



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio de perfiles moleculares en pacientes con
enfermedad tromboembólica venosa para la identificación
de marcadores predictores de recidiva**

Autora:

Sonia del Pilar Otálora Valderrama

Directores:

Dr. D. Bartolomé García Pérez

Dr. D. Vladimir Salazar Rosa

Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos

Murcia, diciembre de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio de perfiles moleculares en pacientes con
enfermedad tromboembólica venosa para la identificación
de marcadores predictores de recidiva**

Autora:

Sonia del Pilar Otálora Valderrama

Directores:

Dr. D. Bartolomé García Pérez

Dr. D. Vladimir Salazar Rosa

Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos

Murcia, diciembre de 2020



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Bartolomé García Pérez, el Dr. D. Vladimir Salazar Rosa y el Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Estudio de perfiles moleculares en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa para la identificación de marcadores predictores de recidiva” realizada por Dña. Sonia del Pilar Otálora Valderrama en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 18 de diciembre de 2020

Fdo: B. García Pérez

Fdo. V. Salazar Rosa

Fdo: A.J. Trujillo Santos

**“ESTUDIO DE PERFILES MOLECULARES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE
MARCADORES PREDICTORES DE RECIDIVA”**

RESUMEN

INTRODUCCION: La identificación de los pacientes con un primer episodio de ETEV que tienen una mayor probabilidad de padecer una recidiva podría implicar una mayor duración del tratamiento anticoagulante y evitar bien una embolia pulmonar, eventualmente fatal o discapacitante en el caso de producir una hipertensión arterial pulmonar, bien un nuevo episodio de trombosis venosa profunda, que implicaría el desarrollo de un síndrome posttrombótico con alta probabilidad.

OBJETIVOS: El objetivo principal de este estudio es determinar los factores moleculares relacionados con la recidiva tromboembólica venosa en pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores, tanto idiopática como secundaria. Comparar las rutas moleculares diferencialmente expresadas entre los dos grupos de pacientes con o sin recidiva tromboembólica venosa.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional multicéntrico analítico de cohortes, retrospectivo, en el que participaron 2 hospitales de la seguridad social de la región de Murcia: el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA) y el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena. Se eligieron como casos los pacientes con una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón recidivante y como controles aquellos pacientes que habiendo padecido un episodio de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón no hubieran padecido una recidiva de enfermedad tromboembólica venosa durante al menos dos años tras finalizar el tratamiento anticoagulante instaurado para su episodio índice. Una vez recogidas las muestras, se llevó a cabo el estudio mediante un Array diseñado para Función Endotelial (RT² Profiler™ PCR Array Human Endothelial Cell Biology, Qiagen) que permite el análisis rápido y eficaz de 370 genes implicados en más de 170 rutas metabólicas. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS 22.

RESULTADOS: Un total de 103 pacientes fueron incluidos en el estudio. De estos pacientes, 67 pacientes presentaron una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón recidivante y 36 pacientes presentaron una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón no recidivante. Del global de pacientes, 56 (54.3%) eran varones y 47 (45.6%) mujeres, con una edad media de 62.12 años. El primer episodio de ETEV se presentó como EP en 29 pacientes (28.16%), como TVP y EP de forma concomitante en 17 pacientes (16.5%) y como TVP en 57 pacientes (55.34%). El 81.55% de los casos fueron ETEV idiopáticas seguido de los episodios postinmovilización (7.77%) y los eventos postquirúrgicos (4.85%).

Las comorbilidades más frecuentes que presentaron los pacientes fueron los factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial (48.5%), la diabetes mellitus (13.6%), la dislipemia (29.1%), el tabaquismo (24.3%) y la obesidad (48.5%).

El 91.2% de los pacientes recibieron tratamiento con fármacos antivitaminas K durante el tiempo de tratamiento del primer episodio de ETEV. El porcentaje restante recibió HBPM.

Del total de pacientes 67 pacientes sufrieron recidiva de la ETEV. Presentaban una edad media de 62.63 años. Esta característica predominó en el sexo masculino.

Tras el estudio de "mezclas" de sueros de pacientes con recidivas frente a pacientes sin recidivas, se identificaron 2 marcadores (IL-12B, IL23A) que se expresaban más en los pacientes que presentaron una recidiva de la ETEV que en aquellos que no la padecieron.

Tras el análisis se observó una frecuencia mayor de recidiva en los pacientes varones. En lo que respecta a las comorbilidades ninguna de las valoradas en nuestro estudio mostró relación estadísticamente significativa con la recidiva.

CONCLUSIONES: Los pacientes que presentan una expresión alterada de la interleuquina 12 B (IL-12B) y la interleuquina 23 A (IL-23A) presentan mayor riesgo de recidiva tras padecer un primer evento de ETEV.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa profunda, embolia de pulmón, recurrencia, interleuquina 12 subunidad p40, interleuquina 23A

**"STUDY OF MOLECULAR PROFILES IN PATIENTS WITH VENOUS
THROMBOEMBOLIC DISEASE FOR THE IDENTIFICATION OF PREDICTING
MARKERS OF RECURRENCE"
ABSTRACT**

INTRODUCTION: The identification of patients with a first episode of VTE who have a greater probability of suffering a recurrence could imply a longer duration of anticoagulant treatment and avoid either a pulmonary embolism, eventually fatal or disabling in the case of producing pulmonary arterial hypertension. Either a new episode of deep vein thrombosis, which would imply the development of a post-thrombotic syndrome with a high probability.

OBJECTIVES: The main objective of this study is to determine the molecular factors related to venous thromboembolic recurrence in patients with both idiopathic and secondary deep vein thrombosis of the lower limbs. To compare the differentially expressed molecular pathways between the two groups of patients with or without venous thromboembolic recurrence.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective, analytical multicenter observational study of cohorts has been carried out, in which 2 public hospitals in the Murcia region have participated: the Virgen de la Arrixaca de Murcia Clinical University Hospital (HCUVA) and the Santa General University Hospital Lucía (HGUSL) from Cartagena. Patients with recurrent lower limb deep vein thrombosis or lung embolism were chosen as cases and those patients who, having suffered an episode of deep vein thrombosis or lung embolism, had not suffered a recurrence of venous thromboembolic disease for at least two years, were chosen as controls. Once the samples were collected, the study was carried out using an Array designed for Endothelial Function (RT² Profiler™ PCR Array Human Endothelial Cell Biology, Qiagen) that allows the rapid and efficient analysis of 370 genes involved in more than 170 metabolic pathways. The data analysis will be carried out using the SPSS 22 statistical program.

RESULTS: A total of 103 patients were included in the study. Of these patients, 67 patients had recurrent lower limb deep vein thrombosis or lung embolism and 36 patients had non-recurrent lower limb deep vein thrombosis or lung embolism. Of the overall patients, 56 (54.3%) were male and 47 (45.6%) female, with a mean age of 62.12 years. The first episode of VTE presented as PE in 29 patients (28.16%), as DVT and PE concomitantly in 17 patients (16.5%), and as DVT in 57 patients (55.34%). 81.55% of the cases were idiopathic VTE, followed by post-immobilization episodes (7.77%) and postsurgical events (4.85%).

The most frequent comorbidities that the patients presented were cardiovascular risk factors such as arterial hypertension (48.5%), diabetes mellitus (13.6%), dyslipidemia (29.1%), smoking (.24.3%) and obesity (48.5%).

The 91.2% of the patients received treatment with antivitamin K drugs during the treatment time of the first episode of VTE. The remaining percentage received LMWH.

Of the total number of patients, 67 patients suffered recurrence of VTE. They had a mean age of 62.63 years. This characteristic predominated in the male sex.

After studying "pools" of sera from patients with relapses versus patients without relapses, 2 markers (IL-12B, IL23A) were identified that were expressed more in patients who had a recurrence of VTE than in those who did not. suffered. After the analysis, we observed a higher frequency of recurrence in male patients. Regarding comorbidities, none of those assessed in our study showed a statistically significant relationship with recurrence.

CONCLUSIONS: Patients with altered expression of interleukin 12 B (IL-12B) and interleukin 23 A (IL-23A) have a higher risk of recurrence after suffering a first event of VTE.

KEY WORDS: Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, recurrence, interleukin 12 subunit p40, interleukin 23A

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Vladimir Salazar Rosa porque con su ejemplo, motivación y confianza, me ha guiado cada día, con paciencia y dedicación, por el camino que me ha llevado a formar parte del mundo de la trombosis. Has sido mi mentor, mi amigo y me has acogido como uno más de los tuyos. Te admiro y eres para mí un ejemplo de tenacidad, constancia y disciplina.

Al Dr. Bartolomé García Pérez por su confianza y su apoyo incondicional. Me ha enseñado cada día con su ejemplo y sus consejos, como ser cada día mejor internista y mejor persona. Gracias por todo.

Al Dr. Javier Trujillo, por su infinita paciencia, por su sabiduría, por animarme en los momentos más difíciles y porque sin su invaluable ayuda esto no hubiera sido posible.

A mis compañeros de la UCE (María del Mar, Merce y Marien), por ser un equipo de trabajo admirable, por brindarme su apoyo incondicional durante la tesis y cada día desde que hago parte de vosotros. No puedo dejar de lado la enfermería de la UCE, por su gran ayuda con mis pacientes de la tesis y en el día a día.

A Raquel Pérez Lujan, por sus sabios consejos, por su apoyo y porque nunca le ha faltado una palabra de ánimo en el momento justo.

A Sandra por su ayuda durante la tesis y su amistad incondicional.

A mis padres y mi hermano, por creer en mí, por estar siempre en mi vida y ser los promotores de mis sueños.

A mi Andrés, porque además de darme su amor, su paciencia y su apoyo incondicional, me ha permitido compartir a su lado lo más grande de nuestras vidas. Has sido, eres y serás mi más perfecto compañero de vida.

A tí mi Martín porque lo eres todo para mí.

"Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos
como descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos"
William L. Bragg (1890 - 1971)

ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES

RESUMEN

ABSTRACT

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS	23
ÍNDICE DE GRAFICOS	27
ÍNDICE DE ANEXOS	29
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	31
I - INTRODUCCIÓN.....	35
1.1 FISIOPATOLOGIA DE LA COAGULACION	37
1.1.1 Factores de la coagulación.....	37
1.1.2 Fases de la hemostasia fisiológica	38
1.1.2.1 Vasoconstricción.....	38
1.1.2.2 Formación del trombo plaquetario	38
1.1.2.3 Formación del coagulo de fibrina	39
1.1.2.4 Fibrinólisis	43
1.2 FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS	45
1.2.1 Tríada de Virchow.....	45
1.2.2 Inflamación.....	47
1.2.2.1 Citoquinas proinflamatorias	50
1.2.2.2 Quemoquinas.....	51
1.2.2.3 Leucocitos.....	51
1.2.2.4 Trampas extracelulares de neutrófilos	52
1.2.2.5 Marcadores plasmáticos de inflamación.....	52
1.2.2.6 Moléculas de adhesión	53
1.2.2.7 Metaloproteasas de matriz.....	53
1.3 ANATOMIA	54
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	56
1.4.1 Edad.....	59
1.4.2 Sexo.....	60
1.4.3 Raza	60
1.4.4 Mortalidad.....	60
1.5 PRESENTACION DE LA TROMBOSIS	61
1.5.1 Trombosis venosa profunda	61
1.5.2 Embolia de pulmón.....	62
1.5.3 Trombosis venosa superficial	62
1.6 FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS.....	63

1.6.3	Trombofilia hereditaria.....	65
1.6.3.1	Estados comunes de hipercoagulabilidad hereditarios	65
1.6.3.2	Otras presuntas trombofilias hereditarias	68
1.6.4	Factores de riesgo adquiridos.....	69
1.6.4.1	Embarazo y puerperio	69
1.6.4.2	Edad.....	70
1.6.4.3	Inmovilización	70
1.6.4.4	Trauma leve.....	71
1.6.4.5	Trauma grave.....	71
1.6.4.6	ETEV previa	72
1.6.4.7	Tratamiento hormonal.....	73
1.6.4.8	Cáncer	74
1.6.4.9	Cirugía	76
1.6.2.10	Enfermedad renal crónica	78
1.6.2.11	Enfermedad cardiovascular	79
1.6.2.12	Tabaquismo.....	80
1.6.2.13	Cardiopatía isquémica.....	81
1.6.2.14	Insuficiencia cardiaca congestiva.....	81
1.6.2.15	Arteriopatía periférica	82
1.6.2.16	Enfermedad hepática	83
1.6.2.17	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	83
1.6.2.18	Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).....	84
1.6.2.19	Anticuerpos antifosfolípidos	84
1.6.2.20	Hiperviscosidad.....	85
1.6.2.21	Hiperhomocisteinemia	85
1.6.2.22	Enfermedades inflamatorias crónicas.....	86
1.6.2.23	Fármacos.....	87
1.6.2.24	Trombocitopenia inducida por la heparina.....	87
1.6.2.25	Factores anatómicos	88
1.6.2.26	Síndrome de apnea del sueño.....	89
1.6.2.27	Cambios de estaciones.....	90
1.6.2.28	Sepsis e infección sistémica	90
1.6.2.29	COVID-19	91
1.7	DIAGNOSTICO.....	93
1.7.1	Probabilidad clínica.....	93
1.7.1.1	Trombosis venosa profunda	93
1.7.1.2	Embolia de pulmón.....	95
1.7.2	Dímero D	98
1.7.3	Imágenes diagnósticas	101
1.7.3.1	Ecografía Doppler	101
1.7.3.2	Tomografía computarizada venosa	102
1.7.3.3	Venografía con contraste.....	102

1.7.3.4	Resonancia magnética.....	102
1.7.3.5	AngioTC de arterias pulmonares.....	103
1.7.3.6	Gammagrafía pulmonar o de ventilación/perfusión.....	103
1.7.3.7	Angiorresonancia pulmonar.....	104
1.7.3.8	Ecocardiograma.....	104
1.8	PLAN DIAGNOSTICO.....	105
1.8.1	Algoritmos diagnósticos para trombosis venosa profunda.....	106
1.8.2	Algoritmos diagnósticos para Embolia Pulmonar.....	110
1.8.3	Estratificación pronóstica de los pacientes con embolia pulmonar.....	113
1.9	TRATAMIENTO.....	118
1.9.1	Anticoagulación.....	118
1.9.1.1.	Fármacos.....	118
1.9.1.2.	Trombectomía quirúrgica.....	128
1.9.1.3.	Filtros de vena cava.....	129
1.9.2	Tratamiento en fase aguda.....	130
1.9.3	Tratamiento a largo plazo y extendido.....	132
1.9.4	Filtro de vena cava inferior.....	134
1.9.5	Complicaciones del tratamiento anticoagulante.....	134
1.9.5.1	Riesgo de hemorragia.....	134
1.9.5.2	Trombocitopenia inducida por la heparina.....	140
1.10	TROMBOPROFILAXIS.....	144
1.11	SITUACIONES ESPECIALES.....	144
1.11.1	Tratamiento agudo.....	144
1.12	COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA A LARGO PLAZO.....	145
1.12.1	Síndrome postrombótico.....	146
1.12.2	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).....	150
1.8	RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA.....	152
1.8.2	Predictores de recurrencia.....	155
1.8.2.10	Edad.....	155
1.8.2.11	Sexo masculino.....	155
1.8.2.12	Obesidad.....	156
1.8.2.13	Enfermedad inflamatoria intestinal.....	157
1.8.2.14	Dímero D.....	157
1.8.2.15	P-selectina.....	161
1.8.2.16	E-selectina.....	162
1.8.2.17	Interleuquina 10.....	163
1.8.2.18	Factor VIII.....	163
1.8.2.19	Genética.....	163
1.8.2.20	Trombosis venosa residual.....	166
1.8.2.21	Embolia pulmonar sintomática.....	167
1.8.2.22	Intensidad de la anticoagulación.....	167

