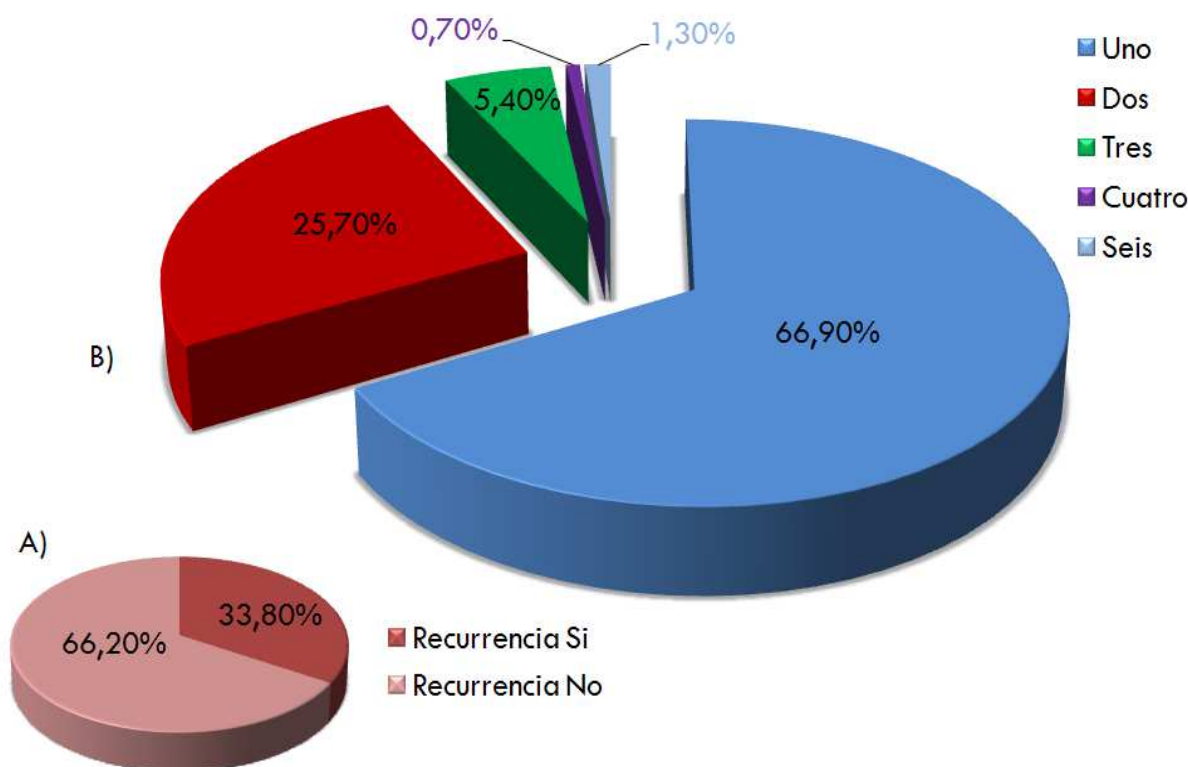


Figura 33: A) Distribución de los pacientes en función de la aparición o no de eventos recurrentes. B) Distribución de los casos de recurrencia en función del número de eventos tromboticos recurrentes registrados durante el periodo de seguimiento.

Tabla 39: Asociación de los FR y las enfermedades concomitantes con la recurrencia trombótica.

	FR	Recurrencia % (n)	No recurrencia % (n)	OR; IC95%	p
	Sexo (H)	52,0 (77)	44,1 (128)	1,37 (0,92-2,04)	0,1177
	Edad (Media±DS)	58,4±16,0	53,6±18,6	1,02 (1,00-1,03)	0,0086
FR Vascular	HTA	35,4 (51)	31,2 (90)	1,21 (0,77-1,80)	0,3855
	DM	8,3 (12)	5,6 (16)	1,55 (0,78-3,71)	0,2777
	Tabaco	29,2 (42)	24,4 (70)	1,20 (0,81-1,99)	0,2891
Enfermedades	EPOC	4,1 (6)	2,8 (8)	1,40 (0,48-4,38)	0,4700
	Enf. Vascular	12,9 (19)	10,4 (30)	1,28 (0,68-2,35)	0,4309
	Neoplasia	9,5 (14)	5,2 (15)	1,92 (0,89-4,12)	0,0938
	Infección aguda	2,0 (3)	1,0 (3)	1,99 (0,36-10,9)	0,4086
	VIH	0,7 (1)	1,4 (4)	0,40 (0,02-3,34)	0,4953
FR adquiridos	ACO	8,2 (12)	11,8 (34)	0,67 (0,32-1,30)	0,2381
	Embarazo	3,4 (5)	2,4 (7)	1,42 (0,41-4,52)	0,5609
	Anpsicót./antidepres.	7,5 (11)	8,0 (23)	0,94 (0,43-1,93)	0,8606
	Inmovilización	5,4 (8)	8,3 (24)	0,64 (0,26-1,39)	0,2674
	Cirugía	11,6 (17)	8,3 (24)	1,44 (0,68-2,61)	0,2771
	Traumatismo	2,7 (4)	2,1 (6)	1,32 (0,33-4,69)	0,6747
Mut	FVL	14,1 (18)	13,7 (34)	1,03 (0,55-1,90)	0,6332
	PT20210A	7,9 (10)	8,9 (22)	0,89 (0,39-1,89)	0,0354

DS: desviación estándar, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, ACO: anticonceptivos orales, FVL: factor V Leiden, PT20210A: mutación G20210A en el gen de la protrombina.

6.1.1 Asociación con los factores de riesgo trombótico

Se analizó la implicación de los FR en el desarrollo de eventos recurrentes. Ninguno de los FR analizados mostró asociación estadísticamente significativa con la recurrencia salvo la edad y la presencia de la mutación PT20210A.

La presencia de la mutación PT20210A se asoció significativamente con la recurrencia trombótica ($p=0,03$). La regresión logística mostró que la edad media de los pacientes con recurrencia era significativamente mayor que la de aquellos pacientes en los que no se diagnosticaron eventos recurrentes ($58,4\pm 16,0$ vs $53,5\pm 18,6$, $p=0,0086$). Los resultados del análisis univariable indican que el riesgo de recurrencia aumenta un 2% al año en nuestro grupo de pacientes (OR: 1,02; IC95%: 0,11-1,00; $p=0,0086$) La neoplasia mostró una asociación en el límite de la significación estadística (OR: 1,92) (tabla 39)

6.1.2 Asociación con las alteraciones del perfil lipídico

Se estudió la relación de las alteraciones del perfil lipídico con la recurrencia de la ETEV. No se halló asociación de los niveles de CT>220 mg/dl (OR: 1,13; IC95%: 0,73-1,76;

p=0,5696), ni de los niveles de TG>200 mg/dl (OR: 1,34; IC95%: 0,71-2,51; p=0,3643) con los eventos trombóticos recurrentes.

Sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de C-HDL<35 mg/dl y los niveles de C-LDL>180 mg/dl con el desarrollo de eventos recurrentes. La asociación sigue siendo significativa al realizar el estudio ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, consumo de tabaco y obesidad). De estas variables solo la edad mostró una asociación con las alteraciones del perfil lipídico (OR: 1,02; IC95%: 0,01-0,04); p=0,0066).

En el modelo multivariable ajustado por edad, sexo y FR cardiovascular, los niveles de C-HDL disminuidos, siguen manteniendo la significación estadística; mientras que la relación encontrada con los niveles de C-LDL elevados pierde la significación estadística (tabla 40).

Tabla 40: Asociación de las alteraciones del perfil lipídico con la recurrencia trombótica. (a) OR ajustados por edad, sexo y FR cardiovascular. (b) OR ajustados por edad, sexo y FR cardiovascular, tomando las variables en un único modelo multivariable.

Niveles de lípidos (mg/dl)	OR crudo		OR ajustado (a)		OR ajustado (b)	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
C-HDL<35	2,42(1,15-5,16)	0,02	2,57 (1,18-5,71)	0,017	2,43 (1,11-5,43)	0,027
C- LDL>180	1,93 (1,03-3,58)	0,04	1,96 (1,04-3,69)	0,037	1,86 (0,98-3,53)	0,057

LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein.

6.1.3 Niveles de apolipoproteínas

Los niveles de ApoA1 resultaron significativamente más altos en el grupo de pacientes en los que no se había documentado eventos trombóticos recurrentes. El valor medio del *ratio* ApoB/ApoA1 fue superior en el grupo de sujetos con recurrencia (0,8±0,3 vs 0,7±0,2; p=0,012) (tabla 41).

Tabla 41: Asociación de los niveles de ApoA1, ApoB y del *ratio* ApoB/ApoA1 con la recurrencia trombótica.

	Recurrencia Media ± DS	No recurrencia Media ± DS	OR; IC(95%); p
ApoA1	129,4±19,0	144,4±43,1	1,04; (1,02-1,06); 0,0003
ApoB	104,5±26,1	102,1±34,8	1,00; (0,98-1,01); 0,6758
ApoB/ApoA1	0,8 ± 0,3	0,7±0,2	0,12; (0,02-0,69); 0,016

ApoA1: apolipoproteína A1, ApoB: apolipoproteína B.

6.1.4 Obesidad

Se estudió la relación de la obesidad con la aparición de eventos tromboticos recurrentes. Para ello se estimó la asociación de la recurrencia con el IMC, el %MG y la cantidad de MG (kg). De los pacientes con recurrencia el 61% (n=25) presentaron un %MG por encima de los valores ideales proporcionados por el analizador, mientras que el %MG del 31,7% (n=13) estaba dentro de los límites normales, y el 7,3% (n=3) se encontraba por debajo. En cuanto al IMC, el 22,4% (n=13) de los pacientes presentaron normopeso, el 44,8% (n=26) sobrepeso, y el 32,8% (n=19) se clasificaron como obesos. No se encontró una asociación estadísticamente significativa de ninguna de las dos variables con la recurrencia. La tabla 42 muestra los resultados del análisis tras realizar el ajuste por edad y sexo.

Tabla 42: Asociación del IMC, %MG y MG (kg) con la recurrencia trombotica.

	Media \pm DS		OR (IC95%); p	OR (IC95%)	p	
	Recurrencia	No recurrencia				
IMC (kg/m ²)	29,15 \pm 6,39	27,89 \pm 5,82	1,01 (0,96-1,06); 0,7427	25-30	1,55 (0,73-3,39)	0,4970
				>30	1,19 (0,51-2,81)	
				>25	1,04 (0,69-1,57)	
% MG	30,61 \pm 9,13	29,27 \pm 10,21	0,69 (0,92-1,01); 0,1428	Normal	0,58(0,11-2,56)	0,2085
				Elevado	0,27 (0,06-1,17)	
MG(kg)	22,06 \pm 10,41	23,25 \pm 10,94	0,99 (0,95-1,02); 0,4418	Q3	0,61(0,20-1,81)	0,3331
				Q4	0,74(0,25-2,14)	

IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg.

El estudio de la relación entre las variables relacionadas con la obesidad y la recurrencia trombotica se realizó también comparando hombres y mujeres. No se encontró asociación de ninguna de estas variables con la recurrencia trombotica, ni en el estudio comparativo entre hombres y mujeres (tablas 43 y 44).

Tabla 43: Asociación de la obesidad y la recurrencia trombotica en mujeres.

MUJERES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p	
	Recurrencia	No recurrencia				
IMC (kg/m ²)	27,98 \pm 5,35	27,63 \pm 5,71	0,99 (0,92-1,07) 0,8786	25-30	1,03 (0,37-2,91)	0,9945
				>30	0,98 (0,31-3,06)	
				>25	1,14 (0,61-2,10)	
%MG	34,41 \pm 8,45	34,35 \pm 9,40	0,99 (0,93-1,05) 0,7402	Elevado	0,67 (0,10-5,83)	0,6851
MG(kg)	25,0 \pm 10,69	24,3 \pm 10,13	1,01 (0,96-1,06) 0,6810	Q3	1,26 (0,28-5,84)	0,9127
				Q4	1,21 (0,30-5,37)	

IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg.

Tabla 44: Asociación de la obesidad y la recurrencia trombótica en hombres.

HOMBRES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p
	Recurrencia	No recurrencia			
IMC (kg/m ²)	29,38 \pm 6,38	28,74 \pm 6,63	1,02 (0,95-1,09) 0,5711	25-30	2,6 (0,82-9,52) 0,2439
				>30	1,57(0,42-6,32)
				>25	0,94 (0,53-1,64) 0,8235
%MG	21,18 \pm 7,52	24,33 \pm 7,21	0,92 (0,83-1,00) 0,0583	Elevado	No calculable
MG(kg)	17,82 \pm 8,59	21,8 \pm 11,95	0,96 (0,89-1,01) 0,1454	Q3	0,23 (0,03-1,36) 0,1628
				Q4	0,41(0,05-2,40)

IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg.