1.8.2.23	Cáncer	168
1.8.2.24	Ácidos grasos omega-3.....	168
1.8.2.25	Déficit de hierro	169
1.8.2.26	Micropartículas.....	169
1.8.2.27	Apolipoproteína M.....	170
II -	JUSTIFICACIÓN	171
III -	OBJETIVOS.....	177
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	179
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	179
IV -	MATERIAL Y MÉTODO	181
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	183
4.2	POBLACION DEL ESTUDIO	183
4.3	METODOLOGIA PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS	184
4.3.1	Recogida de las muestras	188
4.3.2	Extracción / purificación de RNA	188
4.3.3	Retrotranscripción. Síntesis de cDNA	188
4.3.4	PCR array.....	189
4.4	ANALISIS DE RESULTADOS.....	189
4.5	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	189
V -	RESULTADOS.....	191
5.1	CARACTERISTICAS GENERALES.....	193
5.1.1	Características generales en el global de pacientes	193
5.1.2	Forma de presentación de la ETEV	195
5.1.3	Causa de la ETEV	196
5.1.4	Comorbilidades	197
5.1.5.	Características generales de los pacientes sin recidiva	200
5.1.6	Características generales de los pacientes con recidiva	201
5.1.7	Causa de la ETEV en pacientes con/sin recidiva.....	202
5.1.8	Relación entre comorbilidad del paciente y recidiva	203
5.1.8.1	Trombofilia previa.....	203
5.1.8.2	Enfermedad inflamatoria intestinal.....	203
5.1.8.3	Enfermedad reumatológica.....	204
5.1.8.4	Hipertensión arterial	204
5.1.8.5	Diabetes mellitus	205
5.1.8.6	Dislipemia.....	205
5.1.8.7	Obesidad.....	206
5.1.8.8	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	206
5.1.8.9	Fibrilación auricular	207
5.1.8.10	Insuficiencia cardiaca congestiva	207
5.1.8.11	Cardiopatía isquémica	208
5.1.8.12	Arteriopatía periférica	208
5.1.8.13	Hepatopatía crónica	209
5.1.8.14	Enfermedad renal crónica	209

5.1.8.15 VIH	210
5.1.8.16 Tabaquismo	210
5.1.8.17 ETEV familiar.....	210
5.1.8.18 Anticonceptivos orales.....	211
5.1.8.19 Cáncer	211
5.1.8.20 Trombo residual	212
5.1.8.21 Síndrome postrombótico	212
5.1.8.22 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	213
5.1.9 Relación entre el tipo de tratamiento del primer episodio de ETEV y recidiva	213
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS BIOMARCADORES.....	214
5.2.1 Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo total	219
5.2.2 Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores según recidiva	220
5.2.4 Comparación de medianas de los valores de marcadores en paciente con/sin recidiva.....	222
5.2.5 Frecuencia de los marcadores que tienen expresión	223
5.2.5.1 Interleuquina 12B	223
5.2.5.2 Interleuquina 23A.....	223
5.2.5.3 Linfotoxina B	223
5.2.5.4 IL-12 expresada según recidiva	224
5.2.5.5 IL-23A expresada según recidiva.....	224
5.2.5.6 LTB expresada según recidiva.....	224
5.2.6 Comparación de los marcadores según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula	225
5.2.6.1 Interleuquina 12B	225
5.2.6.2 Interleuquina 23A.....	226
5.2.6.3 Linfotoxina B	227
5.2.7 Distribución de los marcadores según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula	227
5.2.7.1 Interleuquina 12B	227
5.2.7.2 Interleuquina 23A.....	228
5.2.7.3 Linfotoxina B	228
5.2.8 Comparación de los marcadores según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula	229
5.2.8.1 Interleuquina 12B	229
5.2.8.2 Interleuquina 23A.....	229
5.2.8.3 Linfotoxina B	230
VI - DISCUSIÓN.....	231
6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	237
6.2 FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ETEV Y RECIDIVA	239

6.3. COMORBILIDAD Y RECIDIVA DE ETEV	239
6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS BIOMARCADORES.....	240
6.4.1. Definición y características básicas de las citocinas.....	240
6.4.2 Citocinas de tipo Th1 y Th2	240
6.4.3 Interleuquina 12B e Interleuquina 23A en la práctica clínica.....	241
VII - CONCLUSIONES.....	249
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	253
8.1. Limitaciones del estudio.....	255
8.2 Futuras líneas de investigación	255
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	257
X - ANEXOS.....	295

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema simplificado de la cascada clásica de la coagulación.....	41
Figura 2. Fases de la coagulación. Tomado de Pérez- Gómez F (6)	43
Figura 3. Sitios de acción de las cuatro vías antitrombóticas principales	44
Figura 4. Triada de Virchow	46
Figura 5. Total de altas hospitalarias en las que figura el diagnóstico de ETEV como diagnóstico principal o secundario y tendencia lineal. Modificado de Guijarro Merino et. al [30].....	57
Figura 6. Tasa de altas hospitalarias cuyo motivo de ingreso fue la ETEV y tendencia lineal. Tomado de Guijarro Merino et. al [30].....	58
Figura 7. Fisiopatología de la activación de la coagulación en la sepsis. Tomado de López-Reyes R. et al [131]	91
Figura 8. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con baja probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155]	106
Figura 9. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con moderada probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155].....	107
Figura 10. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con alta probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155]	108
Figura 11. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con probabilidad pretest no realizada. Modificado de Bates et. al[155].....	109
Figura 12. Algoritmo diagnóstico para el paciente estable hemodinámicamente con AngioTAC multidetector. Modificado de Uresandi et. al[55]	110
Figura 13. Algoritmo diagnóstico para el paciente estable hemodinámicamente con Gammagrafía ventilación-perfusión. Modificado de Uresandi et. al[55]	111
Figura 14. Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de EP. Modificado de Uresandi et. al[55]	112
Figura 15. Algoritmo para la estratificación de riesgo en pacientes con EP. Tomado de Maestre Peiró et. al[56]	117
Figura 16. Algoritmo diagnóstico y de manejo de TIH. Tomado de Cruz-González et.al [215].....	143
Figura 17. Nomograma de predicción de Viena. Tomado de Páramo et al.[263]	159

Figura 18. Esquema del proceso de laboratorio..... 187

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de la coagulación plasmática. Modificada de Reverter J.C(4) ...	40
Tabla 2. Mecanismos directos de trombosis inducida por inflamación (modificada de De Caterina et. al)[11].	48
Tabla 3. Factores de riesgo para ETEV [3][63].	64
Tabla 4. Riesgo de padecer un episodio de ETEV. Tomada de Sierra A.[33]	66
Tabla 5. Indicaciones para la realización de estudio de trombofilia	68
Tabla 6. Escala de Khorana (modelo predictivo) [89]	75
Tabla 7. Escala de Caprini modificada [94]	78
Tabla 8. Modelo predictivo de Wells (modificado 2003). Tomado de Wells et. al[144].	95
Tabla 9. Modelo predictivo de Wells para EP[146].	96
Tabla 10. Escala de Ginebra [151].	97
Tabla 11. Técnicas de determinación de DD. Test de laboratorio de uso habitual en España. Modificada de Uresandi et. al[55].	99
Tabla 12. Situaciones que incrementan los niveles de DD. Modificado de Soto M[159].	100
Tabla 13. Escala PESI. Modificada de Jiménez et. al [179].	114
Tabla 14. Escala de PESI simplificada. Modificada de Jiménez et al. [179].	114
Tabla 15. Criterios de Hestia. Modificada de Roy et.al[181].	115
Tabla 16. Heparinas de bajo peso molecular.	120
Tabla 17. Posología de HBPM en el tratamiento de la ETEV.	121
Tabla 18. Contraindicaciones de terapia fibrinolítica en pacientes con ETEV. Modificado de Kearon et. al[177].	128
Tabla 19. Escala OBRI. Tomado de Beyth et al[211].	136
Tabla 20. Escala HEMORR2HAGES.Tomado de Gage et al[212].	137
Tabla 21. Escala RIETE de riesgo de hemorragia. Adaptada de Ruíz-Giménez et al[208].	138
Tabla 22. Escala HAS-BLED. Adaptado de Pisters et al[213].	139
Tabla 23. Escala ATRIA. Adaptado de Fang et al[214].	139
Tabla 24. Factores de riesgo de sangrado con tratamiento anticoagulante. Adaptado de Kearon et al[177].	140
Tabla 25. Sistema de puntuación de las 4T. Adaptado de [216]	142
Tabla 26. Clasificación clínica de la insuficiencia venosa crónica (CEAP) [228]	147
Tabla 27. Escala de Villalta. Tomada de Wik et al [219].	148
Tabla 28. Escala DASH. Adaptado de Tosetto et.al.[261]	160

Tabla 29. Escala Men y HERDOO ² Adaptada de Rodger et al[262].....	160
Tabla 30. Riesgo relativo estimado para recurrencia de ETEV tras suspender la anticoagulación. Tomado de Calvo Romero [38].....	164
Tabla 31. Rutas celulares endoteliales y genes evaluados.....	186
Tabla 32. Características generales de los pacientes.....	194
Tabla 33. Distribución según la causa de ETEV.....	197
Tabla 34. Comorbilidades de los pacientes.....	198
Tabla 35. Factores de riesgo de ETEV en el total de los pacientes.....	198
Tabla 36. Enfermedades derivadas del evento principal de ETEV.....	199
Tabla 37. Fármaco utilizado como tratamiento durante el primer episodio de ETEV.....	200
Tabla 38. Características generales de los pacientes sin recidiva.....	200
Tabla 39. Características generales de los pacientes con recidiva.....	201
Tabla 40. Relación sexo/recurrencia de ETEV.....	201
Tabla 41. Presentación del primer episodio de ETEV en pacientes con recidiva.....	202
Tabla 42. Causa de recidiva del episodio de ETEV.....	202
Tabla 43. Relación trombofilia/recidiva.....	203
Tabla 44. Relación EII/recidiva.....	203
Tabla 45. Relación enfermedad reumatológica/recidiva.....	204
Tabla 46. Relación HTA/recidiva.....	204
Tabla 47. Relación DM/recidiva.....	205
Tabla 48. Relación DLP/recidiva.....	205
Tabla 49. Relación obesidad/recidiva.....	206
Tabla 50. Relación EPOC/recidiva.....	206
Tabla 51. Relación FA/recidiva.....	207
Tabla 52. Relación ICC/recidiva.....	207
Tabla 53. Relación Cardiopatía isquémica/recidiva.....	208
Tabla 54. Relación Arteriopatía periférica/recidiva.....	208
Tabla 55. Relación hepatopatía crónica/recidiva.....	209
Tabla 56. Relación ERC/recidiva.....	209
Tabla 57. Relación VIH/recidiva.....	210
Tabla 58. Relación tabaquismo/recidiva.....	210
Tabla 59. Relación ETEV familiar/recidiva.....	211
Tabla 60. Relación anticonceptivos orales/recidiva.....	211
Tabla 61. Relación cáncer/recidiva.....	212
Tabla 62. Relación trombo residual/recidiva.....	212
Tabla 63. Relación síndrome postrombótico/recidiva.....	213
Tabla 64. Relación hipertensión pulmonar tromboembólica crónica/recidiva....	213
Tabla 65. Relación tipo de tratamiento del primer episodio/recidiva.....	214

Tabla 66. Datos del Heat map.....	216
Tabla 67. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo total.....	219
Tabla 68. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo sin recidiva	220
Tabla 69. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo con recidiva	222
Tabla 70. Comparación de medias de los valores de marcadores en paciente con/sin recidiva.....	222
Tabla 71. Frecuencia de IL-12B.....	223
Tabla 72. Frecuencia de IL-23A	223
Tabla 73. Frecuencia de LTB	223
Tabla 74. IL-12 expresada según recidiva.....	224
Tabla 75. IL-23A expresada según recidiva.....	224
Tabla 76. LTB expresada según recidiva.....	224
Tabla 77. Comparación de IL-12B según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	225
Tabla 78. Comparación de IL-23A según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	226
Tabla 79. Comparación de LTB según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	227
Tabla 80. Distribución de la IL-12B según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	227
Tabla 81. Distribución de la IL-23A según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	228
Tabla 82. Distribución de la LTB según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	228
Tabla 83. Comparación de la IL-12B según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	229
Tabla 84. Comparación de la IL-23A según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	229
Tabla 85. Comparación de la LTB según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula.....	230

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1. Inclusión de los pacientes en el estudio	193
Gráfico 2. Distribución de los pacientes por sexos	194
Gráfico 3. Histograma de edad	195
Gráfico 4. Forma de presentación del primer episodio de ETEV	196
Gráfico 5. Antecedente de ETEV al momento del episodio	199
Gráfico 6. Representación gráfica del Heat map.....	218

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Informe del comité ético de investigación clínica	297
--	-----

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- ACCP:** *American College of Chest Physicians*
ACHO: Anticonceptivos hormonales orales
ACO: Anticoagulación oral
ACOD: anticoagulante oral de acción directa
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
AngioTAC: Angiotomografía computarizada
AL: Anticoagulante lúpico
ALT: Alanino amino transferasa
AST: Aspartato amino transferasa
AVK: Antagonistas de la vitamina K
AR: Artritis reumatoide
BNP: Propéptido natriurético cerebral
cDNA: Acido desoxirribonucleico complementario
ClCr: Aclaramiento de creatinina
CMBD: Conjunto mínimo básico de datos
Ct: treshold cycle
CU: Colitis ulcerosa
CVC: Catéter venoso central
Da: Daltons
DD: Dímero D
DLP: Dislipemia
E: Especificidad
EC: Enfermedad de Crohn
ECG: Electrocardiograma
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
ELISA: Enzyme-linked immunofluorescent assays
EP: Embolia de pulmón
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
TEV: Enfermedad tromboembólica venosa

FA: Fibrilación auricular
FNT: Factor de Necrosis Tumoral
FP4: antifactor plaquetario 4
FT: Factor tisular
FVW: Factor de von Willebrand
GP: Glicoproteína
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía
HNF: Heparina no fraccionada
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HTA: Hipertensión arterial
HTP: Hipertensión pulmonar
HR: Hazard Ratio
ICAM: Molécula de adhesión endotelial
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
IFN: Interferón
IL: Interleuquina
IMC: Índice de masa corporal
INR: International Normalized ratio
iv: Intravenoso
kg: kilogramo
LES: Lupus eritematoso sistémico
LTB: Linfotoxina Beta
MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocito
MIP-1 α : Proteína inflamatoria de macrófagos
MPM: Metaloproteasas de matriz
MTHFR: metilnetetrahidrofolato reductasa
NK: Natural killer
NT-ProBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal
PCR: Proteína C Reactiva
PNS: Polimorfismo de nucleótido simple
RCP: Reacción en cadena de la Polimerasa
PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

PGI₂: Prostaciclina

PTTa: Tiempo parcial de tromboplastina activado.

qRCP: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

RIETE: Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica

RM: Resonancia magnética

RNA: Ácido ribonucleico

RTL: Receptores *toll like*

RR: Riesgo relativo

r-TPA: Activador tisular del plasminógeno

S: Sensibilidad

SAF: Síndrome antifosfolípidos

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

sc: subcutáneo

SNS: Sistema Nacional de Salud

sPESI: Escala PESI simplificada

SNS: Sistema Nacional de Salud

SPT: Síndrome postrombótico

TAC: Tomografía axial computarizada

TAFI: Fibrinólisis activable por trombina

TAS: Tensión arterial sistólica

TENs: Trampas extracelulares de neutrófilos.

TFPI: Inhibidor de la vía extrínseca

TEVr: Tromboembolismo venoso recurrente

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

Th: T helper

TIH: Trombocitopenia inducida por heparina

TNF: Factor de necrosis tumoral

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

TVP: Trombosis venosa profunda

TVR: Trombosis venosa residual

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UI: Unidades internacionales

VCI: Vena cava inferior

VD: Ventrículo derecho

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

vo: vía oral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

I - INTRODUCCIÓN

I – INTRODUCCIÓN

1.1 FISIOPATOLOGIA DE LA COAGULACION

El sistema hemostático se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Entre los factores procoagulantes se incluye la adhesión/agregación plaquetaria y la formación del coágulo de fibrina. Los factores anticoagulantes comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis (1).

La hemostasia está regulada de forma tal que haya una adecuada fluidez intravascular, sin embargo, está preparada para coagular de forma precoz, evitar la exanguinación y salvaguardar la supervivencia. Una vez cohibido el sangrado de forma satisfactoria, el sistema hemostático remodela el vaso lesionado para que restaure el flujo normal.

1.1.1 Factores de la coagulación

Los factores de la coagulación pueden ser clasificados en 3 grandes grupos:

- **Activos**

Los factores II, VII, IX, X, XI y XII y la precalicreína que muestran una potente actividad procoagulante tras ser activados.

- **Dependientes de la vitamina K**

Los factores II, VII, IX y X así como las proteínas C y S (reguladoras), son dependientes de la vitamina K para expresar su potencial procoagulante y anticoagulante de forma respectiva.

- **Cofactores**

El factor V y el factor VIII son cofactores del proceso de la coagulación. El factor VIII activado, favorece la acción del factor IX activado sobre el factor X. El factor

V activado, facilita la acción del factor X activado sobre la protrombina, por medio del complejo protrombinasa.

1.1.2 Fases de la hemostasia fisiológica

El proceso de hemostasia fisiológica se compone de 4 fases: a) vasoconstricción de la zona afectada; b) formación de un agregado plaquetario sobre la zona de lesión; c) formación y estabilización de la fibrina, d) fibrinólisis.

1.1.2.1 Vasoconstricción

Tras una lesión a nivel vascular se produce un proceso de vasoconstricción refleja que se modula por mediadores de las plaquetas y de las células endoteliales, las cuales se adhieren a la zona afectada(2). Esto hace que disminuya la hemorragia y favorece el inicio de la formación de un coágulo.

1.1.2.2 Formación del trombo plaquetario

Las plaquetas conforman el trombo plaquetario y se involucran en la coagulación como el sustrato más importante sobre el que se forma la fibrina(3). Al entrar en contacto con el subendotelio actúan mediante la contracción del mismo dependiente del calcio. Además, intervienen elementos de la pared vascular propiamente y proteínas plasmáticas. De esta forma se distinguen dos procesos:

- Adhesión plaquetaria

Las plaquetas se adhieren al subendotelio mediante la unión de las glucoproteínas (GP) (Ib-V-IX, Ia-IIa, VI) de la membrana de las plaquetas(4). La GP Ib-IX se une al factor de von Willebrand, la cual es una proteína multimérica que se encuentra en el plasma y en la matriz extracelular del subendotelio vascular. El factor de von Willebrand (FVW) funciona como un adhesivo molecular primario con la suficiente potencia para soportar las fuerzas de cizallamiento que actúan para desprender la adhesión plaquetaria con el flujo sanguíneo(2). Así mismo, las GP Ia-IIa y VI entran en contacto con el colágeno subendotelial.

La adhesión de las plaquetas determina la activación y agregación de los trombocitos. Este proceso es intensificado y ampliado por mediadores humorales plasmáticos, mediadores liberadores de plaquetas activadas así como por los constituyentes de la matriz extracelular de la pared vascular que han sido puestas en contacto con las plaquetas adherentes(2).

- **Agregación plaquetaria**

Para que se lleve a cabo la formación de los agregados sobre las plaquetas fijadas al subendotelio se requiere de la glicoproteína IIb/IIIa que se une al fibrinógeno en presencia de calcio extracelular para formar puentes interplaquetarios(4). El complejo de GP IIb/IIIa, es el receptor más abundante en la superficie de las plaquetas.

La activación de las plaquetas transforma el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa normalmente inactivo, en una estructura activa por medio de la cual se permite la unión al fibrinógeno y al FVW(2). Una vez que las plaquetas han sido activadas liberan su contenido (gránulos α y δ) y estimulan aún más la agregación e inhiben la acción de los factores anticoagulantes. Durante el proceso de agregación hay reclutamiento de más plaquetas desde el flujo sanguíneo hasta la zona de lesión vascular, formando de esta forma el trombo plaquetario o trombo blanco oclusivo (1).

1.1.2.3 Formación del coagulo de fibrina

El proceso de coagulación plasmática pretende formar el coágulo de fibrina a través de la transformación del fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina. Esta última se genera por la activación de forma secuencial de los llamados factores de la coagulación que son proteínas plasmáticas (4) (Tabla 1).

Factor	Otra denominación
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor V	Proacelerina
Factor VII	Proconvertina
Factor VIII	Factor antihemofílico A
Factor Von Willebrand	-
Factor IX	Factor Christmas
Factor X	Factor Stuart
Factor XI	Antecedente tromboplastínico
Factor XII	Factor Hageman
Precalicroína	Factor Fletcher
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina

Tabla 1. Factores de la coagulación plasmática. Modificada de Reverter J.C(4)

La coagulación se activa a través de una serie de reacciones en la que un factor (proenzima inactiva) se convierte en la forma activa del factor (forma activa del factor). Esta forma activa, a su vez, activa otro factor en un mecanismo de cascada. Las secuencias de activación de estas proteínas se han denominado vías de la coagulación(2).

Se han descrito dos vías para la coagulación (Cascada de MacFarlane) (Figura 1). La llamada vía extrínseca, la cual se ha denominado así al suponer que era activada a través de un factor externo al plasma (factor tisular- FT). La vía intrínseca precisa un factor activador presente en el plasma que se correlacione con la plaqueta activada (5). Ambas vías de la coagulación confluyen en la activación del factor X. A partir de allí se continúan como una vía común que finaliza con la formación de la trombina (Figura 1).

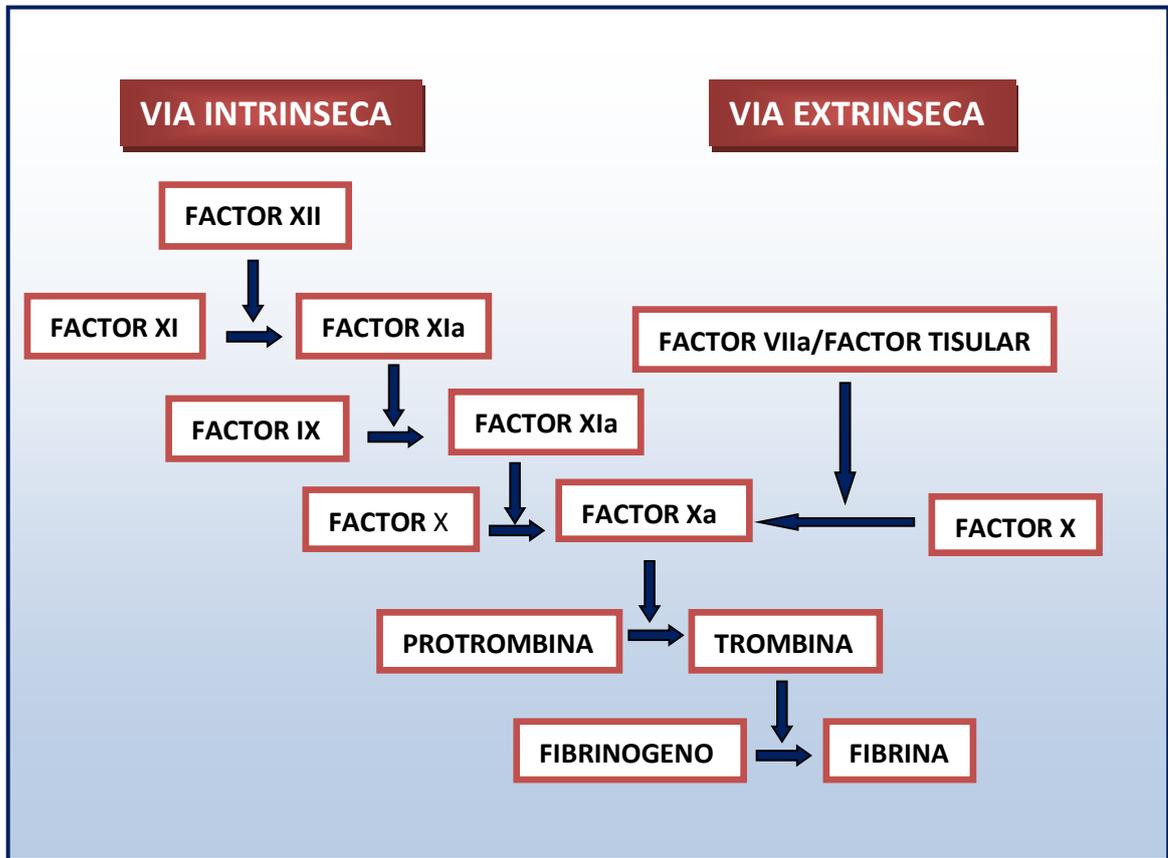


Figura 1. Esquema simplificado de la cascada clásica de la coagulación.

Actualmente se ha presentado un cambio conceptual en la disposición de la secuencias mencionadas, pues ya no se consideran dos vías de activación de la vía común, sino parte de un mismo proceso escalonado (5). De esta forma, el complejo formado por el FT y el factor VII participa en la activación del factor IX. De esta forma las vías están unidas casi desde el inicio del proceso (6). El proceso completo precisa 3 fases consecutivas (Figura 2):

- **Inicial**

El FT, GP transmembranal, normalmente no se encuentra en la circulación y el endotelio sano. Está presente de forma abundante en células perivasculares (fibroblastos, monocitos) y en el endotelio lesionado. Este factor se considera el desencadenante de la coagulación cuando está presente en el plasma debido a una lesión vascular y se desempeña como cofactor de la acción del factor VIIa (5). Esta unión provoca la activación del factor X, aunque también el IX y más factor VII circulante.

La fase inicial produce una activación rápida de la vía extrínseca y de la vía común la cual genera pequeñas cantidades de trombina. El factor IX y la trombina generadas, tienen la capacidad de difundirse en el plasma y de esta forma alcanzar la superficie plaquetaria para desencadenar la fase de amplificación.

- **Amplificación**

Las pequeñas cantidades de trombina formadas en la fase inicial desencadena la activación plaquetaria. Dicha activación sucede principalmente en las plaquetas que ya se encuentran adheridas a la matriz de colágeno que ha sido expuesta. La superficie plaquetaria activada por la trombina adhiere y activa el factor IX y su cofactor, el factor VIII. Todos en conjunto, activan el factor X y éste ayudado por su cofactor, el factor V (liberado de los gránulos α de las plaquetas) genera más trombina. El ciclo se repite de manera autosostenida.

- **Propagación**

Las grandes cantidades de trombina generadas son responsables de la transformación final del fibrinógeno a fibrina. La activación plaquetaria induce la síntesis y secreción de sustancias que estimulan la agregación de otras plaquetas (tromboxano A₂ y adenosin-difosfato). La síntesis de mediadores intracelulares derivados, junto con el calcio, producen un cambio conformacional en el receptor de GP IIb/IIIa, estimulando la unión de plaquetas a los polímeros de fibrina y la agregación plaquetaria. Algunas sustancias plasmáticas protegen el coágulo y evitan que se desencadene la fibrinólisis.

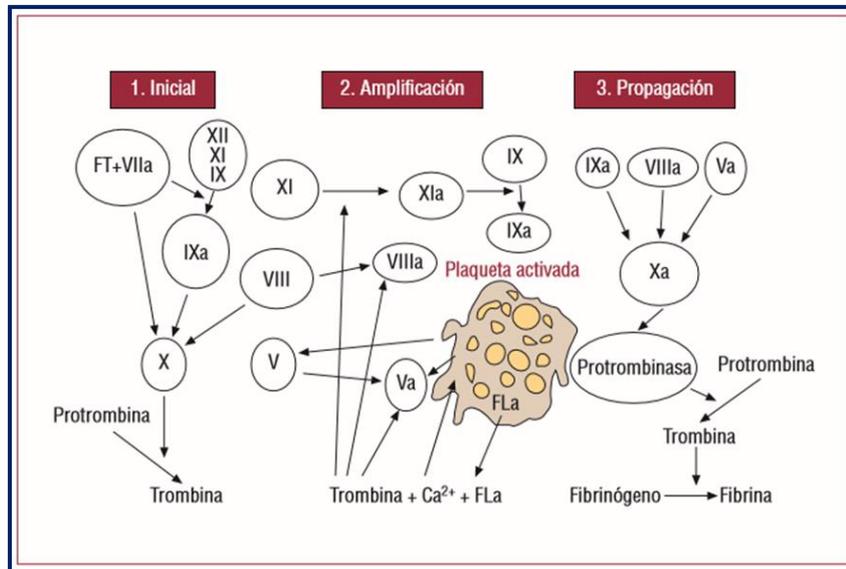


Figura 2. Fases de la coagulación. Tomado de Pérez- Gómez F (6)
a: activado; Ca²⁺: calcio; FLA: Fosfolípidos ácidos; FT: factor tisular. Los números romanos representan los factores de la coagulación.

1.1.2.4 Fibrinólisis

Los mecanismos de inhibición consiguen evitar el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación siendo limitada a la región vascular afectada (Figura 3).

Se produce fundamentalmente por la plasmina, una serinproteasa formada a partir del plasminógeno(4).

Uno de los mecanismos principales, el inhibidor de la vía extrínseca (TFPI), bloquea la fase inicial a través del inhibidor del FT (producido por el endotelio sano), el cual bloquea la unión entre factor VIIa y FT.

La antitrombina, como otro de los mecanismos inhibitorios, inhibe todos los factores de la coagulación con acción cofactor (IX, X, XI, XII, trombina) (5).

La trombomodulina (producto del endotelio sano), al unirse con la trombina, activa la proteína C que a su vez asociada a su cofactor (proteína S), inhibe los factores V y VIII(2). Así mismo, la agregación plaquetaria también es constantemente inhibida por productos del endotelio sano como el óxido nítrico y la prostaciclina.

La fibrinólisis mediada por la plasmina es la responsable de la remoción de los coágulos ya formados. La presencia de trombina y una oclusión vascular inducen el endotelio a producir el activador tisular de la plasmina(2). Cuando la plasmina actúa sobre fibrina estabilizada por el factor XIII se produce un neoantígeno conocido como dímero D (DD).