6.2 SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Se hallaron 107 pacientes con síndrome postrombótico (24,5%) con una edad media de 52,3(\pm 16,5). De los pacientes en los que se diagnosticó síndrome postrombótico el 44,8% (n=48) eran hombres, mientras que 55,2% (n=59) eran mujeres (OR: 0,91; IC95%:0,25-0,58; p=0,6635). El 97,1% (n= 104) presentaron un primer evento de TVP-MMII asociada o no a TEP; y el 2,9% (n=3) fueron pacientes con TVP-MMSS. Estos datos suponen que el 47,9% de los pacientes con TVP-MMII y el 30% de los pacientes con TVP-MMSS desarrollaron SPT (figura 34).

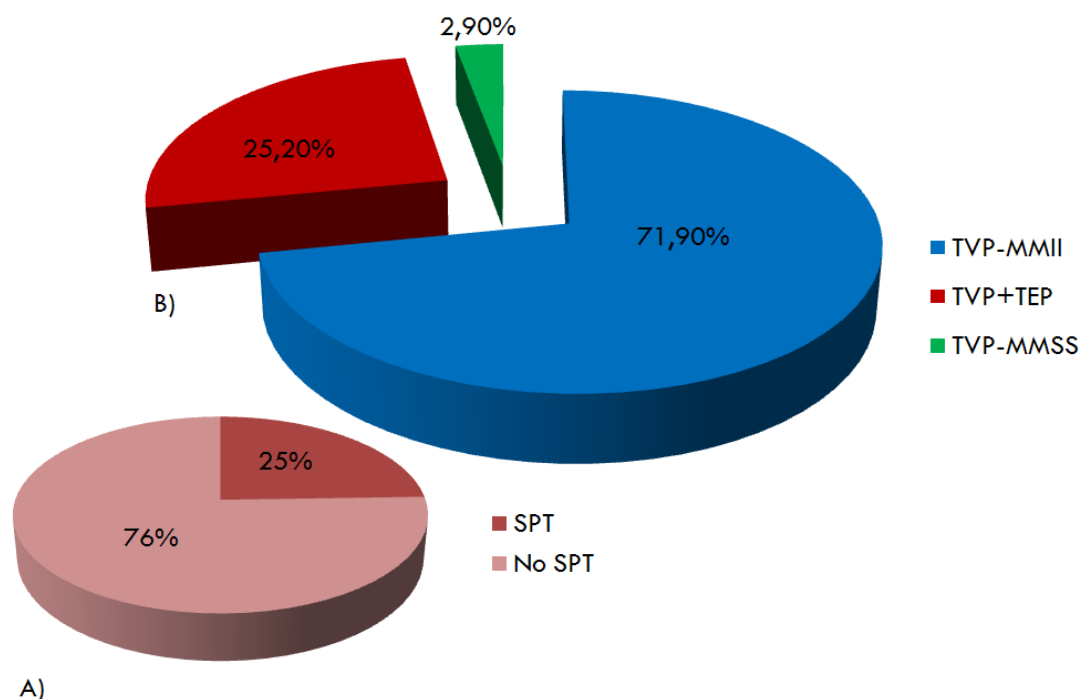


Figura 34: A) Distribución de pacientes en función de si desarrollaron o no SPT. B) Distribución de los casos de SPT en función de la localización del evento trombótico.

Tabla 45: Asociación de los FR con el síndrome postrombótico.

	FR	SPT % (n)	No SPT % (n)	OR; IC95%	p
	Sexo (H)	44,8 (48)	47,3 (156)	0,91 (0,58-1,40)	0,6635
	Edad (Media \pm DS)	52,3\pm16,5	56,2\pm18,3	0,99 (0,98-1,00)	0,0499
FR Vascular	HTA	24,5 (25)	35,1 (115)	0,60 (0,36-0,98)	0,0432
	DM	10,7 (11)	5,5 (18)	2,06 (0,91-4,46)	0,0805
	Tabaco	31,1 (32)	24,2 (79)	1,41 (0,86-2,29)	0,1680
Enfermedades	EPOC	3,8(4)	3,0 (10)	1,25 (0,34-3,83)	0,7144
	Enf. Vascular	9,4 (10)	11,9 (39)	0,77 (0,35-1,55)	0,4855
	Infección aguda	2,8 (3)	0,9 (3)	3,17 (0,58-17,3)	0,1727
	VIH	0,7 (1)	1,2 (4)	0,77 (0,04-5,30)	0,8151
FR adquiridos	ACO	12,3 (13)	10,0 (33)	1,25 (0,61-2,43)	0,5216
	Anpsicót./antidepres.	11,3 (12)	6,7 (22)	1,78 (0,83-3,68)	0,1368
	Inmovilización	13,2 (14)	5,5 (18)	2,63 (1,24-5,48)	0,0124
	Cirugía	12,3 (13)	8,2 (27)	1,56 (0,75-3,10)	0,2220
	Traumatismo	0,9 (1)	2,7 (9)	0,34 (0,02-1,83)	0,2408
Mut	FVL	13,5 (13)	13,9 (39)	0,96 (0,47-1,84)	0,2739
	PT20210A	11,5 (11)	7,6 (21)	1,58 (0,71-3,36)	0,1141

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, ACO: anticonceptivos orales, FVL: factor V Leiden, PT20210A: mutación G20210A en el gen de la protrombina.

6.2.1 Asociación con los factores de riesgo trombótico

Se estudió la implicación de los FR en el desarrollo de síndrome postrombótico. Se encontró una asociación significativa del SPT con la HTA (OR: 0,60), la DM (OR: 2,06), así como con la inmovilización (OR: 2,63) (tabla 45).

La edad media de los pacientes con SPT fue 52,3 (\pm 16,5) años fue inferior a la de aquellos pacientes que no desarrollaron esta complicación en los que fue 56,2 (\pm 18,3) (p=0,049).

6.2.2 Asociación con las alteraciones del perfil lipídico

Se estudió la relación de las alteraciones del perfil lipídico y el SPT. No se halló asociación con los niveles de CT>220 mg/dl (OR: 1, 20; IC95%: 0,74-1,95; p=0,4656). Sin embargo, sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TG>200 mg/dl, C-HDL<35 mg/dl y los niveles de C-LDL>180 mg/dl con la aparición de SPT (tabla 46).

La asociación sigue siendo significativa al realizar el estudio ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, consumo de tabaco y obesidad). Se analizó esta asociación en un modelo multivariable ajustado por edad, sexo y FR cardiovascular.

En este modelo se incluyeron las variables que mostraban una asociación significativa: niveles de C-HDL < 35 mg/dl, niveles de C-LDL > 180 mg/dl y TG > 200 mg/dl. En este caso solo los niveles de C-LDL aumentados siguen manteniendo la significación estadística; mientras que en el caso de los niveles de C-HDL disminuidos la relación pierde la significación estadística (tabla 46).

Tabla 46: Asociación de las alteraciones del perfil lipídico con el SPT. (a) OR ajustados por edad, sexo y FR cardiovascular. (b) OR ajustados por edad, sexo y FR cardiovascular, tomando las variables en un único modelo multivariable.

Niveles de lípidos (mg/dl)	OR crudo		OR ajustado (a)		OR ajustado (b)	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
CT	1,20(0,74-1,95)	0,4656	1,34 (0,80-2,27)	0,2704	No incluido	
TG	2,15 (1,11-4,09)	0,0237	1,98 (0,98-3,89)	0,0553	1,64 (0,79-3,29)	0,1764
C-HDL	2,35 (1,08-5,00)	0,0311	2,54 (1,09-5,82)	0,0314	2,12 (0,89-4,95)	0,0898
C-LDL	2,56 (1,34-4,83)	0,0047	2,97 (1,50-5,82)	0,0019	2,75 (1,38-5,42)	0,0042

CT: colesterol total, TG: triglicéridos, C-HDL: colesterol unido a proteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol unido a proteínas de baja densidad.

6.2.3 Niveles de apolipoproteínas

No se encontró asociación de los niveles de ApoA1 o ApoB con el desarrollo de SPT (tabla 47). El valor medio del *ratio* ApoB/ApoA1 resultó igual en el grupo de sujetos con y sin SPT ($0,8 \pm 0,3$; $p=0,7868$).

Tabla 47: Asociación de los niveles de ApoA1 y ApoB con la recurrencia trombótica.

	SPT Media \pm DS	Controles Media \pm DS	OR; IC(95%); p
ApoA1	134,6 \pm 23,0	136,9 \pm 19,5	0,66;(0,03-5,35); 0,721
ApoB	104,5 \pm 31,9	103,4 \pm 28,8	0,88;(0,22-2,91); 0,8334

ApoA1: apolipoproteína A1, ApoB: apolipoproteína B.

6.2.4 Obesidad

Se estimó la relación de la obesidad con el síndrome posttrombótico. Para ello se estudiaron el IMC, el %MG y la cantidad de MG (kg). Tanto el IMC como el %MG y MG(kg) fueron mayores en el grupo de pacientes con SPT. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con el SPT (tabla 48).

Tabla 48: Asociación del IMC, %MG y MG(kg) con el SPT. Análisis ajustado por edad y sexo.

	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p	
	SPT	No SPT				
IMC	29,15 \pm 6,39	27,89 \pm 5,82	1,04 (0,99-1,10) 0,1241	25-30	0,497	
				>30		1,55 (0,73-3,39)
				>25		1,19 (0,51-2,81)
% MG	30,61 \pm 9,13	29,27 \pm 10,21	0,99 (0,95-1,04) 0,7236	Normal	0,2085	
				Elevado		0,27 (0,06-1,17)
MG(kg)	23,30 \pm 8,99	22,61 \pm 11,62	1,00 (0,96-1,04) 0,9907	Q3	0,3331	
				Q4		0,61(0,20-5,37)
				0,74 (0,25-2,14)		

IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa en kg. Q3: tercer cuartil (21,1-27,9), Q4: cuarto cuartil (>27,9).

De los pacientes con SPT el 52,3% (n=23) presentaron un %MG por encima de los valores ideales proporcionados por el analizador, mientras que el %MG del 36,4% (n=16) estaba dentro de los límites normales, y el 11,4% (n=5) se encontraba por debajo. En cuanto al IMC, el 21,2% (n=14) de los pacientes presentaron normopeso, el 50% (n=33) sobrepeso, y el 28,8% (n=23) se clasificaron como obesos.

El estudio de las variables relacionadas con la obesidad y el síndrome postrombótico en hombres y mujeres no mostró ninguna asociación (tabla 49).

Tabla 49: Asociación de las variables relacionadas con la obesidad y el SPT por sexos.

MUJERES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p	
	SPT	No SPT				
IMC (kg/m ²)	27,74 \pm 4,31	27,74 \pm 6,11	1,00 (0,93-1,08) 0,9503	25-30	0,9945	
				>30		1,03 (0,37-2,91)
				>25		0,98 (0,31-3,06)
%MG	34,55 \pm 6,65	34,29 \pm 9,89	1,00 (0,94-1,06) 0,9560	Elevado	0,67 (0,10-5,83)	0,6851
MG(kg)	24,3 \pm 7,95	24,71 \pm 11,55	1,00 (0,95-1,05) 0,9005	Q3	0,9127	
				Q4		1,26 (0,28-5,84)
				1,21 (0,30-5,37)		
HOMBRES	Media \pm DS		OR (IC95%) p	OR (IC95%)	p	
	Recurrencia	No recurrencia				
IMC (kg/m ²)	31,46 \pm 8,42	28,09 \pm 5,48	1,07(1,00-1,16) 0,0573	25-30	0,2439	
				>30		2,6 (0,82-9,52)
				>25		1,57(0,42-6,32)
%MG	22,15 \pm 8,06	23,62 \pm 7,24	1,00 (0,901,10) 0,9337	Elevado		
MG(kg)	21,16 \pm 10,96	20,4 \pm 11,15	1,02 (0,96-1,08) 0,5669	Q3	0,1628	
				Q4		0,23 (0,03-1,36)
				0,41(0,05-2,40)		

IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa, MG (kg): masa grasa (kg). Q3: tercer cuartil (21,1-27,9) kg, Q4: cuarto cuartil (>27,9) kg

DISCUSIÓN

«Las palabras esconden una música que depende de los acentos y las sílabas. Equivocar unas letras puede suponer una catástrofe, un cambio vertiginoso de sentido, un horror. La pérdida de la armonía depende con mucha frecuencia de la exactitud de una sílaba, de que las letras, los acentos y los corazones encajen en su sitio... »
Luis García Montero. Mañana no será lo que Dios quiera (2009)

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad frecuente con complicaciones a largo plazo (recurrencia y síndrome posttrombótico) y en ocasiones con un curso fatal. Desde que se identificó la ETEV como una enfermedad compleja han sido muchos los esfuerzos por conocer los factores de riesgo responsables del desarrollo de la trombosis, así como las características clínicas y genéticas de los pacientes. En los últimos años se ha estudiado la relación entre la trombosis venosa y la arterial obteniéndose datos que apoyan una relación entre ambas entidades. Existen factores de riesgo vascular que se han asociado a las dos patologías como la obesidad, la HTA o la dislipemia, aunque los resultados de los estudios son controvertidos (128, 130, 132, 133, 137-140).