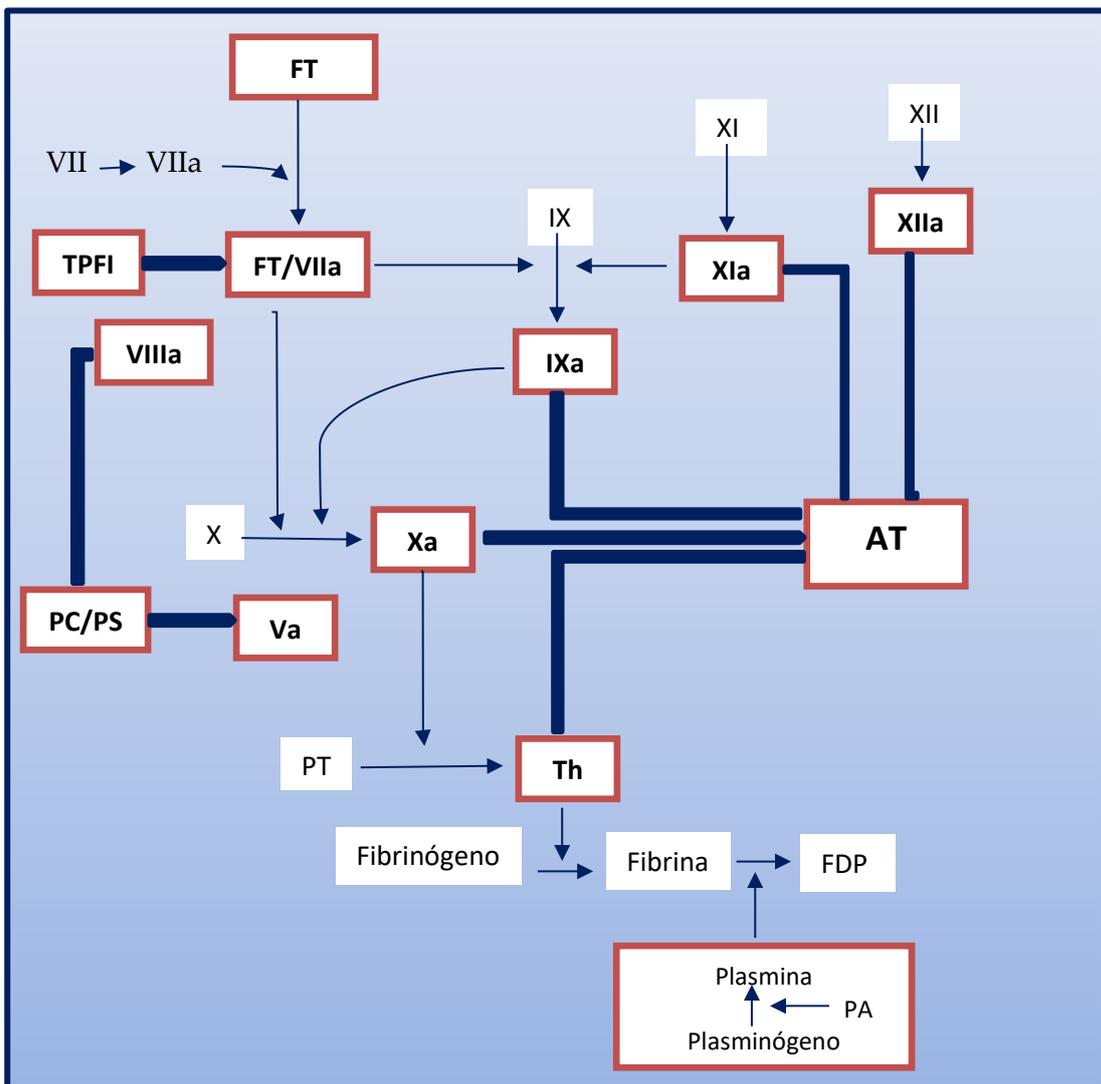


Figura 3. Sitios de acción de las cuatro vías antitrombóticas principales

. Tomado de [2] FT: Factor tisular, **TPFI:** Inhibidor de la vía del factor tisular, **PC:** proteína C, **PS:** proteína S, **AT:** Antitrombina, **Th:** trombina, **FDP:** productos de degradación de la fibrina, **PA:** activador del plasminógeno, **PT:** protrombina.

1.2 FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS

La formación de un trombo es la respuesta patológica de la activación del mecanismo hemostático normal.

Se reconocen 4 estadios en el desarrollo de la trombosis venosa [3]:

- Estasis en el sistema valvular. Cuando sucede se produce depósito de hematíes, plaquetas y leucocitos, así como la generación local de trombina.
- La trombina, induce a la agregación de plaquetas y a la formación de fibrina teniendo como resultado la aparición de un agregado primario de plaquetas y fibrina.
- La propagación, que se produce una vez se realiza un depósito sucesivo de capas de plaquetas y fibrina sobre el agregado primario.
- El crecimiento suficiente del agregado primario conduce a un bloqueo del flujo venoso, por oclusión de la luz y extensión retrógrada del trombo.

1.2.1 Tríada de Virchow

La principal teoría que delimita la patogénesis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), llamada tríada de Virchow, propone que la ETE ocurre como resultado de alteraciones en el flujo sanguíneo, lesión del endotelio vascular y alteraciones en los constituyentes de la sangre (estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos) [7][8] (Figura 4). Esta teoría propuesta en 1856, por Rudolph Virchow, continúa aún vigente, y se acepta, de forma generalizada [3]. En el último siglo, el reconocimiento de todos los factores de riesgo para ETE, reflejan este proceso fisiopatológico subyacente.

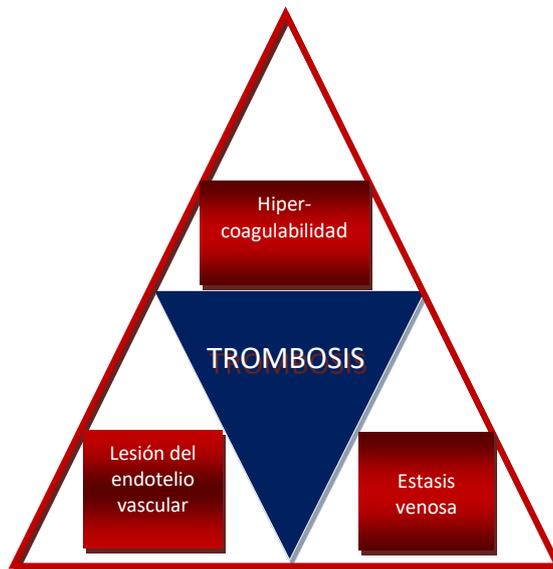


Figura 4. Triada de Virchow

- **Flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo condiciona el tamaño, la localización y la estructura del trombo. Los hematíes tienden a ocupar la porción central de la luz vascular desplazando a las plaquetas hacia la periferia. En las zonas donde se producen turbulencias aparecen agregados plaquetarios en la parte exterior del flujo. De forma simultánea, se acumulan en esas regiones factores de coagulación activados y mediadores de la activación de la agregación plaquetaria. Todo esto facilita la formación y crecimiento del trombo [3].

En las zonas de flujo rápido se diluyen pronto los factores activados de la coagulación. Esta característica hace que sea más difícil que en dichas zonas se produzca un trombo oclusivo. Esta es la razón por la que la estasis constituye el principal factor predisponente de la trombosis.

La mayoría de los trombos se desarrollan en venas varicosas, en las que hay estasis venosa.

- **Pared vascular**

El endotelio normal actúa como una barrera natural que previene la formación de trombos en la pared vascular y evita que los componentes sanguíneos interactúen con las estructuras subendoteliales.

Existen en el endotelio mecanismos capaces de evitar y /o disminuir la formación y crecimiento del trombo. El heparán sulfato (cataliza la inhibición de la trombina y factor Xa por antitrombina) y la trombomodulina (unida a la trombina aumenta la capacidad de esta de activar la proteína C, la que activada impide la formación de trombina). Estos tienen gran importancia como moduladores de la actividad de la trombina [3]. Por otra parte, el endotelio libera activador tisular del plasminógeno (t-PA) que provoca la activación de la fibrinólisis. Así mismo, sintetiza prostaciclina (PGI₂) que inhibe la agregación plaquetaria, ácido 13-hidroxioctadecadienoico que inhibe la adherencia plaquetaria y óxido nítrico, que es capaz de inhibir la adherencia y la agregación.

- **Constituyentes sanguíneos**

Aunque no está claro el papel de las anomalías del sistema hemostático en la fisiopatología de la trombosis, hay diversas alteraciones que conducen a la activación plaquetaria, a la activación de la coagulación o a la inhibición de la fibrinólisis como puede ser la elevación de diversos factores de la coagulación, la disminución de inhibidores y las alteraciones de la fibrinólisis.

1.2.2 Inflamación

El término inflamación se define como una respuesta biológica compleja de los tejidos corporales ante estímulos nocivos como daño celular, irritantes o patógenos. Se considera como una respuesta protectora que involucra el sistema inmune adaptivo e innato, varias líneas celulares, vasos sanguíneos y una amplia cantidad de mediadores moleculares.

Aunque la triada de Virchow ha contribuido enormemente al entendimiento de la ETEV, una creciente evidencia sugiere un rol importante de la inflamación en la fisiopatología de la ETEV. Estudios han confirmado un incremento en la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con ETEV[9].

La inflamación afecta el sistema hemostático llevando a un estado procoagulante por afectación de todos los componentes celulares y humorales de la hemostasis, incluyendo células endoteliales vasculares, plaquetas, cascada plasmática de la coagulación, vía fisiológica de la anticoagulación y actividad fibrinolítica[10]. Así mismo, muchos elementos del sistema hemostático, tales como plaquetas, trombina, factor Xa, FT, factor VIIIa, fibrinógeno y fibrina pueden aumentar en la inflamación (tabla 2). La activación de la trombina no solo promueve la generación de fibrina sino que promueve la producción de mediadores proinflamatorios, tales como citoquinas, quemoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión[11].

Disfunción y activación de células endoteliales
Activación plaquetaria
Modulación de la coagulación plasmática
Funciones procoagulantes aumentadas (FT media la activación de la coagulación)
Reducción de los anticoagulantes endógenos (antitrombina, TPFI, PCR)
Inhibición de la actividad fibrinolítica
Hiperfibrinogenemia

Tabla 2. Mecanismos directos de trombosis inducida por inflamación (modificada de De Caterina et. al)[11].

Estudios realizados en la década de los años 70 utilizando leucocitos marcados muestran que hay un acúmulo de leucocitos en los trombos venosos. Así mismo, los niveles en plasma de Proteína C Reactiva (PCR), como reactante de fase aguda y marcador inflamatorio, están aumentados en los pacientes con ETEV (9) Clínicamente, es aparente que los pacientes manifiestan signos cardinales de inflamación (calor, eritema, dolor y edema).

Las células endoteliales vasculares proveen una superficie antitrombótica que, en condiciones normales, previene la activación inapropiada de la hemostasia a través del balance de moléculas pro y antiinflamatorias, pro y anticoagulantes y pro y antifibrinolíticas. La inflamación lleva a un desbalance que favorece los componentes procoagulantes y antifibrinolíticos incluyendo el FVW, tromboxano A₂, inhibidor del activador de plasminógeno y moléculas de adhesión celular, todo ello generando un estado protrombótico[11]. La activación endotelial inmediata (en

minutos) es inducida por estímulos como la histamina y el factor activador de plaquetas. Las citoquinas proinflamatorias, como son la IL-1 β y el FNT- α , inducen una activación endotelial lenta (en horas) involucrando la activación transcripcional de moléculas de adhesión y quimioatrayentes. La activación de células endoteliales, plaquetas y leucocitos con la formación subsecuente de micropartículas pueden desencadenar el sistema de la coagulación a través de la inducción del factor tisular [12].

A diferencia de otros mecanismos traumáticos de trombosis que involucra la transección vascular y la consecuente exposición de colágeno subendotelial y otros factores procoagulantes de la matriz extracelular la inflamación de la pared vascular puede iniciar trombosis en una pared venosa intacta.

Las plaquetas no solo participan en la actividad hemostática primaria, sino que también contribuyen a la trombosis en el estado inflamatorio. Las plaquetas activadas expresan en su superficie o secretan sustancias procoagulantes y proinflamatorias tales como moléculas de adhesión, factores de crecimiento, citoquinas e inhibidor de la fibrinólisis lo que permite el ensamblaje de los factores de la coagulación.

El fibrinógeno también participa en la respuesta inflamatoria, siendo sintetizado por el hígado como un reactante de fase aguda. La hiperfibrinogenemia no solo es útil como un biomarcador de riesgo trombótico, sino que además contribuye en la trombosis arterial y venosa. Una elevada concentración de fibrinógeno se relaciona de forma importante con el incremento en el riesgo de ETEV, directamente proporcional al nivel de este.

Grados moderados o graves de inflamación (infiltrado inflamatorio en todo el trombo, la mayoría compuesto de linfocitos con alguna mezcla de otros componentes incluyendo células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos), son encontrados en aproximadamente el 15% de las muestras de trombos obtenidas por tromboendarterectomía pulmonar y los genes de inmunidad/inflamación constituyen casi el 10% de aquellos genes cuyas expresiones se alteran sustancialmente bajo la influencia de ETEV [13].

Las citoquinas, moléculas de adhesión y metaloproteasas de matriz son algunos de los componentes básicos involucrados en la inflamación. Varios componentes del sistema inmune (citoquinas, quemoquinas y varios subtipos de leucocitos) están involucrados en el proceso inflamatorio subyacente de ETEV[14]. Así

mismo, ha sido recientemente descrito que los mediadores inflamatorios tales como polifosfatos, bradiquinina y otros, pueden activar directamente el sistema de contacto (la asociación entre el polifosfato y factor XII es particularmente notable) y desencadenar la vía extrínseca de la coagulación [12]. El polifosfato está presente en los gránulos densos de las plaquetas humanas siendo liberado tras la activación plaquetaria, colaborando con la coagulación por incremento de la activación del factor V, disminuyendo la actividad TPF1 y retrasando la lisis del coágulo por activación del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

1.2.2.1 *Citoquinas proinflamatorias*

Las citoquinas son clasificadas habitualmente en citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17, interferón, FNT), antiinflamatorias (IL-10, IL-12) y adaptativas. Las citoquinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) α , Interleuquina (IL) 6 e IL-8 juegan un rol importante en la ETEV promoviendo un estado procoagulante primario por inducción de la expresión de FT[15] y han sido detectadas en niveles aumentados en modelos animales en la ETEV aguda. La elevación de la PCR, Interleuquina (IL) 6, IL-8, y Factor de Necrosis Tumoral (FNT) α durante una respuesta a inflamación sistémica han sido asociadas con un incremento del riesgo de ETEV [16] aunque sin valor diagnóstico claro. Este tipo de citoquinas se han visto considerablemente elevadas en pacientes con Trombosis Venosa Residual (TVR)[17].

La familia de IL-1 son mediadores inflamatorios tempranos. Los polimorfismos de nucleótido simple (PNS) en IL-1 α e IL-1 β han mostrado estar asociados con la reducción del riesgo de ETEV[18].