La obesidad representa un importante problema de salud pública debido a las dimensiones que está adquiriendo en la mayor parte de los países desarrollados, en los que afecta a proporciones considerables de población. Además, los estudios poblacionales disponibles apuntan tendencias crecientes. Junto a estos datos, se dispone de evidencias sólidas que asocian la obesidad con una mayor prevalencia de procesos crónicos tales como las enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, diabetes mellitus, problemas osteoarticulares, etc., configurándose como un importante factor de riesgo vascular en la edad adulta (212-214). Muchas de estas enfermedades son también factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos, lo que hace que la obesidad suponga una situación de riesgo trombótico elevado.

Por otro lado, la prevalencia de la dislipemia ha ido aumentando en los últimos años. El estudio de los lípidos nos ha permitido conocer su relación con el sistema de coagulación y fibrinolítico, y prestar una mayor atención a las alteraciones del metabolismo lipídico en los pacientes con trombosis venosa (196-202).

En el presente trabajo, se ha desarrollado un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo y transversal en el que se han incluido un grupo de 438 pacientes con ETEV y 641 sujetos control, con el objetivo de analizar el papel de la dislipemia y la obesidad en la enfermedad tromboembólica venosa y en el desarrollo de complicaciones trombóticas.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, hubiera sido de interés analizar el papel de los factores de riesgo en los pacientes con ETEV idiopática en

comparación con el resto de pacientes. Aunque los principales factores de riesgo de ETEV son bien reconocidos, la patología se desarrolla a menudo en individuos sin ningún factor desencadenante evidente. Igualmente, hubiera resultado de gran utilidad incluir en el perfil lipídico la cuantificación de la lipoproteína(a) por sus diferentes efectos aterotrombóticos (258). Asimismo, el análisis de la relación entre la presencia de síndrome metabólico y la ETEV hubiera aportado resultados interesantes (259). Con el fin de evitar la alteración de los resultados en el análisis del perfil lipídico en el momento agudo (252, 253), los datos de los niveles de CT, TG, C-HDL y C-LDL se recogieron tres meses después del evento, o de forma retrospectiva, al menos tres meses antes del mismo. Según este diseño, si los lípidos tienen un efecto inmediato en el desarrollo de trombosis venosa esta asociación no se ha podido analizar. Además, hubiera resultado de gran interés comparar los resultados del análisis del perfil lipídico (relativos a la ETEV, la recurrencia y el SPT) en pacientes que seguían tratamiento hipolipemiente y pacientes que no estaban siendo tratados. Otra de las posibles limitaciones de este estudio es que algunos de los parámetros estudiados son factores modificables, como el IMC y la composición corporal. Estos parámetros pueden variar con facilidad durante el tiempo. En nuestro estudio se recogieron una sola vez en el momento de la inclusión del paciente por lo que podrían existir variaciones en la asociación con la ETEV que no han sido estimadas. Por otro lado, el exceso de peso corporal evaluado como IMC, es una buena estimación de grasa corporal, pero no de la distribución de grasa. Indicadores de obesidad central, incluyendo circunferencia de la cintura o el índice cintura/cadera, podrían proporcionar información complementaria a la obtenida.

1. CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE Y DEL EVENTO TROMBÓTICO

En el presente trabajo la edad media del primer evento trombótico fue 55,2 años, similar a lo publicado en estudios realizados en series de pacientes con ETEV no seleccionados (63, 118); aunque es inferior a la publicada para otras series estudiadas en España donde la edad media fue de 67 años (15, 16). Sin embargo, hay otros estudios en los que la edad media de presentación del primer evento trombótico es sensiblemente menor a las anteriormente mencionadas y próxima a los 45 años (200, 260). En resumen, la edad del primer evento depende de los criterios empleados en la

selección del grupo de pacientes para cada estudio, así como de la población en la que se lleve a cabo dicho estudio, por lo que está sujeta a variaciones.

El tipo de trombosis más frecuente fue la TVP-MMII (49,4%), seguido del TEP (26,9%) y de las TV-LI (11,9%), con un mínimo porcentaje de TVP-MMSS (2,3%). Las TVP-MMII, el TEP y ambas entidades asociadas suponen el 85,1% de los casos. Las TVP-MMSS con frecuencia se asocian a factores desencadenantes como los catéteres venosos centrales, y la presencia de neoplasia (4, 14, 69). En nuestro grupo, no se incluyeron las TVP-MMSS secundarias a procedimientos endovasculares, lo que puede determinar la baja prevalencia de este tipo de trombosis respecto a la publicada por otros grupos que presentan porcentajes más altos (4, 14).

Los antecedentes familiares de trombosis se han identificado como FR para la trombosis venosa en diferentes estudios con OR que varían entre 2 y 4 (69, 101, 103). En nuestro estudio, el 14,2% de pacientes tenía historia familiar de trombosis (n=62). La edad media de este grupo fue ligeramente inferior a la del grupo de pacientes sin historia familiar de trombosis. El porcentaje de pacientes en los que se documentó la existencia de antecedentes familiares es menor que el publicado en otras series, 31,5% (101) y 22% (103), aunque esto depende también de los criterios de selección aplicados. Nuestro estudio está formado por un grupo de pacientes no seleccionados, lo que puede influir en que el porcentaje de sujetos con historia familiar sea menor a los publicados en otras series.

2. ENFERMEDADES CONCOMITANTES

El estudio de asociación con otras enfermedades presentes en el momento del episodio trombótico solo fue posible para los casos de infección aguda, EPOC y VIH, debido a que entre los factores excluyentes para la población control se encontraba la presencia de enfermedad vascular o de neoplasia activa, por considerarse estas dos situaciones de alto riesgo trombótico. De las enfermedades que fueron analizadas ninguna de ellas se ha asociado de forma estadísticamente significativa a la ETEV, ni a ninguno de los subtipos de trombosis estudiados. En el grupo de pacientes, la neoplasia fue la enfermedad que más frecuentemente presentaron los individuos con ETEV, aunque en ningún caso la trombosis tuvo lugar durante el desarrollo activo de la enfermedad. Tras la neoplasia, el SAF fue la segunda causa de trombofilia adquirida que con mayor frecuencia se identificó en nuestro grupo de pacientes, 4,6% (n=20).

En cuanto a la incidencia de estas enfermedades en los distintos grupos estudiados, hombres y mujeres, y mayores o menores de 55 años, no se encontró asociación de ninguna de las enfermedades estudiadas con la ETEV. Tampoco se hallaron diferencias entre hombres y mujeres, o en los distintos subgrupos de edad.

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad trombótica arterial y la enfermedad trombótica venosa se han considerado tradicionalmente como dos entidades distintas, tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como de presentación clínica, y en cada una de ellas se han establecido unos FR diferentes. No obstante, estas diferencias no son absolutas y desde hace algunos años se han realizado diversos estudios enfocados a buscar una relación más estrecha entre ambas enfermedades. Inicialmente, Prandoni *et al.*, encontraron una asociación entre la existencia de placas de ateroma y el desarrollo de trombosis venosa espontánea, comparado con pacientes con TV secundaria y sujetos controles sin historia de trombosis (65, 66). Estos resultados pueden sugerir que la arteriosclerosis induce trombosis venosa, o que ambas situaciones comparten factores de riesgo comunes como indican también otras publicaciones (62).

Los FR vascular pueden contribuir al desarrollo y propagación del trombo venoso, la activación de la coagulación, al daño endotelial o al éstasis. El tabaco aumenta el fibrinógeno y puede activar la vía intrínseca a través del daño endotelial o anoxia (136-140), mientras que la diabetes mellitus se asocia a una disminución de la fibrinólisis y puede contribuir al éstasis venoso (132, 133). Por otra parte, la HTA se encuentra asociada con cierto grado de inflamación y daño endotelial (130). Los resultados obtenidos en el estudio de la dislipemia y la obesidad serán discutidos posteriormente.

La HTA es un FR bien establecido en enfermedades como el ictus o el IAM, pero su papel en relación a la ETEV es controvertido. En este estudio se ha determinado la presencia de HTA en un 32,8% (n=142) de los pacientes incluidos en el estudio, pero no se encontró asociación estadísticamente significativa (OR: 1,9; p=0,2071). Al realizar el estudio en función del subtipo de trombosis hemos encontrado una asociación de la HTA con los casos de TEP (OR: 1,73; p=0,009), lo que coincide con los resultados publicados por Becattini C. *et al* (64). En este estudio se obtuvo una OR de 1,9 en pacientes con embolismo pulmonar (64), mientras que en otro estudio realizado sobre 215 pacientes se estableció la asociación de la HTA y la trombosis con una OR de 1,2 (128). Sin

embargo, en otras publicaciones no se ha podido establecer relación con la HTA (62). Por ejemplo, en *The Copenhagen City Heart Study* no se encontró asociación con la presión sistólica elevada pero sí con la presión diastólica $>100\text{mmHg}$ (63).

La DM se ha definido como una condición en la que los niveles de distintos factores implicados en los procesos de coagulación y fibrinólisis se encuentran alterados (132). Así, el daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos que tiene lugar a largo plazo podría dar lugar a otras complicaciones asociadas a un mayor riesgo de ETEV (133). En la serie de pacientes estudiada no se ha encontrado asociación de la DM con la ETEV ni con ninguno de los subtipos de trombosis que se han analizado. La prevalencia de DM en la población estudiada fue del 6,8% ($n=28$). Estos resultados confirman los anteriormente publicados en los que no se evidencia una relación independiente entre las dos entidades (63, 133, 135). Sin embargo, existen otros estudios en los que la DM se asocia a un mayor riesgo de sufrir un evento trombótico. En un meta-análisis publicado en 2008 se estableció una OR de 1,42 para la DM (62), mientras que el estudio LITE publicó un *hazard ratio* (HR) de 1,7 (128). Por otro lado, los resultados en un grupo de 302 pacientes indican un riesgo trombótico dos veces superior en los individuos con DM (134). La asociación de la DM con la ETEV se ha relacionado con la mayor incidencia de obesidad, la mayor edad y con otras enfermedades asociadas a la DM (133).

El consumo de tabaco incrementa los niveles de fibrinógeno, así como de otros factores de la coagulación, a la vez que promueve la activación del sistema inflamatorio (136), y se ha definido, además, como un factor de riesgo independiente en la ETEV con un OR que varía entre 1,3 y 2,8 (137-140). Sin embargo, existen algunos estudios en los que no se encuentra asociación de la trombosis venosa con el consumo de tabaco (64, 128). El consumo de tabaco se asocia al riesgo de trombosis de forma dependiente con la dosis (63, 133, 137, 139), y en las mujeres actúa de forma sinérgica con la toma de ACO hasta alcanzar una OR de 8,8 (140). Todos estos estudios apoyan los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes, donde se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa del consumo de tabaco con la ETEV (OR: 2,15).

Al estudiar la asociación del tabaco y la trombosis en función de la localización, el consumo de tabaco se asoció con las TVP-MMII y el TEP (OR: 2,71 y 1,79, respectivamente). El tabaquismo se ha asociado al TEP específicamente en estudios anteriores, los cuales han encontrado ORs entre 0,9 y 3,3 en función del número de cigarrillos consumidos (208).

En 1999 la OMS definió el síndrome metabólico como la presencia de diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de los cuatro factores que se citan a continuación: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, y rastros de proteína en la orina (microalbuminuria). En el caso de las personas con tolerancia normal a la glucosa, es necesario que existan pruebas de insensibilidad a la insulina para realizar el diagnóstico. Los resultados de nuestro estudio muestran una asociación de la obesidad y la dislipemia, dos de las principales características del síndrome metabólico, con la ETEV. Los resultados referentes a la obesidad han sido confirmados por otros grupos, pero no los de la dislipemia. Steffen *et al.* encontraron una asociación positiva entre la obesidad central y el tromboembolismo venoso en los dos sexos, pero no hallaron relación con otros factores del síndrome metabólico (261). Esta conclusión está de acuerdo con un estudio en el que se encontró que la obesidad central se asoció con la trombosis venosa, mientras que no se halló asociación con la diabetes mellitus, la hipertensión o dislipemia (138). El hallazgo de que entre las características del síndrome metabólico, la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de eventos trombóticos, fue confirmado por Broch *et al.* (262). Otros estudios han evaluado las asociaciones entre de la ETEV y la DM, la HTA y la dislipemia. El riesgo de TEP en las mujeres no se relacionó con la DM o la dislipemia; pero si con la HTA (208). Otros dos estudios hallaron relación de la obesidad y la trombosis venosa pero no de la hipertensión, la DM o dislipemia (128, 263). Estos resultados indican que el efecto del síndrome metabólico en la ETEV podría deberse únicamente a la obesidad.

Al analizar la presencia de los FR cardiovascular en hombres y mujeres se hallaron algunas diferencias entre ambos grupos. A pesar de que la obesidad, el consumo de tabaco y la dislipemia resultaron significativos para ambos sexos, el riesgo asociado fue diferente. En los tres casos el aumento del riesgo asociado a la presencia de estas características fue mayor en hombres que en mujeres: a) el consumo de tabaco supuso un riesgo aproximadamente dos veces mayor, OR de 1,65 para mujeres y 2,55 para los hombres; b) la obesidad se asoció a un mayor riesgo en los hombres, OR: 3,53 vs 2,41; c) la dislipemia fue el FR que más fuertemente se relacionó con la trombosis venosa en los hombres (OR: 4,34), mientras que en las mujeres la OR fue de 2,38. Por otro lado, mientras que la HTA no se relacionó con un mayor riesgo trombótico en mujeres, en los hombres se obtuvo una OR de 1,68.

Se realizó también el estudio de la prevalencia de los FR cardiovascular en dos subgrupos de edad. En ambos subgrupos la dislipemia, el consumo de tabaco y la obesidad se asociaron significativamente al desarrollo de eventos trombóticos. El

consumo de tabaco implica un riesgo trombótico aproximadamente dos veces superior en ambos grupos. Sin embargo, mientras que en el grupo de pacientes jóvenes la obesidad fue el FR más importante (OR: 5,59), en los pacientes de más de 55 años fue la dislipemia la que se relacionó con el mayor incremento del riesgo trombótico (OR: 3,11). Tanto la dislipemia como la obesidad implicaron un aumento del riesgo mayor en el grupo de pacientes jóvenes. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el menor control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes más jóvenes.

4. FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES O ADQUIRIDOS

Dentro de este grupo, el FR más frecuente fue el tratamiento con ACO, seguido de la cirugía, la toma de antipsicóticos/antidepresivos y la inmovilización, aunque no en todos los casos se encontró una asociación estadísticamente significativa. El FR que presentó una mayor asociación con la ETEV fue la inmovilización (OR: 2,84) seguido del tratamiento hormonal con ACO (OR: 2,17). La inmovilización se ha descrito como un importante FR en diversas series con OR que varían entre 5,5 y 11,1 (67-69, 72, 119, 120, 146), y está confirmada su importancia en la ETEV (147). Igualmente, está establecida la asociación de los ACO con un mayor riesgo trombótico (69, 155, 156), y puede ser hasta treinta y cinco veces mayor cuando se asocia a otros FR como el FVL (155).

Al analizar estos FR adquiridos para las diferentes localizaciones de la trombosis, la inmovilización y los ACO se mantuvieron como los dos FR más importantes en el desarrollo de TVP-MMII (OR: 3,46 y OR: 2,09 respectivamente) y TVP-MMII+TEP (OR: 6,94; y OR: 5,08, respectivamente), aunque no se encontró asociación de ninguna de las variables estudiadas con el TEP, la TVS o la TVP-MMSS. La importancia de la inmovilización en el desarrollo de TPV-MMII se relaciona con el enlentecimiento del flujo sanguíneo en los miembros inferiores, efecto que se ve acentuado con la inmovilización (73). Asimismo, en los casos de TEP asociado a TVP la reducción de la actividad de los pacientes debida a la limitación física, podría favorecer la evolución de la TVP a un embolismo pulmonar. Los estrógenos tienen acciones directas sobre la pared vascular, e inducen pequeños cambios en los factores de coagulación y del sistema fibrinolítico (73, 264). El resultado es la inducción de un fenotipo protrombótico que se traduce en una mayor incidencia de trombosis.

Cuando se analizaron los FR ambientales en función de los diferentes subtipos de trombosis, se observó que en pacientes con localización inusual ($\approx 76\%$) y en los casos de TVP-MMSS (70%), el porcentaje de pacientes sin un FR ambiental o adquirido asociado es mayor que en el resto de subtipos de trombosis. Ambas localizaciones son poco frecuentes y se asocian normalmente con la presencia de otros FR.

La TV-LI incluye la trombosis mesentérica, portal, de senos venosos cerebrales, yugular y trombosis venosa retiniana. En el caso de la trombosis mesentérica y portal, los síndromes mieloproliferativos constituyen un FR importante y se describen hasta en un 50% de los casos. La trombosis en los senos venosos cerebrales se ha asociado a la toma de ACO (265, 266), mientras que la trombosis venosa retiniana se ha relacionado con la presencia de FR cardiovasculares (267). En nuestro estudio, el único FR adquirido que se asoció significativamente a este tipo de trombosis fue la toma de ACO (OR: 3,45).

La baja presencia de FR adquiridos en el grupo de pacientes con TVP-MMSS ($n=3$) puede deberse a que este tipo de trombosis se ha asociado frecuentemente con la presencia de neoplasia, de catéteres venosos centrales o a la existencia de alteraciones anatómicas en estos pacientes (4, 14, 69). Aunque en este estudio el grupo reducido y por tanto poco representativo.

Se analizó la distribución de los FR ambientales en hombres y mujeres. En las mujeres solo la toma de ACO se asoció al desarrollo de ETEV (OR: 2,84), mientras que en los hombres fue la inmovilización la variable que se relacionó significativamente con el riesgo trombótico (OR: 3,33). Se realizó también el análisis de estos FR en dos subgrupos de edad. En el grupo de pacientes con más de 55 años ninguno de los factores de riesgo estudiados se asoció con un incremento del riesgo trombótico. Sin embargo, en el grupo de pacientes jóvenes tanto la toma de ACO (OR: 4,45) como la inmovilización (OR: 6,90) resultaron significativos desde el punto de vista estadístico. El mayor impacto de la inmovilización en pacientes jóvenes (<55 años) podría explicarse debido a que en los pacientes con edad más avanzada la instauración de los esquemas de profilaxis anti-trombótica es más generalizada.

5. MUTACIONES PROTROMBÓTICAS

La prevalencia del FVL en la población caucásica se estima en un 5% (93, 94), aunque se han publicado estudios que indican que puede variar entre el 2 y el 15% (94, 160),

siendo en la población control estudiada del 2,8%. En la población española se ha estimado la prevalencia del FVL entre 1-3,33% (166, 268). En un estudio más reciente se ha publicado una prevalencia en población española del área mediterránea del 2,03% (269), lo que coincide con la frecuencia hallada en nuestro estudio. En el caso de la mutación G20210A en gen de la protrombina se ha estimado una prevalencia del 2% (97), encontrándose en nuestro estudio un 3,9% de portadores heterocigotos. Los estudios en población española indican una prevalencia del alelo mutado de un 2,7% en la población general (168). En un estudio posterior que incluía un mayor número de sujetos se estimó una prevalencia del 6,5% del alelo mutado (169), más próxima a los resultados obtenidos en este estudio.

En nuestra serie la prevalencia de FVL fue de un 13,8%, resultado similar a los datos descritos en la población española. Un primer estudio encontró una prevalencia del 14,1% en pacientes con ETEV (166), mientras que los datos publicados por el registro RIETE en el año 2010 indican una prevalencia del 11,5% (167). La prevalencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina en esta población fue ligeramente inferior, un 8,5%, siendo prácticamente la totalidad heterocigotos. En España se han descrito frecuencias próximas al 17% (166), aunque estos datos no han podido ser corroborados por estudios más amplios como los obtenidos del registro RIETE. Los resultados del registro RIETE muestran una prevalencia semejante a la hallada en nuestro grupo de pacientes con ETEV (8,7%) (167).

La mayoría de los estudios confieren al FVL un mayor riesgo trombótico que a la mutación G20210A de la protrombina. Se describe un aumento del riesgo para los portadores heterocigotos de FVL entre tres y ocho veces mayor que en los no portadores y hasta entre cincuenta y ochenta veces mayor en homocigotos (161, 164, 165). Para la mutación G20210A de la protrombina se ha descrito un riesgo dos a tres veces mayor en portadores heterocigotos. Nuestros resultados reflejaron el papel trombótico de ambos polimorfismos, con una magnitud del riesgo similar a lo encontrado en la literatura. Encontramos que el FVL se asoció a un riesgo más de cinco veces superior de desarrollar un evento trombótico (OR: 5,57), mientras que la mutación PT20210A supone un riesgo más bajo (OR: 2,28).

No está claro si la presencia de un polimorfismo genético condiciona las manifestaciones clínicas de la ETEV o si conlleva un mayor riesgo de algunos de los subtipos de trombosis. En el caso del FVL, son muchos los estudios que relacionan el genotipo con el tipo de manifestación clínica. Se describe una mayor prevalencia del polimorfismo en

pacientes con TVS y con síntomas más leves de la enfermedad y una menor asociación con TEP aislado (270, 271). Los datos obtenidos en este estudio confirman los anteriormente publicados. La mayor prevalencia del FVL se dio en el grupo de pacientes con TVS (27,3%), igualmente fue el grupo donde se halló la asociación más importante (OR: 12,94). La prevalencia más baja se obtuvo en el grupo de pacientes con TEP (10,7%) y en este mismo grupo se halló el menor aumento del riesgo (OR: 4,12). Por otro lado, ningún paciente con TVP-MMSS era portador de FVL. En el caso de la mutación PT20210A solo se encontró asociación con las TVP-MMII, y los pacientes portadores heterocigotos de la mutación presentaron un riesgo 2,75 veces mayor de sufrir un evento de estas características.

6. DISLIPEMIA

6.1 PERFIL LIPÍDICO

6.1.1 Relación con la ETEV

En nuestro estudio, hemos encontrado que la dislipemia es un factor de riesgo asociado a la ETEV y que supone un riesgo tres veces mayor de sufrir un evento trombotico. En concordancia con nuestros resultados, encontramos un estudio de casos y controles sobre población japonesa que muestra un aumento del riesgo de TVP en pacientes con hipercolesterolemia (OR: 2,6) (209). Otros estudios han relacionado las alteraciones en el perfil lipídico con la ETEV en distintos grupos de pacientes (195, 209-211). En el estudio LITE, el análisis multivariable muestra que la obesidad y la DM son FR independientes, pero no el tabaco, la dislipemia, ni la HTA (128). Sin embargo, son varios los estudios que no corroboran estos resultados (63, 64, 216).

En este estudio se ha determinado que niveles de C-LDL > 180 mg/dl se asocian a un riesgo siete veces superior de sufrir un evento trombotico. Asimismo, se ha encontrado que los niveles de CT por encima de 220 mg/dl suponen dos veces más riesgo de desarrollar una trombosis venosa. Sin embargo no se ha visto asociación de los niveles de TG y C-HDL con la ETEV, aunque en el caso de los TG el análisis muestra una asociación en el límite de la significación estadística ($p=0,052$).

Los resultados de algunos estudios reflejan que existe una correlación entre los niveles de LDL y los niveles de los factores de coagulación vitamina K dependientes, así como de fibrinógeno (196, 197). Las LDL son capaces de inhibir el TFPI lo que limita la activación de la vía extrínseca de la coagulación (197). Además, las LDL tienen

capacidad para disminuir la liberación de tPA en las células endoteliales, lo que se traduce en una disminución de la fibrinólisis. Los resultados obtenidos por Deguchi *et al.* en un grupo de hombres de menos de 55 años, indicaban un aumento de 3,5 veces en individuos con niveles de LDL > 160 mg/dl (200). Asimismo, un estudio desarrollado en España muestra que los pacientes con niveles de C-LDL > 160 mg/dl presentan un riesgo trombótico mayor (OR: 1,6) (272). Los datos obtenidos en nuestro estudio confirman estos resultados de forma independiente del sexo (OR: 7,58). Recientemente, Van Schouwenburg *et al.*, han publicado un estudio en el que observan una leve asociación entre el tromboembolismo venoso y los niveles de CT, LDL, triglicéridos, colesterol no-HDL y *ratio* CT/HDL. Sin embargo, esta asociación se pierde tras el ajuste por sexo y edad (273).

Por otro lado, existen diversos estudios que apoyan los resultados obtenidos en el presente trabajo relativos a los niveles de CT. Dos estudios caso-control realizados en población española, demuestran que los niveles elevados de CT suponen un riesgo mayor de desarrollar un evento trombótico, con OR de 2,7 y 3,8, respectivamente (272, 274).

Los niveles de TG pueden estar afectados por múltiples factores (la ingesta de alcohol, la dieta, el ciclo menstrual, la hora del día o la realización de ejercicio físico reciente, por ejemplo) y por ello son un parámetro menos fiable a la hora de establecer una relación entre las alteraciones del perfil lipídico y la ETEV. Sin embargo, existen algunos estudios en los que se ha demostrado una asociación entre la hipertrigliceridemia y el riesgo trombótico. Por ejemplo, en población japonesa se ha hallado un aumento del riesgo de TVP cuando se dan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia combinadas (OR: 5,1) (209), mientras que en población española se ha obtenido un OR de 3,2 en pacientes con niveles de TG > 175 mg/dl (272). Los resultados publicados por Doggen *et al.*, muestran también una correlación de los niveles de TG con el riesgo trombótico (OR: 1,94-2,66) (196).

Estos resultados apoyan una relación importante entre la ETEV y las alteraciones del perfil lipídico y están reforzados por diversos estudios que analizan el riesgo trombótico en usuarios de estatinas y fibratos. Los resultados de los estudios en usuarios de estatinas indican un menor riesgo trombótico en estos pacientes (201, 202, 275).