La IL-6 ha demostrado jugar un papel crítico en la trombosis relacionada con la inflamación junto con el FNT α y la IL-8, como predictores de un riesgo potente de ETEV[15]. La IL-6 también puede ser usado para la evaluación de estados protrombóticos, supervivencia y recuperación de pacientes después de la ETEV. Los pacientes con altos niveles de IL-6 es probable que tengan niveles más altos de fibrinógeno y menor supervivencia, en consecuencia, los niveles aumentados de IL-6 pueden predecir de forma independiente la tasa de recurrencia de ETEV y el riesgo de complicaciones como el Síndrome Postrombótico (SPT), la

Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC) e infecciones durante el seguimiento[14].

En babuinos, la TVP puede ser inducida por la administración de anticuerpos a proteína C, FNT, estasis venosa e injuria por catéter venoso, lo cual resulta en la elevación de los niveles de citoquinas proinflamatorias, más aún, los niveles séricos de estas resultan elevadas en pacientes con ETEV aún después de administrar la terapia anticoagulante estándar[19].

1.2.2.2 *Quemoquinas*

Modelos animales han demostrado un incremento en la expresión de genes de quemoquinas como el CXC (CINC2, IP-10) y C-C (MCP-1, MIP1 α , MIP1 β), asociando su expresión con la EP y la severidad de la hipertensión pulmonar, sugiriendo que las quemoquinas tienen un rol importante tanto en la patogénesis como en la progresión de la ETEV[14].

1.2.2.3 *Leucocitos*

Los leucocitos tienen un rol importante en la formación del trombo debido a sus propiedades adhesivas pueden mantener el trombo formado unido a la pared del vaso. Estudios han mostrado que los niveles de leucocitos se encuentran elevados hasta 2 años después de completar un tratamiento anticoagulante estándar para ETEV aguda [20].

- **Linfocitos**

Modelos murinos de ETEV han mostrado un incremento en el número de linfocitos, 6 horas después del episodio de EP y un descenso a los 2 días. Así mismo, estudios postmortem consideran a los linfocitos como uno de los componentes inflamatorios más importantes en pacientes con EP[14]

- **Neutrófilos**

Estudios experimentales sugieren que los neutrófilos están activamente involucrados en la resolución de la trombosis, incluso, la resolución del trombo y la infiltración de neutrófilos suceden de manera simultánea[21].

Las propiedades adhesivas de los neutrófilos se encuentran elevadas en pacientes con trombosis residual y altos niveles de DD, uno a 6 años después de la ETEV comparada con pacientes sin trombosis residual y niveles normales de dímero D o pacientes controles sin ETEV[14]

1.2.2.4 Trampas extracelulares de neutrófilos

Las trampas extracelulares de neutrófilos (TENs) son estructuras de cromatina intacta con proteínas antimicrobianas y se producen en respuesta a la infección, permitiendo atrapar y destruir microorganismos invasivos. La formación y los depósitos de fibrina han mostrado ser estimulante de las TENs. Estas a su vez causan adhesión plaquetaria estimulando la coagulación y la formación de trombos y su estabilidad, lo cual ha sido demostrado en abundantes en modelos animales de TVP[22]. Cuando las TENs se forma en la superficie íntima de las venas o las arterias, pueden amplificar o extender la trombosis localmente. Estos hallazgos proveen un nuevo enlace entre la inmunidad innata y la trombosis.

1.2.2.5 Marcadores plasmáticos de inflamación

La PCR promueve un estado protrombótico a través de la inducción de la síntesis de factor tisular, llevando a la activación de la vía extrínseca de la coagulación. La evidencia muestra que el incremento de los niveles de PCR se encuentran elevados durante la fase aguda y subaguda de la ETEV y tiende a disminuir de forma significativa en la fase crónica. Aun así, los niveles de PCR son significativamente más altos en pacientes con ETEV aún meses o años más tarde que en pacientes sin ETEV, debido a lo cual este marcador inflamatorio es conocido como un factor predictor independiente de riesgo de ETEV[23].

La PCR y la mieloperoxidasa son marcadores inflamatorios aplicables para el diagnóstico de ETEV, aunque es claro que el DD ha mostrado ser el mejor marcador diagnóstico debido a su sensibilidad.

En estudios realizados por Jezovnik et al, han demostrado que pacientes con TVP idiopática tiene un incremento de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, IL-8, FNT- α) tanto en el momento agudo como a largo plazo (5 años), favoreciendo la

hipótesis de que la inflamación es una causa y no simplemente una consecuencia de la ETEV y que como tal podría estar involucrada en la formación del trombo y en la patogénesis de la ETEV [9][16].

1.2.2.6 *Moléculas de adhesión*

La familia de las moléculas de adhesión incluye las selectinas (L-selectina, E-selectina E, P-selectina) e inmunoglobulinas (moléculas de adhesión vascular celular como VCAM, ICAM), son importantes mediadores de la adhesión entre leucocitos, plaquetas y células endoteliales.

Las moléculas de adhesión son cruciales en el desarrollo de la ETEV, especialmente la P-selectina parece importante para iniciar la acumulación de leucocitos y la adhesión al endotelio para la posterior acumulación de plaquetas. Los pacientes con ETEV, específicamente los hombres y en estos, aquellos con ETEVr, han mostrado altas concentraciones de moléculas de adhesión de células vasculares hasta 7 meses después del diagnóstico y después de completar el tratamiento de anticoagulación habitual[24]. Niveles elevados de P-selectina pueden representar un estado de hipercoagulabilidad aunque aún no resulta claro si dichos niveles son causa o consecuencia de la ETEV, aunque está demostrado que niveles elevados de IL-6 y P-selectina en la fase crónica de la ETEV marcan un peor pronóstico[25]

La ETEV acompaña la sobreexpresión de moléculas de adhesión (CD62P, CD11b) en las plaquetas y leucocitos. Como resultado de esto, la formación de complejos leucocito-plaqueta ha mostrado estar significativamente aumentada en ETEV y directamente asociado con la expresión de leucocitos CD11b[26].

1.2.2.7 *Metaloproteasas de matriz*

Las metaloproteasas de matriz (MPM) son una parte importante de la respuesta inflamatoria a través de la regulación de mediadores inflamatorios, así como en el mantenimiento de la función y la integridad de las barreras físicas. Modelos animales han sugerido que las MPM son importantes efectores durante la resolución de la ETEV además de reducir la fibrosis de la pared de los vasos[27].

Análisis sobre biomarcadores inflamatorios han demostrado altos niveles de MPM y citoquinas en la fase aguda de una TVP. Así mismo, en pacientes con SPT se han visto niveles elevados de MPM-1 y MPM-8 [25].

1.3 ANATOMIA

1.3.1 Sistema venoso profundo

Las venas son conductos membranosos dilatables, que dirigen la sangre desde los capilares hasta las aurículas. Están compuestas por la capa íntima, cap media y capa adventicia, al igual que las arterias, pero difieren en su espesor. La capa íntima de las venas es más delgada que la de las arterias; la capa media además de ser más delgada comparada con las arterias, tiene además poco músculo liso y fibras elásticas. La capa externa es la más gruesa y se forma por fibras elásticas y colágeno.

Se dividen en profundas o superficiales. Las venas profundas acompañan a las arterias y son generalmente 2 por arteria. Las venas superficiales no tienen relación con el trayecto de las arterias. Se comunican por numerosas anastomosis con las venas profundas, en las cuales se vierten sus troncos colectores. Las anastomosis longitudinales son frecuentes y la rama anastomótica que se extiende entre dos puntos distante de una vena se designa con el nombre de conducto colateral. Las anastomosis a veces son muy numerosas en una región determinada y forman una red o plexo venoso.

Los vasos venosos presentan en su superficie interna repliegues membranosos delgados y de forma semilunar, dispuestos por pares, llamados válvulas. Las válvulas tienen generalmente dos valvas. Cada valva presenta un borde adherente a la pared venosa, un borde libre, una cara parietal orientada hacia el corazón y una cara axial convexa. Su número tiene una relación inversamente proporcional con la disminución del calibre del vaso y su función es contrarrestar la acción de la gravedad, desfavorable para la circulación de las venas que poseen un trayecto ascendente. Las venas de la cabeza y el cuello, así como de las venas pulmonares y de las del sistema porta no poseen válvulas. Las válvulas son de dos clases: las parietales, que se sitúan en diferentes puntos del trayecto de las venas y los ostiales, que se hallan en la desembocadura de las venas colaterales.

En las extremidades superiores la fuerza de gravedad es la que impulsa la sangre. La sangre de las extremidades inferiores tiene que vencer la gravedad para retornar al corazón y lo hace a través de la contracción muscular, el resto del impulso del latido cardíaco y el efecto aspirativo del pulmón. Todas estas fuerzas actúan ayudadas por el sistema valvular.

Habitualmente no se observan venas varicosas en las extremidades superiores, ya que la gravedad por sí misma impulsa la sangre hacia abajo. Sin embargo, en las extremidades inferiores cuando alguno de los mecanismos mencionados se encuentra alterado conduce a la insuficiencia venosa y a la aparición de varices, edemas. Esto asociado a la intervención de otros factores conduce a la aparición de las trombosis venosas.

En la mayoría de los casos, la trombosis venosa profunda (TVP) tienen su origen en el sistema venoso de los miembros inferiores y suelen ser asintomáticas, apareciendo los síntomas cuando se afecta la circulación proximal [28]. También existe evidencia de que, en ausencia de un tratamiento adecuado, entre un tercio y un cuarto de los episodios de trombosis distales progresa y termina afectando a la circulación proximal, lo que aumenta el riesgo de Embolia de pulmón (EP).

1.3.2 Sistema vascular pulmonar

El pulmón tiene dos tipos de circulación. La circulación de bajo flujo y alta presión y la circulación de alto flujo y baja presión. La circulación de alta presión y bajo flujo, es la que provee la sangre oxigenada arterial sistémica a la tráquea, al árbol bronquial, a los tejidos de sostén del pulmón y a las capas adventicias de las arterias y venas pulmonares [29].

Después de que la sangre arterial ha pasado a través de los tejidos de soporte es drenada hacia las venas pulmonares y conducida a la aurícula izquierda. La circulación de alto flujo y baja presión, suministra la sangre venosa que proviene de todo el organismo a los capilares alveolares en los que se añade el oxígeno y se elimina el dióxido de carbono. Las arterias pulmonares derecha e izquierda se originan en el tronco pulmonar y llevan la sangre no oxigenada a los pulmones desde el ventrículo derecho del corazón [29].

El árbol arterial pulmonar está provisto de una importante distensibilidad que permite el ajuste de las arterias pulmonares al volumen sistólico del ventrículo derecho. Esto es debido a que las arterias pulmonares y las arteriolas tienen un mayor diámetro que sus correspondientes arterias sistémicas, que las ramas de las arterias pulmonares son cortas y que los vasos arteriales son delgados y distensibles. Las venas pulmonares llevan la sangre oxigenada desde los pulmones de vuelta al corazón. Estas venas parten del hilio pulmonar y drenan en la aurícula izquierda para que tras pasar al ventrículo izquierdo, la sangre oxigenada se distribuya por todo el organismo[29].

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce el número exacto de personas afectadas por la ETEV. Probablemente, la incidencia de esta entidad está subestimada. La dificultad deriva de las características propias de la enfermedad, con un diagnóstico complejo, con frecuencia asintomática, que precisa un alto grado de sospecha y medios diagnósticos especializados.

Hay gran variabilidad en los resultados de los estudios sobre ETEV, dependiendo del área geográfica como del tipo de estudio. Como consecuencia de esto y de las diferentes metodologías utilizadas se han obtenido en los distintos países tasas muy diversas, lo que hacen que sean difícilmente comparables [30]. La mayoría de los estudios no incluyen datos de autopsias y, en ellos, se observa que la incidencia de la TVP es aproximadamente el doble que la de EP. Sin embargo, estudios basados en autopsias revelan lo contrario, una mayor proporción de casos de EP que de TVP [31].

La incidencia anual de la ETEV es de 1-2 casos por 1000 personas año [32], lo que supone alrededor un millón de casos/año en Europa [33], cifra que incrementa exponencialmente con la edad tanto para la TVP como para la EP. La incidencia de TVP es aproximadamente de 1% en Estados Unidos (EE. UU.) y constituye la tercera causa más frecuentes de enfermedad cardiovascular, tras la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular (9).

El incremento de las tasas de incidencia con la edad ha sido bien documentado y aunque los estudios sobre la etnia y la incidencia de ETEV son

controvertidos, parece ser menor en poblaciones asiáticas [30]. Se ha documentado incidencia de 104-183 casos por 100.000 personas año en pacientes caucásicos[34].

En España, no existen estudios epidemiológicos y las estimaciones se han basado en la extrapolación de datos obtenidos en otros países [30]. El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), recoge los diagnósticos codificados en todas las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud (SNS) y se ha empleado en numerosos estudios para conocer la epidemiología de la ETEV en nuestro país a pesar de sus limitaciones y sesgos. Como inconveniente destaca que no se recogen los pacientes tratados en consultas externas, atención primaria y en los servicios de urgencias. La calidad de esta información depende tanto de la calidad de los informes, como de la calidad de los servicios de codificación.

La tasa de ETEV diagnosticada anualmente con respecto al total de altas del SNS, varió entre el 0,69% en 1999 hasta el 0,89% en 2005. En 2003, la tasa anual de altas con diagnóstico de ETEV fue de 76,3 por 100.000 habitantes/año. Si se extrapola esta tasa de diagnósticos al total de las altas ocurridas en España, tanto en hospitales públicos como en privados y además se tiene en cuenta el porcentaje de pacientes atendidos en los hospitales, pero no ingresados, la tasa de ETEV en España en 2005, sería de 103 casos por 100.000 habitantes.

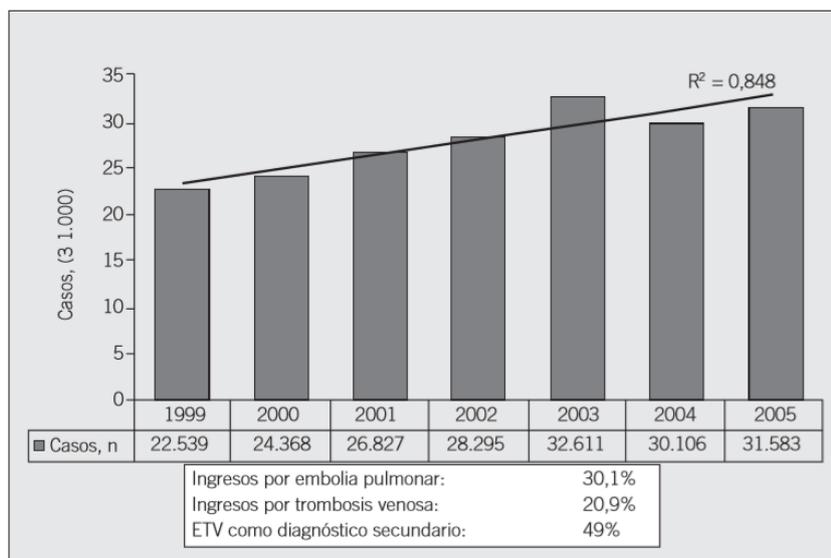


Figura 5. Total de altas hospitalarias en las que figura el diagnóstico de ETEV como diagnóstico principal o secundario y tendencia lineal. Modificado de Guijarro Merino et. al [30].