Al analizar la asociación de estas variables en los distintos subtipos de trombosis se encontró que los niveles de CT > 220 mg/dl y C-LDL > 180 mg/dl suponen un riesgo

mayor de sufrir TVP-MMII, TEP y TVS, b) los niveles de C-HDL < 35 mg/dl no se asocian con ninguno de los subtipos de trombosis estudiados, y c) los niveles de TG > 200 mg/dl suponen un riesgo mayor de sufrir TVP-MMII. No se han encontrado estudios publicados que analicen la asociación de las alteraciones del perfil lipídico con las diferentes localizaciones de la ETEV, en nuestro caso el porcentaje de pacientes que habían sufrido TVP-MMII o TEP es superior al 75%, por lo que el análisis estadístico de los otros subtipos podría haberse visto afectado por el bajo número de casos.

6.1.2 Relación con las complicaciones trombóticas

Los datos obtenidos en el presente estudio sugieren que las alteraciones del perfil lipídico podrían ser un factor de riesgo implicado en el desarrollo de complicaciones asociadas a la ETEV: recurrencia y síndrome posttrombótico. Los niveles de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dl implican un incremento del riesgo trombótico cercano a 2,5 veces. Asimismo, el riesgo de recurrencia es casi dos veces mayor en pacientes cuyos niveles de colesterol LDL resultaron superiores a 180 mg/dl. En el caso del síndrome posttrombótico, no se ha encontrado asociación con los niveles de CT, pero sí con el resto de variables analizadas. Los niveles alterados de TG, C-HDL y C-LDL suponen un riesgo mayor de desarrollar SPT, con OR que varían entre 2,15 y 2,97. Esta relación se mantuvo tras el ajuste por edad, sexo y FR cardiovascular, así como en el análisis multivariable.

Existen muchas posibles explicaciones que justifican un aumento tanto del riesgo trombótico como de la incidencia de complicaciones trombóticas, en relación con alteraciones del perfil lipídico. Además, de la implicación de las LDL en la ETEV que hemos comentado en el apartado anterior, los niveles de colesterol HDL reducidos implican una pérdida de las propiedades anti-aterogénicas atribuidas a estas lipoproteínas, lo cual puede resultar en un mayor riesgo trombótico (200, 260).

Las HDL tienen capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, reduciendo la viscosidad de la sangre. Además, son capaces de reducir la actividad del factor tisular y los niveles de actividad de PAI-1, y mejorar la inactivación del FVIIa mediante la proteína C (197, 198). Asimismo, pueden disminuir la generación de trombina. Los resultados obtenidos por Deguchi *et al.* en un grupo de hombres de menos de 55 años, indicaban un riesgo trombótico 2,8 veces mayor en pacientes con niveles de HDL < 40 mg/dl (200). En esta misma dirección apuntan otros resultados publicados por Doggen *et al.* que muestran una disminución del riesgo trombótico en pacientes con niveles elevados de HDL (> 66,1 mg/dl) (196). Los resultados obtenidos por García-Raso *et al.* muestran una asociación de los niveles de HDL > 35 mg/dl con la recurrencia trombótica

con una OR de 2,92 ($p=0,02$), y con un mayor riesgo de desarrollar SPT (OR: 3,58, $p=0,008$) (276).

Los estudios que relacionan las alteraciones del perfil lipídico con las complicaciones trombóticas son escasos. De acuerdo con los resultados obtenidos por nuestro grupo, un estudio en 772 pacientes con un primer evento trombótico espontáneo demostró que aquellos pacientes que desarrollaron un evento recurrente presentaban niveles de HDL significativamente más bajos ($p=0,04$) que los pacientes en los que no se diagnosticaron eventos recurrentes (260). Sin embargo, no existen datos publicados que analicen una posible relación entre el perfil lipídico y el desarrollo de síndrome posttrombótico.

6.2 APOLIPOPROTEÍNAS

La ApoA1 y ApoB son componentes estructurales de las partículas lipoproteicas, así como determinantes del destino metabólico de los lípidos. Se ha propuesto que el *ratio* ApoB/ApoA1 refleja el balance entre el proceso de internalización de los lípidos y el retorno del colesterol al hígado, y se ha observado que el incremento del *ratio* ApoB/ApoA1 se asocia con la enfermedad cardiovascular (205).

La capacidad de estimular el transporte de lípidos por parte de las HDL parece exclusiva de ApoA1, estas moléculas son las responsables de transportar el colesterol de las células extrahepáticas al hígado para su eliminación. Este proceso permite un lavado rápido y eficiente del exceso de colesterol. Por otro lado, en la conversión de VLDL a LDL, la ApoB sufre un cambio conformacional que permite la unión de las LDL a su receptor y, por tanto, su salida a la circulación y un aumento de su concentración en plasma.

Aunque existen pocas publicaciones que estudien el papel de las apolipoproteínas en pacientes con trombosis venosa, si se han publicado datos en pacientes con enfermedad cardiovascular. Niveles elevados de ApoA1 se han asociado con un menor IMC, menor riesgo cardiovascular y niveles de C-HDL más altos (277). Además, existen datos publicados que indican una correlación positiva entre los niveles de ApoA1 y la respuesta anticoagulante del sistema proteína C/proteína S (198), por lo que niveles de ApoA1 más bajos implicarían una menor respuesta de este sistema. Un estudio en población española mostró que los pacientes con TVP presentaron niveles de ApoB más elevados que los sujetos control (278).

Los resultados del presente estudio no muestran relación de los niveles de ApoA1 o ApoB, con la ETEV, ya que los valores de los niveles medios de ambas eran semejantes en

pacientes y controles. El número de pacientes con niveles alterados de ApoA1 fue muy reducido ($n=3$), el estudio de un mayor número de casos podría mejorar la relevancia del estudio. En el caso de ApoB, el estudio mostró un mayor número de pacientes con niveles alterados ($n=18$), lo que se traduce en mayores diferencias entre pacientes y controles, aunque no de manera estadísticamente significativa. Al analizar los niveles de ApoB, ApoA1 y *ratio* ApoB/ApoA1 en función de la localización de la trombosis el número de casos se redujo considerablemente por lo que, aunque en algunos subtipos se ha determinado una asociación significativa, el análisis carece de relevancia epidemiológica.

Un *ratio* ApoB/ApoA1 más bajo indica que el paso del colesterol a la circulación es menor, y el transporte reverso del colesterol es mayor, lo que implica una disminución del riesgo cardiovascular. Por el contrario, un *ratio* ApoB/ApoA1 mayor indica un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol. Los estudios publicados indican un mejor valor predictivo del *ratio* ApoB/ApoA1 en pacientes con IAM (193, 205). Además, podría ser un indicador más sensible en pacientes que siguen tratamiento con estatinas (279). Van Lennep *et al.* estudiaron 675 hombres y 173 mujeres con enfermedad coronaria, que fueron tratados con estatinas y sus niveles de colesterol total se redujeron en más de un 30%. ApoB, ApoA1, CT, LDL-C y TG estaban relacionados con una reducción de los eventos vasculares. Sin embargo, solo el *ratio* ApoB/ApoA1 mantuvo su valor predictivo en el análisis multivariable (280).

En nuestro estudio no se han encontrado evidencias contundentes que indiquen que el *ratio* ApoB/ApoA1 pueda ser relevante en pacientes con ETEV, los valores medios y mediana son similares en pacientes y controles. El estudio de un mayor número de casos podría aclarar el papel de las apolipoproteínas en la ETEV.

En la bibliografía revisada para este trabajo no se ha encontrado ningún análisis en el que se estudie la asociación de los niveles de ApoA1 y ApoB con los eventos trombóticos recurrentes. En este estudio se encontraron niveles de ApoA1 significativamente menores en pacientes con eventos trombóticos recurrentes (OR: 1,04). Dada la estrecha relación que existe entre el C-HDL y la ApoA1, estos resultados añaden validez y confirman los anteriormente expuestos para el C-HDL, aunque la asociación en este caso no es tan importante. Además, encontramos que los pacientes que habían desarrollado más de un evento trombótico presentaron niveles de ApoB más altos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En nuestro estudio el número de pacientes con trombosis recurrente, en los que se determinaron los niveles de ApoA1 y ApoB es bajo ($n=42$), lo

que puede explicar que los resultados no sean relevantes estadísticamente. Un estudio en 467 pacientes con TVP mostró una asociación significativa de los niveles de ApoB y la trombosis (OR: 1,82) (276). Los pacientes con eventos recurrentes mostraron un valor medio para el ratio ApoB/ApoA1 significativamente más alto que los pacientes en los que no se determinó la presencia de recurrencia trombótica. Estos resultados están en consonancia con los publicados en el estudio anteriormente mencionado. En cuanto al SPT, no se ha encontrado diferencias en los niveles de apolipoproteínas (ApoA1 y ApoB), o en el valor medio del *ratio* ApoA1/ApoB, entre los pacientes que desarrollaron SPT y los que no.

7. VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

7.1 Relación con la ETEV

En una primera aproximación nuestro estudio determinó que la obesidad era un FR, el análisis estadístico de estos datos expuso que el riesgo trombótico es casi tres veces mayor en los pacientes obesos (OR: 2,80). Además, se asoció significativamente con trombosis en todos los subtipos estudiados, a excepción de la TVP-MMSS y la TV-LI. Tanto las trombosis en los miembros superiores como las TV-LI se han asociado a otros FR como la neoplasia o la presencia de catéteres venosos centrales, esto podría explicar por qué la obesidad no tiene relevancia en estos pacientes. Para el resto de localizaciones las OR variaron entre 2,47 y 7,78. En un análisis más amplio (n=170) de la asociación entre la ETEV y la obesidad, se encontró que un IMC entre 25-30 kg/m² supone un riesgo trombótico dos veces superior, mientras que un IMC>30 kg/m² implica un riesgo cuatro veces más alto de sufrir un evento trombótico. Al analizar los dos grupos juntos (IMC>25 kg/m²), se obtuvo una OR de 11,91. Cuando se realizó el análisis por sexos, se encontró que el riesgo trombótico asociado al IMC elevado era mayor en las mujeres que en los hombres.

Al analizar la relación del %MG con la ETEV se halló una asociación significativa tanto en hombres como en mujeres, aunque en el caso de los hombres el aumento del riesgo trombótico fue menor. Los pacientes con ETEV con un porcentaje de masa grasa elevado presentaron un riesgo dos veces mayor que aquellos en los que el %MG estaba dentro de los valores ideales (OR: 2,44). Cuando el análisis se realizó separando los pacientes por sexos, como en el caso del IMC, se obtuvo un mayor riesgo asociado a un %MG elevado en las mujeres que en los hombres. Para las mujeres se obtuvo una OR de 2,66, mientras que para los hombres la OR se estimó por debajo de dos (OR:1,73). En cuanto

a la cantidad absoluta de masa grasa medida en kg, no se han encontrado diferencias significativas en ninguno de los estudios.

Son diversos los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la obesidad incrementa el riesgo trombótico: la inflamación, el estrés oxidativo, la dislipemia y la resistencia a insulina. Además, también parece tener efectos directos sobre la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico. Las características físicas de los pacientes obesos pueden contribuir al riesgo de ETEV. Más grasa corporal, especialmente la grasa abdominal, podría limitar el retorno venoso. Los pacientes obesos presentan una presión intra-abdominal elevada y una disminución del flujo sanguíneo en la vena femoral (84). El estudio de los parámetros que caracterizan el flujo venoso de las extremidades inferiores en sujetos obesos y no obesos sanos, mostró diferencias significativas entre ambos, siendo más bajos en el grupo de sujetos obesos. Esto sugiere un papel mecánico de tejido adiposo abdominal, lo que potencialmente conduce a un riesgo elevado de TVP (281).

Los datos actuales sugieren que la masa grasa, independiente de su distribución en el cuerpo, se asocia positivamente con la ETEV. El tejido adiposo secreta moléculas biológicamente activas: hormonas, citoquinas y factores de crecimiento (282). Entre las moléculas producidas por el tejido adiposo destaca la leptina, esta molécula es capaz de asociarse con ADP e inducir la agregación plaquetaria (233). Además, también se ha demostrado que se correlaciona con el tPA antigénico (232). Las concentraciones más altas de inhibidor de PAI-1 inhiben la fibrinólisis y esto favorece el estado protrombótico. Muchas de las sustancias secretadas por el tejido graso están asociadas con la actividad procoagulante o la inhibición de la fibrinólisis. Por tanto, es posible que tanto obesidad central como la periférica sean factores de riesgo para la trombosis venosa.

En el *Framingham Offspring Study*, se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular y la asociación con una serie de factores protrombóticos seleccionados en 3.230 sujetos (283). Se informó que el aumento de IMC y la relación cintura-cadera, se relacionan con niveles elevados de fibrinógeno y PAI-1. Por otro lado, se ha demostrado que el IMC y la relación cintura-cadera correlacionan positivamente con los niveles de FVII, FVIIIc, y fibrinógeno (234), así como de FvW (283).