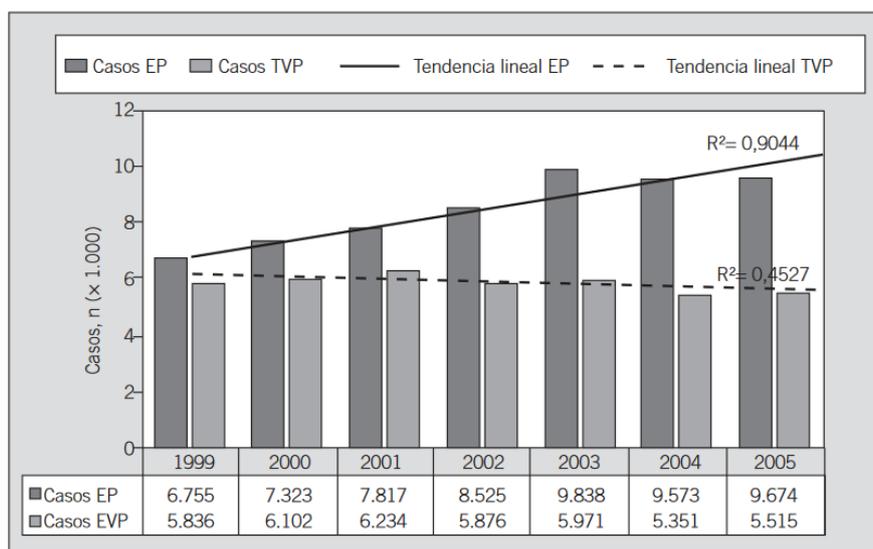


Figura 6. Tasa de altas hospitalarias cuyo motivo de ingreso fue la ETEV y tendencia lineal. Tomado de Guijarro Merino et. al [30].

En los pacientes recogidos en el Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) hasta 2005 [35], el porcentaje de pacientes diagnosticados de ETEV que no precisó de ingreso correspondía al del 15.3%. Según estos datos, la relación entre TVP y EP diagnosticados y el número de pacientes hospitalizados por otra causa a quienes se diagnosticó una ETEV durante el ingreso se podría estimar en una tasa real de 124/100.000 habitantes [36]. Esto equivale a alrededor de 55.000 nuevos casos y 30.000 ingresos anuales. Sin embargo, el número de pacientes tratados en domicilio, sin necesidad de hospitalización, ha ido aumentando con los años, siendo del 31% en 2012 y del 34% en 2013 [37].

En un estudio realizado en 2013 para valorar la recurrencia de la ETEV tras suspender la anticoagulación, se habla de que la incidencia anual de ETEV estimada en España oscila entre 63 y 154 casos por cada 100.000 habitantes y está incluida en los diagnósticos de casi el 1% de altas hospitalarias[38]

Es más frecuente la presentación como TVP (75%) que como EP(25%), pero esta última se ha relacionado con la mayoría de las muertes por ETEV [39][32]. Aunque algunos reportes han descrito una incidencia más alta de EP fatal durante

los meses de invierno[40] aunque otros estudios no han encontrado dicha relación[41].

A pesar del tratamiento anticoagulante, la ETEV recurre frecuentemente en los primeros meses después del evento inicial, con una tasa de recurrencia de aproximadamente 7% a los 6 meses[42].

Los datos que se tienen hasta el momento tanto en España como en otros países desarrollados, hacen de la ETEV una enfermedad grave, con alta morbimortalidad, grandes costes económicos y una incidencia que parece ir en aumento[30]. A pesar los avances diagnósticos y terapéuticos, mantiene una mortalidad hasta de un 13% y produce secuelas importantes como hipertensión pulmonar (HTP) con un 3% anual, o el síndrome posttrombótico (SPT), con hasta un 30% a los 8 años [43].

1.4.1 Edad

Existe suficiente evidencia de que el riesgo de un primer episodio de ETEV se incrementa de forma exponencial con la edad [44]. En los comienzos de la niñez, la incidencia aproximada es de 1/100.000 al año, en tanto que en pacientes octogenarios es de 1/200 al año[2].

En estudios se ha observado que aproximadamente un 70% de los pacientes diagnosticados de ETEV tienen más de 60 años y hasta un 25% más de 80 años [45]. Así mismo, se ha observado en un estudio con casi 20.000 pacientes, que el riesgo de un primer episodio de ETEV se incrementó en más de 15 veces entre sujetos de más de 85 años o más comparado con pacientes menores de 55 años [44].

Esto podría ser explicado por la disminución de la movilidad en este grupo etáreo, así como la presencia de más factores de riesgo y comorbilidades. Así mismo, se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de algunos factores de la coagulación como la homocisteína, el fibrinógeno y el DD.

1.4.2 Sexo

Los datos publicados no sugieren que existan diferencias concluyentes en la incidencia de ETEV entre ambos sexos [31]. El uso de anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo se ha asociado con un incremento del riesgo de ETEV en las mujeres. Tras varios estudios, en la ausencia de una diferencia significativa entre ellos, la incidencia de ETEV se considera aproximadamente similar en mujeres que en hombres[42].

1.4.3 Raza

Se ha comprobado en diversos estudios que existen diferencias significativas en la incidencia de ETEV entre las diferentes razas, siendo mayor en pacientes afroamericanos y menor en asiáticos [42]. En un estudio, se reportó una incidencia anual de ETEV idiopática en pacientes mayores de 18 años de 23 por 100.000 entre caucásicos, 29 por 100.000 entre afroamericanos, 14 por 100.000 entre hispanicos y 6 por 100.000 entre asiáticos y pertenecientes a islas del Pacífico[46].

Con respecto a los pacientes asiáticos, una explicación podría ser la menor prevalencia de factores genéticos como el factor V Leiden, que en la población asiática es de un 0.5%, mientras que en la población caucásica es de un 5%[47]. La menor incidencia de ETEV comparado con los afroamericanos no puede ser explicada por una baja prevalencia de factor V de Leiden, pues esta condición genética está presente en aproximadamente el 2% de hispanicos y menos del 1% de afroamericanos[48].

1.4.4 Mortalidad

La EP es la causa principal de mortalidad entre los sujetos que padecen ETEV. Su incidencia se encuentra entre el 23% y el 30% a los 8 años del episodio inicial y, aunque la mortalidad durante el primer año asciende hasta un 16.7%, las tasas de mortalidad anual en los años siguientes desciende en torno al 1.5-2% [49].

Se estima que hasta un 10% de las EP sintomáticas producen la muerte en la primera hora desde la aparición de los síntomas [50]. En las primeras dos

semanas el riesgo continúa siendo elevado y disminuye considerablemente a partir de los 3 meses [51][52].

La tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes ingresados por ETEV en nuestro país se situó entre el 10.3% y el 12.9% para la EP y el 1.7% y el 2.8% para la TVP [36].

La tasa de mortalidad después de 30 días del diagnóstico ha sido estimada en un 4.6% para TVP, 9.7% para EP y 6.4% para pacientes diagnosticados con las 2 condiciones de forma concomitante [32]. En un estudio realizado en 2008 se observó una tasa de mortalidad por EP entre 4.1-4.8% de acuerdo a los datos del CMBD del ministerio de Sanidad de España y el RIETE[36]. Modelos epidemiológicos han estimado cerca de 300.000 muertes por año secundarias a ETEV en la Unión Europea[53]. Otros datos, aumentan este número hasta 500.000 muertes por año[25].

1.5 PRESENTACION DE LA TROMBOSIS

Las presentaciones más comunes de la ETEV son la trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y el embolismo pulmonar (EP) [54] y representan una causa grave de mortalidad cardiovascular [39].

1.5.1 Trombosis venosa profunda

La TVP puede afectar diferentes territorios: las extremidades inferiores; las extremidades superiores y menos frecuentemente las venas abdominales, cerebrales y oftálmicas.

Las TVP de las extremidades inferiores se clasifican según el territorio que afectan en TVP distales y proximales. Las venas profundas distales incluyen: peronea, tibial anterior, tibial posterior y tronco tibioperoneo; las venas profundas proximales incluyen la poplítea, femoral superficial, femoral profunda, femoral común e iliaca. Las TVP de las extremidades inferiores son las más importantes en cuanto a repercusión clínica y al riesgo de embolismo pulmonar

Se denomina TVP idiopática o no provocada a aquella que se presenta en un paciente sin factores de riesgo conocidos para la misma. Tienen el más alto riesgo de recurrencia comparada con aquellas TVP provocadas [32]

1.5.2 Embolia de pulmón

La EP se produce por el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido desde alguna parte del territorio venoso[55]. El origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de diferente localización aunque hasta en el 95% de los casos se trata de una TVP de los miembros inferiores a menudo asintomática[56].

La EP presenta una incidencia de 1 caso por cada 1000 habitantes al año[55], es la causa del 0.52% de los ingresos hospitalarios y tiene una tasa de mortalidad mayor al 15% en los primeros tres meses después del diagnóstico[57], cifras que se incrementan con la edad hasta 500 por 100.000 pacientes en los que se acercan a los 80 años[58].

Según fue informado por el Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010, se diagnosticaron 22.500 casos de EP, con una mortalidad durante el ingreso del 8.9%[55].

1.5.3 Trombosis venosa superficial

La trombosis venosa superficial (TVS) es un desorden menos grave que la TVP y puede ocurrir en estados de trombofilia hereditarios o adquiridos además de poder progresar a TVP y EP[59]. Se produce habitualmente como consecuencia de la inflamación de la pared de una vena superficial, también conocida como tromboflebitis.

Las venas superficiales se localizan en el tejido conjuntivo subcutáneo y están interconectadas con venas profundas en las cuales drenan. En las extremidades inferiores, forman una red de mallas alargadas cuya sangre se conecta en dos venas principales, la safena interna y la externa. La interna desemboca en la vena femoral en el triángulo de Scarpa y la externa en la vena poplítea.

1.6 FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS

Las causas de trombosis venosa puede ser divididas en dos grupos, hereditarias o primarios (anomalías de la hemostasia precisas e identificadas) y secundarias (diversas situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de trombosis con un origen complejo y multifactorial) [3][60] (Tabla 2). En un estudio de 1231 pacientes consecutivos tratados para ETEV, el 96% tuvieron ≥ 1 factor de riesgo y en el 76% se encontraban 2 o más de ellos[8].

En el registro RIETE, aproximadamente en el 20-30 % de los casos de trombosis, se podía identificar algún factor de riesgo y, frecuentemente, aparecen implicados más de un factor en un mismo paciente [61]. Según el estudio Worcester, las características médicas más frecuentes en los pacientes con ETEV fueron la inmovilización en el mes anterior, la hospitalización, cirugía, ingreso hospitalario, infección o diagnóstico de cáncer en los 3 meses previos [62]. El 36% de los pacientes presentaban 1 o 2 factores de riesgo, 53% tenían 3 o más factores de riesgo y tan solo 11% de 587 episodios de ETEV no presentaban ninguna de estas características.

PRIMARIOS
Hereditarias
Déficit de antitrombina
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Factor V de Leiden
Resistencia a la proteína C activada asociada a otras mutaciones del factor V
Mutación G20210A de la protrombina
Disfibrinogenemias
Alteraciones del sistema fibrinolítico
Mutaciones o polimorfismos de otras proteínas de la hemostasia

Adquiridas
Hiperhomocisteinemia
Aumento del factor VIII
Aumento de factores IX y XI
Resistencia a la proteína C activada adquirida
Anticuerpos antifosfolípidos
SECUNDARIOS
Anomalías de la coagulación y fibrinólisis
Sepsis
Neoplasias
Embarazo y puerperio
Cirugías mayores
Traumatismos
Anticonceptivos orales
Infusión de concentrados de factores del complejo protrombínico
Síndrome nefrótico
Enfermedad inflamatoria intestinal
Anomalías plaquetarias
Síndromes mieloproliferativos crónicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hiperlipidemia
Trombocitopenia inducida por heparina
Trombocitosis
Anomalías vasculares y reológicas
Estasis venosa (inmovilización, obesidad, edad avanzada, postoperatorio)
Síndromes de hiperviscosidad (policitemias, leucemias, gammopatías monoclonales)
Drepanocitosis
Prótesis valvulares y vasculares artificiales
Vasculitis
Arteriosclerosis

Tabla 3. Factores de riesgo para ETEV [3][63]

1.6.3 Trombofilia hereditaria

Los estados de trombofilia hereditaria se producen por la presencia de mutaciones en genes que codifican proteínas plasmáticas involucradas en mecanismos anticoagulantes naturales. La identificación de los estados de trombofilia hereditaria ha sido un hecho relativamente reciente, que ha llevado en los últimos años a la realización de una búsqueda sistemática de este tipo de alteraciones en los pacientes que presentan historia familiar de trombosis, trombosis recurrentes sin factores desencadenantes, trombosis en sitios inusuales, en edades tempranas y/o trombosis resistentes a tratamiento antitrombótico convencional[3].

En cerca de 50% los eventos trombóticos en pacientes con trombofilia hereditaria están asociados a la presencia adicional de un factor de riesgo adquirido. Algunos pacientes tienen más de una forma de trombofilia congénita, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis. Además de si el paciente tiene un factor de riesgo genético o ambiental, la historia familiar de ETEV se ha determinado que es un importante factor de riesgo para la enfermedad.

1.6.3.1 Estados comunes de hipercoagulabilidad hereditarios

Actualmente se considera que entre el 30-50% de los casos con ETEV presenta alguna alteración genética que incrementa el riesgo trombótico basal[33]. Las causas más frecuentes de un estado de hipercoagulabilidad hereditaria son la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina, los cuales juntos suman entre el 50 y 60% de los casos. Los defectos en la proteína C, S y antitrombina III comprenden el resto de los casos [64] (Tabla 3)

La probabilidad de desarrollar un episodio tromboembólico comparado con pacientes sin datos de trombofilia es 8.5 veces más alta para portadores de déficit de proteína S, 8.1% para déficit de antitrombina, 7.3% para déficit de proteína C y 2.2% para el déficit de factor V de Leiden[64].

En el caso de mujeres embarazadas o en periodo postparto, con estados de hipercoagulabilidad hereditarios, el riesgo de trombosis aumenta hasta 8 veces y aún más alto en aquellas que han padecido un evento tromboembólico o tiene historia familiar de ETEV [65] .

Trombofilia	Riesgo relativo de ETEV
Factor V de Leiden (homocigoto)	2-5
Factor V de Leiden (heterocigoto)	40-60
Protrombina 20210A (homocigoto)	3-6
Déficit de proteína C (heterocigoto)	5-9
Déficit de proteína S (heterocigoto)	5-9
Déficit de antitrombina (heterocigoto)	10-20

Tabla 4. Riesgo de padecer un episodio de ETEV. Tomada de Sierra A.[33]

- Déficit de antitrombina III

Representa el 1-3% de los pacientes afectados de trombofilia hereditaria. Fue descrita por primera vez en 1965. La prevalencia estimada en la población general oscila entre el 0.02-0.04%, lo que explica que sean pocos los pacientes con ETEV que presentan esta trombofilia (0.5-2%)[33]. Su herencia es autosómica dominante. En un estudio, más del 85% de pacientes con esta mutación, experimenta un evento tromboembólico antes de los 50 años[66].

El defecto en estado heterocigoto representa una tasa de actividad funcional del 30-60% del valor normal. El estado homocigoto es teóricamente incompatible con la vida[3]. La gravedad de la ETEV, la elevada tasa de recurrencia en portadores (20-30%) y las ventajas clínicas del diagnóstico justifican su estudio[33] (Tabla 4).

- Déficit de proteína C

Su identificación se realizó en 1980 en conjunto con el déficit de la proteína S. La frecuencia estimada es de 1:15 000 habitantes para las formas heterocigotas sintomáticas y afecta al 1-3% de los pacientes con ETEV. Se hereda de forma autosómica dominante. Los primeros episodios trombóticos suelen ocurrir alrededor de la tercera década de la vida y con antecedentes familiares de ETEV[3]. El déficit homocigoto, extremadamente infrecuente causa púrpura *fulminans* en neonatos.

En pacientes que padecen esta entidad y son tratados inicialmente con fármacos antivitaminas K, puede presentarse necrosis cutánea secundaria a microtrombos en los vasos cutáneos[67].

- **Déficit de proteína S**

El déficit de proteína S afecta al mecanismo anticoagulante de la proteína C al ser su cofactor. La prevalencia es de 1/15 000-20 000 casos en la población general. Esta alteración está presente en el 1-3% de los enfermos con ETEV. El cuadro se hereda de forma autosómica dominante y generalmente es heterocigoto.

La toma de anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo reducen significativamente sus niveles. El embarazo también causa una importante y progresiva reducción de los niveles.

- **Factor V de Leiden y resistencia a la proteína C activada**

El factor V de Leiden es la consecuencia de una mutación puntual que genera el cambio de arginina por glutámico. La consecuencia funcional de este cambio es un factor V más resistente a la inactivación por la proteína C activada, lo que se conoce clínicamente como resistencia a la proteína C, descrita en 1993. Todos los casos con mutación del factor V de Leiden presentan resistencia a la proteína C activada, pero existen casos de resistencia a la proteína C que no presentan mutación del factor V de Leiden[33].

El defecto se transmite de forma autosómica dominante. La mutación es muy frecuente aunque con gran variabilidad geográfica (extremadamente rara entre población nativa de Africa, sureste asiático y Australia)[8]. Se presenta en el 4-6% de la población general de forma heterocigota. En Europa oscila entre el 1 y 7%[67]. En España, se presenta en el 4% de la población[33]. En pacientes con ETEV, la incidencia de resistencia a la proteína C activada oscila entre el 10-60%. Su presencia incrementa el riesgo de un primer episodio de ETEV entre 3 y 7 veces.

- **Mutación del gen de la protrombina (G20210A)**

Descrita en 1996, es la segunda alteración más frecuente en cuanto a los estados trombofílicos[33] y la más frecuente en individuos europeos (1.7-3%)[8]. Consiste en la mutación de guanina por adenina en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, lo que se traduce en el aumento de las concentraciones plasmáticas del factor II. En pacientes con antecedente de ETEV, la incidencia del alelo A20210 homocigota es aproximada al 18%[67]. Se

hereda de forma autosómica dominante. El riesgo absoluto de desarrollar ETEV en portadores es similar al del factor V de Leiden y el riesgo de recurrencia bajo [33]. La mutación incrementa el riesgo de ETEV 2-3 veces[68].

- **Grupo sanguíneo ABO**

Los grupos sanguíneos no O se asocian con niveles aumentados de en plasma de factor VIII y factor de von Willebrand (>25%). Existen estudios publicados que han demostrado que los grupos no O tienen el doble de riesgo trombotico que los pacientes del grupo O [33].

ETEV en pacientes jóvenes (<45 años)
Localización inusual de la ETEV (mesentérica, cerebral, axilar, portal, hepática)
Episodios trombóticos durante la gestación, el puerperio o la toma de ACHOS
Resistencia a dosis habituales de anticoagulación
ETEV idiopática recurrente
Familiares de pacientes con trombofilia primaria y antecedentes trombóticos relevantes familiares
Purpura <i>fulminans</i> neonatal o necrosis cutánea en el curso del tratamiento con AVK.

Tabla 5. Indicaciones para la realización de estudio de trombofilia

1.6.3.2 *Otras presuntas trombofilias hereditarias*

Se han descrito otras presuntas causas de trombofilia hereditaria (deficiencia del cofactor II de la heparina, deficiencia de plasminógeno, disfibrinogenemia, deficiencia de factor XII) pero aún no resulta claro su papel en el aumento del riesgo de trombosis.

- **Déficit del cofactor II de la heparina.**

El cofactor II es una GP dependiente de la heparina que actúa como inhibidor de la trombina. No está claro si el déficit de este cofactor es un factor de riesgo significativo para trombosis.

- **Déficit de plasminógeno**

Catalogado como un rasgo autosómico dominante. Existen defectos cuantitativos (tipo I, hipoplasminogenemia en el heterocigoto y aplasminogenemia en el homocigoto) y defectos funcionales (tipo 2, displasminogenemia). La predisposición familiar no ha sido descrita.

- **Disfibrinogenemia**

Los pacientes con esta afectación tienen un defecto estructural que causa alteraciones en la conversión de fibrinógeno a fibrina. Aproximadamente la mitad de las mutaciones son silentes. Aproximadamente el 10-15% de las disfibrinogenemias cursa con tendencia a la trombosis[67].

- **Déficit del factor XII**

El factor XII es el zimógeno de una proteasa serina que inicia las reacciones de activación y coagulación y la coagulación sanguínea in vitro. La tendencia trombofílica ha sido atribuida a la reducción de la actividad fibrinolítica en el plasma.

1.6.4 Factores de riesgo adquiridos

Incorporan un grupo muy heterogéneo de situaciones clínicas que incluyen condiciones asociadas a estímulos fisiológicos o trombogénicos. Deben ser considerados en aquellos pacientes con ETEV idiopática. Muchos pacientes con un episodio de ETEV tienen más de un factor de riesgo para trombosis.

1.6.4.1 Embarazo y puerperio

La ETEV en el embarazo o en el puerperio ocurre con una prevalencia de 1 en 600 casos, un caso de EP por cada 1000 nacimientos y un caso de EP fatal por cada 100.000 nacimientos[8].

El embarazo está asociado a un aumento del riesgo de trombosis por dos mecanismos principales, la obstrucción al retorno venoso por el aumento del tamaño uterino y por el estado de hipercoagulabilidad asociado con el embarazo.

Las estimaciones de la incidencia ajustada por edad de ETEV varían entre 5 y 50 veces más en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas. Comparado con el embarazo, el riesgo de ETEV es 2 a 5 veces más alto durante el puerperio.

El riesgo de ETEV es más acentuado en las pacientes que padecen trombofilias hereditarias. En una serie de pacientes con déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S, el riesgo de trombosis durante el embarazo o el puerperio fue 8 veces más alto, así mismo, se observó un riesgo elevado de ETEV en pacientes portadoras de la mutación del factor V de Leiden (1/400 comparado con 1/1400 en la población general) [69].

1.6.4.2 *Edad*

Los pacientes mayores de 40 años tienen un riesgo significativamente incrementado de ETEV comparado con pacientes más jóvenes. El riesgo se duplica de forma subsecuente con cada década de edad[8]. Algunos estudios han encontrado un incremento en la incidencia del primer evento tromboembólico con la edad, arrojando datos de una Hazard ratio de 1.7 por cada década después de los 55 años [70].

La ETEV es rara en niños y los pacientes jóvenes que presentan ETEV usualmente presentan importantes factores de riesgo (trauma, fracturas, inserción de vías centrales)[8].

1.6.4.3 *Inmovilización*

La estasis venosa que se produce durante la inmovilización prolongada o el encamamiento, es un factor de riesgo de ETEV [71] con una prevalencia de entre el 13% y el 20% de los pacientes hospitalizados por una causa no quirúrgica. La sedestación prolongada también se ha visto asociada a un aumento en la incidencia de ETEV [72].

En un estudio, se encontró que el 15% de los pacientes que presentan como antecedente reposo en cama 1 semana antes de la muerte, tenían trombosis en la autopsia, y la incidencia alcanzaba hasta el 80% en pacientes en cama por un periodo más largo[73]. Otro estudio, realizado por Warlow et al, encontró una TVP

sintomática en el 60% de paciente con parálisis de miembros inferiores secundario a ictus en comparación con el 7% en pacientes sin parálisis[74].

Los viajes prolongados aparecen como un factor de riesgo que incrementa entre 2 y 4 veces la posibilidad de un evento tromboembólico. Los viajes en avión han sido el medio de transporte más estudiado, observando que el riesgo sería mayor en vuelos de más de 6 horas y en pacientes que presenten algún otro factor de riesgo [75]. La ETEV desencadenada por viajes prolongados en avión ha sido denominada síndrome de la clase turista. En un estudio de 231 pacientes sin historia previa de ETEV quienes habían viajado en avión durante más de 8 horas, se aleatorizaron a usar medias de compresión durante el viaje o no, encontrando que el 10% de quienes no llevaban las medias presentaron TVP sintomática mientras no se presentaron casos de TVP en quienes las llevaban[76]. Aun así, la literatura en general considera que los eventos clínicamente significativos de ETEV tras viajes en avión son raros y el beneficio de la administración de tromboprolifaxis no está claro.

1.6.4.4 *Trauma leve*

El trauma leve se define como aquel que no precisa manejo quirúrgico, escayola o inmovilización prolongada en cama mayor a 4 días [77]. El antecedente de trauma menor en las 3 a 4 semanas previas, se ha asociado con un aumento de riesgo de ETEV de 3 a 5 veces.

1.6.4.5 *Trauma grave*

El riesgo de trombosis está aumentado en todas las formas de trauma grave. Los mecanismos de activación del sistema de coagulación relacionados con el trauma o la cirugía no han sido completamente dilucidados, pero pueden incluir la disminución del flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores, disminución de la fibrinólisis, disminución de la movilidad, la liberación o exposición de FT y la depleción de anticoagulantes endógenos como la antitrombina [78].

La cirugía y el trauma están relacionados en términos de riesgo de ETEV debido a la injuria tisular que tienen en común. El rol de la inflamación en el manejo

del riesgo de ETEV se relaciona principalmente al proceso a través del cual los vasos sanguíneos seccionados y el tejido son sometidos a reparación. el sistema inmune innato se activa después de una lesión tisular, las plaquetas se degranulan localmente después del reclutamiento de la circulación y los macrófagos tisulares y los mastocitos se activan con un efecto combinado de la quimioatracción leucocitaria[79]. Los neutrófilos infiltran la herida, seguido de monocitos circulantes adicionales que se diferencian en macrófagos de tejido maduros y más tarde por infiltración de mastocitos de tejidos adyacentes y finalmente linfocitos T. el resultado colectivo de este proceso de activación celular es una mayor liberación de IL-1, IL-6, IL-12 y FNT- α .

Otros factores de riesgo en pacientes que han padecido trauma puede incluir lesión de la medula espinal, fractura de pelvis o de la extremidad inferior, la necesidad de procedimiento quirúrgico o el retraso en el inicio de tromboprolifaxis [80].

La incidencia total de TVP en los siguientes 3 meses a una lesión paralizante de la medula espinal es de 38%. El riesgo parece ser mayor en las 2 primeras semanas después del trauma. Estudios en pacientes con fractura traumática de cadera han demostrado el alto riesgo de ETEV en estos pacientes (>50%). En el caso de fractura tibial se ha visto un total de ETEV de 45% aunque tan solo 1/3 de los casos son sintomáticas[8].

1.6.4.6 ETEV previa

Múltiples estudios han demostrado que un episodio previo de ETEV, es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar un nuevo episodio tromboembólico. La magnitud del riesgo depende de muchos factores, tanto dependientes del paciente como de las características del episodio y la presencia o no de factores de riesgo precipitantes del mismo. En un estudio observacional de 1231 pacientes con ETEV, el 19% tenían por lo menos un episodio previo de ETEV [8]. En un estudio de casos y controles, los pacientes con una historia de ETEV mostraron 8 veces más probabilidades de desarrollar un nuevo episodio durante periodos del alto riesgo[81].

El sitio de aparición de la trombosis puede relacionarse como un predictor del lugar donde puede recurrir. Aquellos pacientes que debutan como EP tienen

un riesgo mayor de que si recidivan, lo haga de nuevo como EP [82]. Así mismo, en aquellos sujetos en los que el primer episodio se presentó como TVP, es más probable que se presente como TVP ante una recidiva.

El antecedente de trombosis venosa superficial (TVS) también condiciona un mayor riesgo de ETEV.

1.6.4.7 Tratamiento hormonal

El consumo de anticonceptivos hormonales orales (ACHO) es la causa más frecuente de ETEV en mujeres jóvenes [83] con un riesgo 4 a 5 veces mayor que las mujeres sin tratamiento hormonal. El riesgo de ETEV es mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento y desciende tras 3 meses de suspenderlo [84].

Los ACHO de tercera generación tienen un riesgo de 1.7 veces superior de ETEV que aquellos de segunda generación. Este efecto parece deberse al componente progestágeno de los ACHO de tercera generación en comparación con el levonorgestrel de aquellos de segunda generación.

Un estudio realizado en el 2002 concluyó que la incidencia de ETEV en mujeres jóvenes está entre 1-3 casos por 10.000 personas año. Los ACHOS de tercera generación aumentan el riesgo 4 veces y los de segunda generación aumentan el riesgo 3 veces [85].

También se ha encontrado una asociación entre la utilización de terapia hormonal sustitutiva (THS) y la ETEV [86], con un riesgo hasta 3 veces mayor que en las mujeres sin este tratamiento. El riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento [86] y disminuye tras 3 meses del abandono del mismo, desapareciendo a partir de los 6 meses.

El tamoxifeno, antineoplásico hormonal antiestrogénico no esteroideo, utilizado en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama, ha demostrado en varios estudios la asociación con la ETEV, ya que induce una situación de hipercoagulabilidad por la disminución de los niveles de proteínas anticoagulantes naturales [87] [88]. En los hombres que reciben terapia estrogénica para cáncer de próstata también se ha observado un incremento del riesgo de ETEV[8].

1.6.4.8 *Cáncer*

Es bien conocido, desde la primera descripción de Trousseau en 1856, que los pacientes con cáncer presentan un riesgo aumentado de complicaciones trombóticas, debido al estado de hipercoagulabilidad que el mismo genera. La ETEV ocurre en aproximadamente el 5% de estos pacientes y hasta un 20% de los pacientes con una ETEV sintomática tiene actividad neoplásica no diagnosticada. La trombosis puede preceder al diagnóstico de cáncer en meses o incluso años, o bien ocurrir durante el mismo, principalmente en el contexto del tratamiento (quimioterapia), hospitalizaciones o progresión. También se ha visto que el riesgo es mayor durante los primeros meses tras el diagnóstico y en presencia de metástasis a distancia, así como en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento quimioterápico.

Dado el alto riesgo trombótico de estos pacientes se han desarrollado diferentes escalas de evaluación del riesgo que puedan ayudar a clasificar qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento tromboprolifáctico ambulatorio, ya que durante los ingresos hospitalarios la mayoría de las pacientes reciben tromboprolifaxis, a menos que presenten alguna contraindicación para la misma.

La frecuencia de ETEV incrementa 2 a 3 veces en pacientes sometidos a cirugía para enfermedad oncológica comparada con aquellos pacientes sometidos a cirugía sin enfermedad oncológica[8]. El cáncer avanzado está asociado aún con una mayor incidencia, especialmente cáncer de mama, pulmón, cerebro, pelvis, recto, páncreas y tracto gastrointestinal.