Los resultados de diversos estudios coinciden con los obtenidos en este, y corroboran que el sobrepeso está relacionado con un mayor riesgo de trombosis, tanto arterial (128)

como venosa (231), de forma independiente de otros FR. Un estudio en población danesa evaluó la asociación de distintos parámetros antropométricos (peso, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, masa grasa) con la trombosis, y encontró que el riesgo de ETEV aumentaba entre dos y tres veces, en los pacientes con IMC en los cuartiles más altos respecto a los cuartiles más bajos (216). Muchos otros estudios apoyan estos resultados (62, 128, 263). Uno de los estudios más importantes fue publicado por Ageno *et al.* en el año 2008. En este meta-análisis se revisó la literatura desde 1966 a 2006, y finalmente se incluyeron 8 estudios que evaluaban la asociación de la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y la trombosis. La OR final fue de 2,33 (IC95%: 1,68-2,34), lo que supone un riesgo trombótico más de dos veces superior en pacientes obesos (62).

Los estudios que evalúan la relación de la obesidad con la trombosis venosa mediante parámetros distintos al IMC son escasos. Los resultados de este trabajo referentes a la masa grasa coinciden con los anteriormente publicados por Severinsen *et al.* En este estudio sobre 641 pacientes con TVP se estimó un riesgo dos veces mayor en pacientes con una cantidad de masa grasa (kg) elevada (HR: 2,33 para mujeres, y HR: 1,89 para los hombres) (217). En un gran estudio caso-control se encontró una asociación positiva entre la ETEV y el peso corporal, además de con el IMC. También se halló una relación estadísticamente significativa entre la circunferencia de la cintura y la ETEV en los hombres y en las mujeres (284). Esta conclusión está de acuerdo con la de un estudio en hombres en el que se mostró un mayor riesgo de ETEV para una circunferencia de la cintura $> 100 \text{ cm}$ (138).

7.2 Relación con las complicaciones trombóticas

No se ha encontrado asociación de ninguno de los parámetros relacionados con la obesidad incluidos en el estudio con la recurrencia trombótica. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ (77,6%) y con un %MG elevado (61%), muestran cierta tendencia en la relación de la obesidad y la trombosis recurrente. El bajo número de pacientes con recurrencia en los que fue posible determinar estos parámetros podría influir en el resultado obtenido.

Nuestros resultados son semejantes a los obtenidos por Romualdi *et al.* en cien pacientes. De los pacientes incluidos en este estudio cincuenta y ocho presentaron obesidad abdominal y cuarenta y dos no. La TVP recurrente se documentó en veintinueve pacientes, dieciséis pacientes con obesidad abdominal (27,6%) y trece pacientes sin ella

(31,0%). La conclusión principal del estudio fue que la obesidad abdominal no afecta al riesgo de recurrencia (285).

Por el contrario, un estudio en 1.107 pacientes con un periodo medio de seguimiento de 46 meses, demostró que los 168 sujetos que experimentaron recurrencia tenían un IMC medio significativamente mayor (28,5 kg/m² vs 26,9 kg/m²; p = 0,01), al comparar con los pacientes de peso normal, el riesgo de recurrencia fue de 1,3 para los pacientes con sobrepeso (95% CI:0,9-1,9) y 1,6 para los pacientes obesos (95% CI:1,1-2,4) (230). Según este estudio, la relación entre el IMC y la recurrencia trombótica es lineal de manera que pequeñas modificaciones del peso corporal podrían traducirse en una reducción importante del riesgo de recurrencia. Se analizó la disminución del riesgo de recurrencia que podría eliminarse si todos los pacientes del estudio tuvieran un peso normal, y se encontró que el riesgo de recurrencia sería inferior en un 26,8%.

En cuanto a la relación con el SPT, tampoco se encontraron diferencias entre pacientes y controles, ni al estudiar a hombres y mujeres por separado. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas, el 80% (n=56) de los pacientes con SPT presentaron un IMC>25. El alto porcentaje de pacientes con IMC elevado en el grupo de sujetos con ETEV (73%, n=143) hace que las diferencias no sean significativas desde el punto de vista estadístico, pero nuevamente refleja la importancia de la obesidad y el sobrepeso en estos pacientes.

A pesar de que nuestros resultados no muestran ninguna asociación, la relación de la obesidad y el sobrepeso con el SPT ha sido estudiada por diferentes grupos con resultados opuestos a los de este estudio. En una cohorte prospectiva de 83 pacientes consecutivos con TVP, se evaluó el aumento de peso y los cambios en la circunferencia de la cintura doce meses después del evento agudo, así como la existencia de clínica compatible con SPT. Resultó que el IMC de los sujetos que desarrollaron SPT fue mayor (29,6 kg/m² vs 27,2 kg/m²; p = 0,02) (286). Otro estudio realizado con mujeres jóvenes, mostró que un IMC>22 kg/m² se asociaba con el riesgo de desarrollar SPT (OR: 4,6) (287). Estos resultados han sido confirmados posteriormente por otros dos estudios: 1) en un grupo de 244 pacientes con TVP, en los que se relacionó el desarrollo de SPT y un IMC>25 kg/m² con una OR de 1,14 (288); y 2) en un grupo de 176 pacientes con TVP el IMC>25 kg/m² resultó un FR en el análisis univariable (p= 0,03), aunque el riesgo desapareció tras realizar el ajuste por edad, sexo y ubicación de la TVP (289).

8. RECURRENCIA

En el grupo de pacientes estudiados se ha estimado una tasa de recurrencia acumulada del 33,8% durante un periodo de seguimiento de 4 años. La tasa calculada varía en función del número de años de seguimiento. Tras un seguimiento de 5 años la tasa acumulada de recurrencia fue semejante a la obtenida en este estudio, 29,1% (240), 21,5% tras un primer evento de TVP, y 27,9% tras la segunda TVP (239).

A pesar de que la mayoría de los estudios muestra un riesgo de recurrencia entre 2 y 4 veces mayor en los hombres (237, 238), en nuestro aunque el porcentaje de hombres con recurrencia fue mayor, las diferencias no resultaron significativas.

En el presente estudio ninguno de los FR cardiovascular, enfermedades concomitantes o FR ambientales o adquiridos, se han asociado de forma estadísticamente significativa al desarrollo de eventos trombóticos recurrentes. En general, los FR asociados a características propias del paciente como la edad, el sexo o la presencia de enfermedades concomitantes, neoplasia o EPOC, se asocian a un mayor riesgo de recurrencia, debido a la persistencia del FR (290). En nuestro estudio, solo la edad resultó significativa (OR: 1,02). Los datos publicados hasta el momento son controvertidos, existiendo estudios que apoyan una asociación entre la recurrencia y la edad (290), con OR de 1,36, y otros en los que no se ha encontrado asociación (239). Tampoco se halló relación de la recurrencia con la presencia de FVL. Sin embargo, un hallazgo que nos resultó llamativo fue que los pacientes portadores de la mutación PT20210A en el gen de la protrombina presentaban un riesgo un 10% menor de sufrir un evento recurrente (OR:0,89). Esto podría estar relacionado con la mayor utilización de profilaxis anti-trombótica en estos pacientes.

9. SÍNDROME POSTROMBÓTICO

En este grupo de pacientes se determinó la presencia de SPT en un 24,5% (n=107) de los casos tras 4 años de seguimiento. Otros grupos han publicado una tasa acumulada similar. Tick W *et al.* establecieron una tasa acumulada tras una año del 25% (291), mientras que en otro estudio la tasa acumulada tras dos años fue del 30% (246). La variabilidad en la incidencia de SPT, puede ser debida a que el diagnóstico de SPT se basa en los síntomas y signos comunicados por los pacientes. No existen pruebas estandarizadas para el diagnóstico de SPT. En este estudio se utilizó una escala clínica estandarizada (CEAP), con signos y síntomas para definir la presencia y la gravedad

SPT. Sin embargo, hasta que los criterios diagnósticos sean uniformes, esto seguirá siendo una limitación en los estudios clínicos.

En nuestro grupo de pacientes la tasa acumulada de diagnósticos de SPT fue mayor en las mujeres que en los hombres (13,5% vs 11%), aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. La influencia del sexo en el desarrollo del SPT ha sido estudiada por otros grupos con resultados contradictorios. Dos estudios obtuvieron resultados semejantes a estos, con una incidencia acumulada de 31% vs 17% (291), y un riesgo mayor para las mujeres con una OR de 1,65 (247). Sin embargo, otros mostraron un aumento del riesgo para los hombres (245, 289), a pesar de estos datos, la mayoría de los estudios no encontraron asociación del sexo con la incidencia de SPT (286, 292, 293).

El papel de la edad como FR en el SPT es controvertido. En nuestro estudio hemos encontrado que la edad media de los pacientes que desarrollaron un SPT era significativamente menor que la de aquellos en los que no se diagnosticó ($p=0,0499$). A pesar de que los datos de nuestro estudio concuerdan con los anteriormente publicados por Kahn SR *et al.* y Tick LW *et al.* (245, 291), otros estudios han determinado un aumento del riesgo con la edad, con una OR de 2,56 para pacientes mayores de 65 años (288).

Nuestro estudio encontró que el desarrollo de SPT es más frecuente en pacientes con TVP-MMII proximal que en pacientes con una trombosis distal (58% vs 30%), estos resultados coinciden con los publicados por otros grupos (289, 291). Se ha documentado un riesgo de SPT dos veces mayor en los pacientes con TVP de las venas ilíaca y femoral (245). Los resultados obtenidos en este estudio no muestran relación de las dos mutaciones protrombóticas estudiadas y el desarrollo de SPT, lo que confirma los datos publicados previamente (289, 292).

En contraste con los muchos factores de riesgo identificados para la TVP, los únicos factores de riesgo identificados para SPT son la recurrencia y un IMC elevado. En este estudio se han identificado la dislipemia, la obesidad y la inmovilización con FR para el desarrollo de SPT. Las implicaciones de la obesidad y la dislipemia en el SPT se han discutido en el apartado 7.2 y 6.1.2 de la discusión, respectivamente. La inmovilización resultó el FR más importante en nuestro grupo de pacientes (OR: 2,63). Se asocia con el enlentecimiento del flujo sanguíneo, lo que implica el aumento del éstasis venoso. En 2008 se publicó un meta-análisis en el que se concluía que el ejercicio físico temprano podría ayudar a prevenir o mejorar la aparición de síntomas compatibles con el SPT

(294). En los pacientes con alteraciones del perfil lipídico el FR que más fuertemente se asoció al SPT fue la DM, con un OR de 4,40 en el análisis multivariable. Las alteraciones de los niveles de factores del sistema de coagulación y fibrinolítico que se han descrito en la DM (132), podrían dificultar la recanalización del coágulo.

CONCLUSIONES

*«Es una cuestión de disciplina, - me decía más tarde el Principito -. Cuando por la mañana uno termina de arreglarse, hay que hacer cuidadosamente la limpieza del planeta»
Antoine de Saint-Exupery, *El principito* (1943)*

1. La dislipemia resultó un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa. El riesgo fue más acusado en los hombres y en los pacientes menores de cincuenta y cinco años.
2. Los niveles elevados de colesterol total y LDL, y de triglicéridos se relacionan con el desarrollo de trombosis venosa. Las tres variables se asociaron mayoritariamente con la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, mostrando una distribución diferente en otros subtipos minoritarios de trombosis. No se demostró esta asociación con los niveles de apolipoproteínas A1 y B.
3. La obesidad es un factor de riesgo asociado a la enfermedad tromboembólica venosa. Su implicación es más importante en los hombres y en los pacientes menores de cincuenta y cinco años. La obesidad se asoció con todos los subtipos de trombosis excepto con la trombosis venosa profunda de miembros superiores y con las trombosis de localización inusual.

El porcentaje de masa grasa elevado se asoció a un riesgo trombótico mayor, especialmente en las mujeres. La cantidad de masa grasa total elevada supuso un riesgo más alto de sufrir un evento trombótico.
4. Los niveles de colesterol HDL menores de 35 mg/dl y de LDL superiores a 180 mg/dl se asociaron a un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos recurrentes y síndrome posttrombótico. Los niveles de apolipoproteína A1 fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con recurrencia trombótica. Sin embargo, a pesar de que el porcentaje de pacientes con un índice de masa corporal superior a 25 kg/m² y un porcentaje de masa grasa elevado fue alto, no se halló asociación estadísticamente significativa de estas variables con las complicaciones trombóticas.
5. El factor de riesgo trombótico adquirido más frecuente en la población global de pacientes fue el traumatismo. En los pacientes menores de cincuenta y cinco años los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia fueron el tratamiento hormonal y la inmovilización. En los hombres el factor de riesgo más incidente fue la inmovilización, mientras que en las mujeres fue el tratamiento hormonal.

6. El consumo de tabaco se asoció con el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa, aumentando su significación en pacientes mayores de cincuenta y cinco años y en los hombres. La hipertensión arterial resultó significativa únicamente en los hombres.
7. El factor V Leiden y la mutación G202010A del gen de la protrombina resultaron ser factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa. Para el factor V Leiden esta asociación de riesgo fue más acusada en los pacientes con trombosis venosa superficial, y para la mutación G202010A del gen de la protrombina lo fue en las trombosis de extremidades superiores. No se encontró asociación del factor V Leiden con las complicaciones trombóticas, mientras que los resultados sugieren un efecto protector de la mutación G20210A en el gen de la protrombina para el desarrollo de síndrome posttrombótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(4):756-64.
2. F. G. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. . *An Med Interna*. 2003;20.
3. Jiménez S. SI, Yuste E., Carrasco E., Verdú I. Manual de referencia SEMERGEN ETV. Madrid SEMERGEN & SMC; 2006.
4. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation*. 2004;110(12):1605-11.
5. M. M. Epidemiología, patogenia e historia natural del tromboembolismo venoso. Manejo práctico del paciente con tromboembolismo venoso. *Médica A*, editor. Madrid 2002. 1-10 p.
6. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
7. M M. Epidemiología, patogenia e historia natural del tromboembolismo venoso. Manejo práctico del paciente con tromboembolismo venoso: *Acción Médica*; 2002.
8. FEMI. Enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: SEMI y S&H; 2006.
9. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2009;123 Suppl 4:S11-7.
10. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(16):1222-31.
11. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(4):692-9.
12. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(7):722-7.
13. J. F. Epidemiología y fisiopatología de la trombosis venosa. *Hematologica*. 2008;93(Extra 1).
14. Munoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barron M, Guil M, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008;133(1):143-8.
15. Guijarro Merino, Ricardo; Montes Santiago, Julio; San Román Terán, Carlos M. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Supl 2):2-9. - vol.131 núm Supl.2
16. Guijarro R, Montes J, Sanroman C, Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *European journal of internal medicine*. 2008;19(6):443-6.
17. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
18. Markel A. Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. *Seminars in vascular medicine*. 2005;5(1):65-74.
19. Moser KM. Diagnosing pulmonary embolism. *BMJ*. 1994;309(6968):1525-6.
20. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
21. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
22. Miller RL, Das S, Anandarangam T, Leibowitz DW, Alderson PO, Thomashow B, et al. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1998;113(3):665-70.

23. Dalen JE, Banas JS, Jr., Brooks HL, Evans GL, Paraskos JA, Dexter L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *The New England journal of medicine*. 1969;280(22):1194-9.
24. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99(10):1325-30.
25. R. Virchow. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medtzin*. Medinger Sohn&Co. 1856:219-732.
26. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews*. 2009;23(5):225-9.
27. Lund F, Diener L, Ericsson JL. Postmortem intraosseous phlebography as an aid in studies of venous thromboembolism. With application on a geriatric clientele. *Angiology*. 1969;20(3):155-76.
28. Paterson JC, Mc LJ. Precipitating factors in venous thrombosis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1954;98(1):96-102.
29. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *Journal of clinical pathology*. 1974;27(7):517-28.
30. Hamer JD, Malone PC, Silver IA. The PO₂ in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *The British journal of surgery*. 1981;68(3):166-70.
31. Brooks EG, Trotman W, Wadsworth MP, Taatjes DJ, Evans MF, Littleman FP, et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood*. 2009;114(6):1276-9.
32. Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32 Suppl 1:49-60.
33. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(4):1090-8.
34. Yan SF, Mackman N, Kisiel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(9):2029-35.
35. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):387-91.
36. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2000;89(3):160-7.
37. Andrews RK, Lopez JA, Berndt MC. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1997;29(1):91-105.
38. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, Gahmberg CG, de Groot PG, Lenting PJ, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood*. 2006;108(12):3746-52.
39. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *The British journal of surgery*. 1957;45(191):209-36.
40. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology*. 1977;27(5):435-8.
41. Myers DD, Wakefield TW. Inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci*. 2005 Sep 1;10:2750-7.
42. Esmon CT, Gu JM, Xu J, Qu D, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. *Haematologica*. 1999;84(4):363-8.
43. Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, Lopez JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*. 2005;106(5):1604-11.
44. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *The Journal of experimental medicine*. 2003;197(11):1585-98.
45. Nossent AY, Eikenboom JC, Bertina RM. Plasma coagulation factor levels in venous thrombosis. *Seminars in hematology*. 2007;44(2):77-84.

46. Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2003;101(11):4387-92.
47. Bertina RM. The role of procoagulants and anticoagulants in the development of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2009;123 Suppl 4:S41-5.
48. Legnani C, Cosmi B, Valdres L, Boggian O, Bernardi F, Coccheri S, et al. Venous thromboembolism, oral contraceptives and high prothrombin levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(1):112-7.
49. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *The American journal of medicine*. 2002;113(8):636-42.
50. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. 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). *Thrombosis and haemostasis*. 1994;71(6):719-22.
51. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8943):152-5.
52. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2000;95(12):3678-82.
53. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2000;342(10):696-701.
54. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *British journal of haematology*. 2001;115(3):687-91.
55. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(12):2677-8.
56. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Elevated fibrinogen levels are associated with risk of pulmonary embolism, but not with deep venous thrombosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):286-93.
57. Atici AG, Kayhan S, Aydin D, Yilmaz YA. Plasma viscosity levels in pulmonary thromboembolism. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012 Oct 17.
58. Sonnevli K, Tchaikovski SN, Holmström M, Antovic JP, Bremme K, Rosing J, Lärfars G. Obesity and thrombin-generation profiles in women with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Mar 6.
59. Del Conde LJ. Classification of venous thromboembolism (VTE). Role of acute inflammatory stress in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2573-5.
60. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1343-8.
61. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2007;26(4):306-11. Epub 2007/12/20.
62. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102.
63. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010;121(17):1896-903.
64. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2005;26(1):77-83.
65. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(15):1435-41.
66. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(9):1891-6.

67. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2005;3(8):1611-7.
68. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine.* 1991;151(5):933-8.
69. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica.* 2003;88(12):1410-21.
70. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2011;37(3):193-8.
71. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Seminars in vascular medicine.* 2001;1(1):7-26.
72. Franchini M. Hemostasis and aging. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2006;60(2):144-51.
73. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Critical care medicine.* 2010;38(2 Suppl):S3-9.
74. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2002;28(6):555-68.
75. Tracy RP, Bovill EG. Thrombosis and cardiovascular risk in the elderly. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1992;116(12):1307-12.
76. Brozovic M, Chakrabarti R, Stirling Y, Fenton S, North WR, Meade TW. Factor V in an industrial population. *British journal of haematology.* 1976;33(4):543-50.
77. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;70(3):380-5.
78. Sweeney JD, Hoernig LA. Age-dependent effect on the level of factor IX. *American journal of clinical pathology.* 1993;99(6):687-8.
79. Pieper CF, Rao KM, Currie MS, Harris TB, Cohen HJ. Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2000;55(11):M649-57.
80. Ariens RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ. Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1999;19(8):2012-6.
81. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46(8):715-8.
82. Bastyr EJ, 3rd, Kadrofske MM, Vinik AI. Platelet activity and phosphoinositide turnover increase with advancing age. *The American journal of medicine.* 1990;88(6):601-6.
83. Kasjanovova D, Balaz V. Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mechanisms of ageing and development.* 1986;37(2):175-82.
84. Fronck A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *Journal of vascular surgery.* 2001;33(5):1050-6.
85. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
86. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine.* 2004;117(1):19-25.
87. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2007;13(5):377-83.
88. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine.* 1998;158(6):585-93.
89. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, et al. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2006;4(10):2199-203.

90. Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010;29(4):489-96.
91. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(1):80-7.
92. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(2):298-305.
93. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Venous thromboembolism and ethnicity. *British journal of haematology*. 2009;146(4):369-83.
94. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995;346(8983):1133-4.
95. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;277(16):1305-7.
96. Pepe G, Rickards O, Vanegas OC, Brunelli T, Gori AM, Giusti B, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in non-European populations. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(2):329-31.
97. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
98. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(4):706-8.
99. Patel RK, Ford E, Thumpston J, Arya R. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(5):835-8.
100. Bovill EG, Hasstedt SJ, Leppert MF, Long GL. Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(2):662-6.
101. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):610-5.
102. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest*. 2009;136(6):1537-45.
103. Noboa S, Le Gal G, Lacut K, Mercier B, Leroyer C, Nowak E, et al. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2008;122(5):624-9.
104. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011;124(9):1012-20.
105. Couturaud F, Kearon C. Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(5):453-8.
106. Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Venous thromboembolism in patients with cancer. *Medicina clinica*. 2006;127(1):22-32.
107. A. T. Phlegmasia Alba Dolens: Lectures on clinical medicine. . The New Sydenham Society. 1859;5:281-331.
108. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(6):715-22.
109. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British journal of cancer*. 2010;102 Suppl 1:S2-9.
110. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):109-11.
111. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood reviews*. 2001;15(2):61-7.
112. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995;346(8981):1004-5.

113. Ruf W, Disse J, Carneiro-Lobo TC, Yokota N, Schaffner F. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9 Suppl 1:306-15.
114. Fernandez PM PS, Rickles FR. . Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004;30(1):31-44.
115. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *The lancet oncology*. 2005;6(6):401-10.
116. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: two aspects of the same disease? *European journal of internal medicine*. 2009;20(6):660-1.
117. Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Sternby NH, Ogren M. Incidence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(9):1897-902.
118. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; the ASPIRE Investigators. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 Nov
119. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(9):963-8.
120. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):819-27.
121. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sorensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):608-18.
122. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075-9.
123. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;26(1):35-40.
124. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansotegui-Barrera E, Menendez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. Can home prophylaxis for venous thromboembolism reduce mortality rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. *Archivos de bronconeumologia*. 2006;42(3):130-4.
125. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(2):295-306.
126. Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, Regnault V, Lecompte T. Mechanisms of antiphospholipid-induced thrombosis: effects on the protein C system. *Current rheumatology reports*. 2009;11(1):77-81.
127. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(3):321-5.
128. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002;162(10):1182-9.
129. Lip GY. Hypertension, platelets, and the endothelium: the "thrombotic paradox" of hypertension (or "Birmingham paradox") revisited. *Hypertension*. 2003;41(2):199-200.
130. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Hamulyak K, Kroon AA, ten Cate H, et al. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension*. 2005;46(6):1236-42.
131. Diabetes atlas, 3rd edition: International Diabetes Federation; 2006.
132. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of internal medicine*. 2007;262(2):157-72.
133. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(9):1399-405.

134. Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(5):1017-21.
135. Stein PD, Goldman J, Matta F, Yaekoub AY. Diabetes mellitus and risk of venous thromboembolism. *The American journal of the medical sciences*. 2009;337(4):259-64.
136. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, Rosenberg RD. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(3):549-53.
137. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(8):1297-303.
138. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Archives of internal medicine*. 1999;159(16):1886-90.
139. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *British journal of haematology*. 2009;144(2):234-40.
140. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *American journal of hematology*. 2008;83(2):97-102.
141. Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2004;31(2):319-44.
142. Kesteven P, Hanley J, Loughney AD. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2012;27 Suppl 2:73-80.
143. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2008;359(19):2025-33.
144. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2002;32(5-6):322-4.
145. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(21):2751-7.
146. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(11):1892-8.
147. Villalba JC, Monreal M. [Venous thromboembolism and immobilization for medical reason]. *Medicina clinica*. 2008;131 Suppl 2:10-7.
148. Ansell JE. Air travel and venous thromboembolism--is the evidence in? *The New England journal of medicine*. 2001;345(11):828-9.
149. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Buller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet*. 2000;356(9240):1492-3.
150. Tsoran I, Saharov G, Brenner B, Barron M, Valdes V, de la Roca Toda M, et al. Prolonged travel and venous thromboembolism findings from the RIETE registry. *Thrombosis research*. 2010;126(4):287-91.
151. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2009;151(3):180-90.
152. Trujillo-Santos AJ, Jimenez-Puente A, Perea-Milla E. Association between long travel and venous thromboembolic disease: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Annals of hematology*. 2008;87(2):79-86.
153. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *The New England journal of medicine*. 1994;331(24):1601-6.
154. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Annals of surgery*. 2004;240(3):490-6; discussion 6-8.
155. Trenor CC, 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347-57.
156. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(2):257-66.

157. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(9):689-96.
158. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1965;13:516-30.
159. Dahlback B. Thrombophilia: the discovery of activated protein C resistance. *Advances in genetics*. 1995;33:135-75.
160. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(3):530-42.
161. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(2):610-9.
162. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64-7.
163. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(6):2521-4.
164. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504-8.
165. Rosendaal FR. Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factors. *Haemostasis*. 1999;29 Suppl S1:1-9.
166. Alvarez A, Barroso A, Robledo M, Arranz E, Outeirino J, Benitez J. [Prevalence of Factor V Leiden and the G20210A mutation of the prothrombin gene in a random group of patients with thrombotic episodes]. *Sangre*. 1999;44(1):7-12.
167. Gadelha T, Roldan V, Lecumberri R, Trujillo-Santos J, del Campo R, Poggio R, et al. Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis research*. 2010;126(4):283-6.
168. Gonzalez Ordonez AJ, Medina Rodriguez JM, Fernandez Alvarez CR, Sanchez Garcia J, Martin Sanchez L, Coto Garcia E, et al. [20210A mutation of the prothrombin and venous thromboembolism gene]. *Sangre*. 1999;44(1):13-8.
169. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Rio E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(3):366-9.
170. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Heras I, Vicente V. The venous thrombosis risk factor 20210 A allele of the prothrombin gene is not a major risk factor for arterial thrombotic disease. *British journal of haematology*. 1997;99(2):304-7.
171. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095-108.
172. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(2):198-202.
173. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998;92(7):2353-8.
174. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(3):444-51.
175. Corral J, Vicente V, Carrell RW. Thrombosis as a conformational disease. *Haematologica*. 2005;90(2):238-46.
176. Schousboe I. Pharmacological regulation of factor XII activation may be a new target to control pathological coagulation. *Biochemical pharmacology*. 2008;75(5):1007-13.
177. Kanaji T, Okamura T, Osaki K, Kuroiwa M, Shimoda K, Hamasaki N, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the

- coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood*. 1998;91(6):2010-4.
178. Konings J, Govers-Riemslog JW, Philippou H, Mutch NJ, Borissoff JI, Allan P, et al. Factor XIIIa regulates the structure of the fibrin clot independently of thrombin generation through direct interaction with fibrin. *Blood*. 2011;118(14):3942-51.
179. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(5):899-904.
180. Roldan V, Corral J, Marin F, Pineda J, Vicente V, Gonzalez-Conejero R. Synergistic association between hypercholesterolemia and the C46T factor XII polymorphism for developing premature myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(6):1294-9.
181. Kohler HP, Futers TS, Grant PJ. FXII (46C-->T) polymorphism and in vivo generation of FXII activity--gene frequencies and relationship in patients with coronary artery disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(5):745-7.
182. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46C-->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(3):597-9.
183. Santamaria A, Martinez-Rubio A, Mateo J, Tirado I, Soria JM, Fontcuberta J. 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*. 2004;89(7):878-9.
184. Souto JC, Almasy L, Muñiz-Diaz E, Soria JM, Borrell M, Bayén L, Mateo J, Madoz P, Stone W, Blangero J, Fontcuberta J. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Aug;20(8):2024-8.
185. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C, Borrell M, Urrutia T, Fontcuberta J. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2005 Mar;93(3):468-74.
186. Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost*. 2005 Jan;3(1):183-5.
187. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):152-5.
188. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond WD, Folsom AR. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5(7):1455-61.
189. van Loon JE, Leebeek FW, Deckers JW, Dippel DW, Poldermans D, Strachan DP, Tang W, O'Donnell CJ, Smith NL, de Maat MP. Effect of genetic variations in syntaxin-binding protein-5 and syntaxin-2 on von Willebrand factor concentration and cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Dec;3(6):507-12.
190. Smith NL, Chen MH, Dehghan A, Strachan DP, Basu S, Soranzo N, et al. Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor: The CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) Consortium. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1382-92.
191. Guía de la Buena práctica clínica. Ministerio de Sanidad y consumo. 2004.
192. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. . *Circulation*. 2002;106(25).
193. Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
194. O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2142-6.

195. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jun;65(6):551-8.
196. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(10):1970-5.
197. Rosenson RS, Lowe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):271-80.
198. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circulation research*. 2006;98(11):1352-64.
199. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(2):219-27.
200. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*. 2005;112(6):893-9.
201. Ray JG, Rosendaal FR. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*. 2001;2(4):165-70.
202. Herrington DM, Potvin Klein K. Statins, hormones, and women: benefits and drawbacks for atherosclerosis and osteoporosis. *Current atherosclerosis reports*. 2001;3(1):35-42.
203. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation*. 1996;94(3):273-8.
204. Peynet J, Beaudeau JL, Woimant F, Flourie F, Giraudeau V, Vicaut E, et al. Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):233-9.
205. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2004;42(12):1355-63.
206. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-33.
207. Villar SJ SH, Breto GM. . Concentraciones séricas de las apolipoproteínas A-I y B en una población de la Comunidad Valencia: su utilidad para valorar el colesterol como factor de riesgo cardiovascular . *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001;13:195-9.
208. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;277(8):642-5.
209. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thrombosis research*. 1997;88(1):67-73.
210. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100(7):743-8.
211. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood*. 2000;96(10):3364-8.
212. Bjorntorp P. Obesity: a chronic disease with alarming prevalence and consequences. *Journal of internal medicine*. 1998;244(4):267-9.
213. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vascular and endovascular surgery*. 2002;36(4):271-6.
214. Russell L, Allen B. Patient's page. Obesity and you. *Southern medical journal*. 2008;101(4):337.
215. Obesidad y riesgo cardiovascular. Número monográfico. . *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2003;9(2):61-99.

216. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010 Jan;95(1):119-25.
217. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 2009;120(19):1850-7.
218. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):978-80.
219. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. [Prevalence of obesity in Spain: the SEEDO'97 study. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity]. *Medicina clinica*. 1998;111(12):441-5.
220. [SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. Sociedad Espanola para el Estudio de la Obesidad]. *Medicina clinica*. 2000;115(15):587-97.
221. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. [Prevalence of obesity in Spain]. *Medicina clinica*. 2005;125(12):460-6.
222. Pérez S., Parra MD., Martínez de Moretín BE., Rodríguez MC., Martínez JA. Evaluación de la variabilidad intraindividual de la medida de composición corporal mediante bioimpedancia en voluntarias sanas y su relación con el índice de masa corporal y el pliegue tricípital. *ENFERMERÍA CLÍNICA*. 2005;15(6):343-7
223. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:423-7.
224. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(1):76-9.
225. Troiano RP, Frongillo EA, Jr., Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(1):63-75.
226. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1987;257(3):353-8.
227. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(3):493-8.
228. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(12):4196-200.
229. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increases plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin and atherothrombosis. 1991;34(7):457-62.
230. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2008;168(15):1678-83.
231. Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2005;34(1):6-12.
232. Dellas C, Schafer K, Rohm I, Lankeit M, Ellrott T, Faustin V, et al. Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(6):1123-9.
233. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):495-503.
234. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011;37(8):903-7.
235. Lobo JL, Jiménez D, Teresa Orue M, Grau E, Naufall D, Madridano O, Monreal M; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism during coumarin therapy. Data from the

- computerised registry of patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(3):400-3.
- 236.Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *The New England journal of medicine.* 2004;350(25):2558-63.
- 237.Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2159-68
- 238.Nieto JA, Monreal M. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *The New England journal of medicine.* 2004;351(19):2015-8; author reply -8.
- 239.Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27; 160(6):769-74.
- 240.Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007 Feb;92(2):199-205.
- 241.Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and haemostasis.* 2000;83(5):657-60.
- 242.Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Annals of internal medicine.* 2002;137(12):955-60.
- 243.Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001 May;110(7):515-9.
- 244.Baglin T, Douketis J, Tositto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2436-42.
- 245.Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009 May;145(3):286-95.
- 246.Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Lamping DL, Johri M, Ginsberg JS. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):698-707.
- 247.Bergqvist, D., Jendteg, S., Johansen, L., Persson, U. & O' degaard, K. Cost of long term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* , 1997: 126, 454–457.
- 248.Kahn, S.R., M'Lan, C.E., Lamping, D.L., Kurz, X., Be' rard, A. & Abenhaim, L. The influence of venous thromboembolism on quality of life and severity of chronic venous disease. *Journal of Thromb Haemost.* 2004: 2, 2146–2151.
- 249.Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood.* 2009 Nov 19;114(21):4624-31.
- 250.Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2011 Feb;127 Suppl 3:S89-92.
- 251.Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease.. *J Vasc Surg* 1995;27:635-45.
- 252.Eklöf B, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, et al. For the American Venous Forum's International ad hoc committee for revision of the CEAP classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders. A consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40:1248-52.
- 253.Volpato S, Palmieri E, Fellin R, Zuliani G. Acute phase markers are associated with reduced plasma lipid levels in a population of hospitalized elderly patients. *Gerontology.* 2000 Jan-Feb;46(1):22-7.
- 254.Brugada R, Wenger NK, Jacobson TA, Clark WS, Cotsonis G, Iglesias A. Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. *Cardiology.* 1996 May-Jun;87(3):194-9.
- 255.Ritchie JD, Miller CK, Smiciklas-Wright H. Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. *J Am Diet Assoc.* 2005 Oct;105(10):1617-9.

- 256.Xie X, Kolthoff N, Bärenholt O, Nielsen SP. Validation of a leg-to-leg bioimpedance analysis system in assessing body composition in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Oct;23(10):1079-84.
- 257.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
- 258.Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):728-33.
- 259.Vayá A, Martínez-Triguero ML, España F, Todolí JA, Bonet E, Corella D. The metabolic syndrome and its individual components: its association with venous thromboembolism in a Mediterranean population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Jun;9(3):197-201.
- 260.Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, Deguchi H, Schemper M, Kyrle PA, Griffin JH. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation.* 2007 Mar 27; 115(12):1609-14.
- 261.Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):746-51
- 262.Borch KH, Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jan;30(1):121-7.
- 263.Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 15;162(10):975-82.
- 264.Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res.* 2013 Jan;131 Suppl 1:S4-7.
- 265.de Freitas GR, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:23-54.
- 266.Saadatnia M, Tajmirriahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 2007 May;115(5):295-300.
- 267.Rodríguez Gaspar M, Borregero León JM, González Reimers E, Viña Rodríguez JJ, Serrano García M, Santolaria Fernández F. [Vascular risk factors and retinal occlusive disease]. *Med Clin (Barc).* 2010 Feb 6; 134(3):95-100.
- 268.García-Gala JM, Alvarez V, Pinto CR, Soto I, Urgellés MF, Menéndez MJ, Carracedo C, López-Larrea C, Coto E. Factor V Leiden (R506Q) and risk of venous thromboembolism: a case-control study based on the Spanish population. *Clin Genet.* 1997 Oct; 52(4):206-10.
- 269.Francès F, Portolès O, Gabriel F, Corella D, Sorlí JV, Sabater A, Alfonso JL, Guillén M. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin-G20210A alleles among patients with deep venous thrombosis and in the general population from Spain. *Rev Med Chil.* 2006 Jan; 134(1):13-20.
- 270.Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Mannucci PM. Low prevalence of factor V: Q506 in 41 patients with isolated pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1997 Mar; 77(3):440-3.
- 271.Rossi E, Za T, Ciminello A, Leone G, De Stefano V. The risk of symptomatic pulmonary embolism due to proximal deep venous thrombosis differs in patients with different types of inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2008 Jun; 99(6):1030-4.
- 272.González-Ordóñez AJ, Fernández-Carreira JM, Fernández-Alvarez CR, Venta Obaya R, Macías-Robles MD, González-Franco A, Arias Garcia MA. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated with venous thromboembolism. *Haematologica.* 2003 Sep;88(9):1035-43.
- 273.van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Muntinghe FL, Dullaart RP, Kluijn-Nelemans HC, Veeger NJ, Meijer K. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. Results of a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 Nov;108(5):923-9.
- 274.Vayá A, Mira Y, Ferrando F, Contreras M, Estelles A, España F, Corella D, Aznar J. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol.* 2002 Jul;118(1):255-9.

275. Delluc A, Malécot JM, Kerspern H, Nowak E, Carre JL, Mottier D, Le Gal G, Lacut K. Lipid parameters, lipid lowering drugs and the risk of venous thromboembolism. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):184-8.
276. García-Raso A, Ene GS, Llamas P. Lipid profile is associated with the thrombotic complications. *Thromb Haemost (In press)*.
277. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):493-519.
278. Vayá A, Falcó C, Simó M, Ferrando F, Mira Y, Todolí J, España F, Corella D. Influence of lipids and obesity on haemorheological parameters in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007 Sep;98(3):621-6.
279. Lind L. Apolipoprotein B/A1 and risk of cardiovascular disease. *Lancet*. 2008 Jul 19;372(9634):185-6.
280. van Lennep JE, Westerveld HT, van Lennep HW, Zwinderman AH, Erkelens DW, van der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2408-13.
281. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, Baumgartner I, Husmann M. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):664-8.
282. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Feb;33(2):223-33.
283. Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, Wilson PW, Levy D, Muller JE, Tofler GH. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost*. 2004 Apr;91(4):683-9.
284. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007 Oct;139(2):289-96.
285. Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2007;119(6):687-90.
286. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2003; 89: 305–9.
287. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, Taioli E, Moia M, Mannucci PM. The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 575–7.
288. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 939–42.
289. Stain M, Schonauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Kyrle PA, Eichinger S. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2671–6.
290. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):761-8.
291. Tick LW., Kramer MHH, Rosendaal FR, Fabers WR, M Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6: 2075–2081
292. Prandoni P, Lensing AW, PrinsMH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–56.
293. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, Crowter MA, Anderson DR, van Nguyen P, Demers C, Solymoss S, Kassis J, Geerts W, Rodger M, Hambleton J, Ginsberg JS. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 718–23.
294. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2008;122(6):763-73.