El riesgo de ETEVr se ve incrementado entre 2 y 4 veces en aquellos pacientes con patología oncológica activa (276). En un estudio realizado por Prandoni et al (260), observaron una incidencia acumulada (12 meses) de ETEVr del 20.7% (IC 95%; 15.6%-25.8%) en pacientes con cáncer versus 6.8% (IC 95%; 1.9-5.4) en pacientes sin patología oncológica. Así mismo observó que la recurrencia estaba relacionada con la gravedad del cáncer y que los eventos de recurrencia predominaron tras el primer mes de la retirada del tratamiento anticoagulante

- **Escala de Khorana**

El modelo predictivo de Khorana (Tabla 5) se desarrolló para estratificar el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer y en tratamiento con quimioterapia y, por tanto, identificar a aquellos que podrían beneficiarse de

tromboprofilaxis. Para su cálculo se asignan puntos en función de diferentes parámetros clínicos. Con el sumatorio total, se estratifica en 3 grupos de riesgo de desarrollar ETEV. La incidencia acumulada a los 2.5 meses, es de 0.3% (1.5% a los 6 meses) ante un riesgo bajo; 2% (3.8% con un punto y 9.6% con 2 puntos, a los 6 meses) ante un riesgo intermedio y 6.7% (17.7% a los 6 meses) ante un riesgo alto.

Características del paciente	Puntaje
Localización	
-Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
-Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, testículo, vejiga)	1
Recuento de plaquetas pre-quimioterapia ($\geq 350.000/\text{mm}^3$)	1
Hemoglobina $< 10\text{g/dl}$ o uso de eritropoyetina	1
Leucocitos pre-quimioterapia ($\geq 11.000/\text{mm}^3$)	1
Índice de masa corporal ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$)	1
Categorías de riesgo	
Alto	≥ 3
Intermedio	1-2
Bajo	0

Tabla 6. Escala de Khorana (modelo predictivo) [89]

Otros estudios posteriores han validado la utilidad de esta escala. Se realizó una modificación de la misma incluyendo otros tumores de alto riesgo (cerebro, mieloma y riñón) y dos valores de laboratorio adicionales (P-selectina soluble y DD) [90].

La relación entre ETEV y cáncer es conocida desde hace varias décadas, sin embargo, no existe un consenso claro sobre a qué pacientes con ETEV se debe someter a un cribado en busca de una neoplasia oculta. Estudios más recientes indican que la prevalencia de un cáncer oculto entre los paciente con un primer episodio de ETEV idiopática es baja y que el screening rutinario con estudios como la mamografía o el TC torácico, abdominal y pélvico no proporciona un beneficio clínicamente significativo [91].

1.6.4.9 Cirugía

El riesgo de ETEV después de una cirugía mayor ha sido extensamente documentada. Son numerosos los factores de riesgo de ETEV en los pacientes quirúrgicos, algunos propios de la cirugía (tipo y extensión de la cirugía, duración de la estancia hospitalaria, tiempo de anestesia) y otros que dependen del propio paciente (obesidad, antecedente de ETEV, cáncer, edad, trombofilia, etc.) [92].

El rol de la inflamación en el manejo del riesgo de ETEV en el paciente sometido a intervenciones quirúrgicas esta principalmente determinado por el proceso mediante el que los vasos seccionados y los tejidos están sometidos a reparación fisiológica. El sistema inmune innato se activa después de una injuria tisular, las plaquetas se degranulan localmente tras el reclutamiento de la circulación y los macrófagos tisulares y las células mastocitarias son activadas con un efecto combinado de quimioatracción de leucocitos. Los neutrófilos infiltran la herida, seguido por los monocitos circulantes que se diferencian a macrófagos en el tejido, y posteriormente la infiltración adicional de mastocitos de tejidos adyacentes. El resultado definitivo de este proceso de activación celular es el aumento en la liberación de IL-1, IL-6, IL-12 y FNT α [12].

El término “cirugía mayor” es impreciso, pero la mayoría de los investigadores aplican este término a pacientes quienes han sido sometidos a cirugía abdominal o torácica que requiere anestesia general por más de 30 minutos.

Otro tipo de cirugía asociada con un alto riesgo de ETEV incluye el bypass de arterias coronarias, cirugía para oncología ginecológica y cirugía urológica mayor. La cirugía ortopédica de extremidades inferiores conlleva un especial alto riesgo. Sin profilaxis, aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a un reemplazo de cadera o rodilla, desarrollan ETEV, en más del 90% en el miembro inferior intervenido[8].

Las guías del ACCP en 2012 divide a los pacientes quirúrgicos en 4 grupos de riesgo: muy bajo, bajo, moderado y alto [93]. La escala de valoración de riesgo en estos pacientes más ampliamente utilizada es la de Caprini [94], publicada en 2010 y modificada en 2012, en las guías del ACCP (Tabla 6).

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60 años	Edad 61-74 años	Edad \geq 75 años	Ictus (<1 mes)
Cirugía menor electiva	Cirugía artroscópica	Antecedente de ETEV	Artroplastia mayor electiva en extremidad inferior (<1 mes)
Antecedente de cirugía mayor previa (< 1mes)	Cirugía mayor (> 45 minutos)	Historia familiar de ETEV	Fractura de cadera, pelvis o pierna (< 1 mes)
Edemas en miembros inferiores	Cirugía laparoscópica (>45 minutos)	Factor V de Leiden (+)	Politrauma (< 1 mes)
Obesidad: Índice de masa corporal (IMC) > 25	Cáncer (presente o previo)	Protrombina 20210 ^a (+)	Lesión medular aguda (parálisis) (< 1mes)
Enfermedad varicosa de miembros inferiores	Paciente encamado (>72 horas)	Homocisteína sérica elevada	
Enfermedad inflamatoria intestinal	Paciente inmovilizado (escayola) (< 1mes)	Anticoagulante lúpico (+)	
Infarto de miocardio (IAM)	Catéter venoso central (CVC)	Anticuerpos anticardiolipinas elevados	
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (<1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	
Sepsis (<1 mes)			
Enfermedad pulmonar grave incluyendo neumonía (<1 mes)			
Alteración de las pruebas de función respiratoria (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC)			
Anticonceptivos orales (ACHOS) o Terapia hormonal sustitutiva (THS)			
Embarazo/puerperio (<1 mes)			
Historia de abortos recurrentes (>3), muerte no explicada de recién nacido, parto prematuro con toxemia o restricción de crecimiento			

INTERPRETACION		
Categoría de riesgo	Puntuación	Riesgo estimado de ETEV sin tromboprofilaxis
Muy bajo	0	< 0.5%
Bajo	1-2	1.5%
Moderado	3-4	3%
Alto	≥ 5	6%

Tabla 7. Escala de Caprini modificada [94]

1.6.2.10 Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica ha sido ligada a un estado de hipercoagulabilidad. Varios estudios han encontrado incremento del riesgo de ETEV en estos pacientes (304) (305) (306). La proteinuria no selectiva en la enfermedad renal puede causar pérdida de las proteínas fibrinolíticas tales como antitrombina III, plasminógeno, proteína S y plasmina lo que puede conducir a un estado de hipercoagulabilidad (307) y de forma consecuente al desarrollo de ETEV.

La enfermedad renal crónica terminal incluyendo los pacientes con hemodiálisis y/o el síndrome nefrótico han sido relacionada en diversos estudios con ETEV, aunque su incidencia, prevalencia y estrategias de manejo no han sido bien establecidas. Estudios prospectivos han revelado que la enfermedad renal crónica avanzada (estadios 3 y 4) estaban asociadas con un riesgo 1.6 veces mayor de desarrollar ETEV (306) (308). Los datos actuales en la literatura acerca de pacientes con enfermedad renal crónica y la recurrencia de la ETEV son escasos.

Tanto diversos estudios epidemiológicos como datos obtenidos de series de autopsias muestran que los eventos tromboembólicos son relativamente frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o en aquellos en diálisis [95]. También, estudios epidemiológicos han reportado un incremento del riesgo para ETEV en pacientes con trasplante renal.

En un estudio realizado por Wattanakit et al[95], la función renal ligeramente disminuida y la enfermedad renal crónica (ERC), fue un factor de riesgo independiente moderado para ETEV. Los pacientes con un ClCr de 15-59ml/min tiene un riesgo casi dos veces mayor comparado con aquellos con un ClCr > 90ml/min. La tasa de incidencia de ETEV en pacientes con un deterioro leve

de la función renal fue de 1.9 eventos por 1000 personas año y en ERC estadio 3-4 de 4.5 eventos de ETEV por cada 1000 personas año.

Datos obtenidos del estudio PREVEND han mostrado que uno de los mayores factores de riesgo para ETEV en sujetos con ERC en estadios 1 a 3, es la presencia de albuminuria, definida como albumina urinaria $\geq 30\text{mg}/24$ horas [96]. Los pacientes con síndrome nefrótico presentan un aumento en la prevalencia (del 10% al 40%) tanto de eventos tromboembólicos venosos como arteriales, particularmente como trombosis de la vena renal.

Aunque aún no es clara la razón por la que la ERC incrementa el riesgo de ETEV, puede estar relacionada con la elevación del fibrinógeno y marcadores inflamatorios, así como del factor VIII, el factor de Von Willebrand y/o la disminución de los niveles de antitrombina plasmática por aumento de la excreción urinaria en estos pacientes. En los pacientes con síndrome nefrótico también puede tener relación la disfunción endotelial, la activación de la adhesión/agregación plaquetaria, la activación del sistema de la coagulación y la disminución de anticoagulantes endógenos[95].

1.6.2.11 *Enfermedad cardiovascular*

La enfermedad trombótica arterial y venosa comparten factores de riesgo y pueden llegar a tener un origen común. Los pacientes con un evento tromboembólico venoso presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los años posteriores al mismo[97].

El estudio LITE estudió la relación de la ETEV y diferentes factores de riesgo de patología arterial. Entre ellos la edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra y la diabetes [98]. En un estudio reciente, se observó en el análisis multivariante, que únicamente el sexo y la obesidad mantenían una relación estadísticamente significativa como factor de riesgo para ETEV.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo principal asociado a la trombosis venosa retiniana (288). La hipertensión arterial con mal control de las cifras tensionales se encuentra asociada a recurrencia del episodio trombótico, bien sea en el mismo ojo o en el contralateral. Por otra parte, la hipertensión arterial considerada como parte del síndrome metabólico (hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina y obesidad abdominal) se ha visto asociada con un estado

protrombótico e hipofibrinolítico. En un estudio retrospectivo reciente, con un total de 72.936 pacientes, encontraron una incidencia general de recurrencia de ETEV del 17%, cifra que aumentaba gradualmente con cada componente adicional del síndrome metabólico (289).

La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestran un incremento en el riesgo de ETEV entre los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus. El incremento del riesgo de ETEV asociado con diabetes se encuentra en torno al 40% en un metaanálisis que incluyó a más de 63.000 pacientes[99]. Un estudio realizado por Piazza et al, realizó seguimiento a 476 pacientes con historia de diabetes revela a la diabetes mellitus como un predictor independiente para la recurrencia de TVP (OR ajustada 1.74; IC: 1.21-2.51) [100].

Los lípidos y lipoproteínas modulan la función y/o la expresión de factores trombóticos y fibrinolíticos lo cual hace que pueda tener relación con el sistema hemostático y el potencial daño tisular[101]. Aun así, la asociación entre el nivel de lípidos y el primer episodio de ETEV ha sido estudiado ampliamente pero el papel de los niveles de lípidos en el riesgo de ETEVr no está claro. En el estudio MEGA, realizaron seguimiento a 2106 pacientes durante 6.9 años, encontrando una tasa de incidencia de 2.7/100 pacientes año (IC 95%: 2.5-3.1) con cocientes de riesgo que van desde 0.88 (IC 95%: 0.55-1.42) a 1.33 (IC 95%: 0.86-2.04) en la categoría de percentil más alta frente al control por lo que los niveles lipídicos no se asociaron con recurrencia de la ETEV. Así mismo observaron que determinar el nivel de lípidos no es útil para identificar a pacientes con riesgo elevado de recurrencia [102].

1.6.2.12 *Tabaquismo*

El tabaquismo muestra resultados diversos en diferentes estudios. Algunos de ellos no evidencia ninguna relación con la ETEV[99], mientras que otros encuentran un incremento del riesgo con riesgo relativo (RR) entre 1.3 y 3.3 [103] [104] [95]. No hay grandes estudios en la literatura médica que estudien la relación entre el tabaquismo y la ETEV. En un metaanálisis realizado por Mahmoodi et al[105], observaron asociación entre el tabaquismo activo y la ETEV provocada (HR 1.36; IC95%: 1.22-1.52) pero ninguna asociación en el tabaquismo activo y la ETEV idiopática (HR 1.08; IC95%: 0.90-1.29), aunque esto podría estar en relación con las condiciones comórbidas asociadas con el tabaquismo. En este mismo

estudio el antecedente de tabaquismo no se asoció de forma significativa con la ETEV (HR 0.99; IC 95%: 0.93-1,06)[106]. En estos estudios ni otros realizados posteriormente que evalúen el tabaquismo por sí mismo o como un factor de riesgo cardiovascular, se han hecho determinaciones para valorar la relación de este con la recurrencia de la ETEV.

1.6.2.13 *Cardiopatía isquémica*

El infarto agudo de miocardio ha sido relacionado con la TVP, equiparando el riesgo con pacientes quirúrgicos de moderado riesgo (20%). Dado que la edad, el encamamiento y el estasis venoso secundario a fallo cardiaco están relacionados con el infarto, no es posible establecer esta entidad como un factor de riesgo independiente[8].

Existe alguna evidencia que apoya una patogénesis compartida de trombosis venosa y arterial. El estudio de Tromsø de 21.624 pacientes reveló que los antecedentes familiares de infarto de miocardio se asocian con un 52% más de riesgo de infarto de miocardio y un 26% más de riesgo de ETEV (296). Un estudio de cohorte sobre el impacto del tromboembolismo venoso sobre las enfermedades trombóticas de tipo arteriales reveló que existe un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes que han padecido un episodio de ETEV sobre todo durante el primer año (299). En un estudio poblacional realizado por Sorensen et al (300) se observó que los pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares tenían un riesgo relativo claramente aumentado de eventos de ETEV en los 3 primeros meses después del evento índice y posteriormente disminuye, aunque no desaparece. De momento se sigue estudiando la relación existente entre la ETEV y los eventos arteriales por lo que aún será motivo de análisis si existe alguna relación con la recurrencia de ETEV

1.6.2.14 *Insuficiencia cardiaca congestiva*

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un conocido factor de riesgo en el desarrollo de trombosis tanto arterial como venosa. El riesgo de TVP es mayor cuando el fallo cardiaco es principalmente derecho, produciendo edema y congestión distal. Además de la situación de estasis, también se han demostrado

alteraciones en la hemostasia, en la función plaquetaria y disfunción endotelial [107].

La ICC es considerada como un factor de riesgo mayor para la ETEV con una incidencia de EP que varía entre el 0.9% y el 39% y de TVP entre el 10% y el 59% (297). En pacientes con ICC avanzada, la tromboflebitis de las venas pélvicas y/o de las extremidades inferiores es una complicación frecuente, generando mayor riesgo de EP. Así mismo, el riesgo de EP entre los pacientes con ICC aumenta a medida que disminuye la función sistólica del ventrículo izquierdo (298).

En el estudio de la profilaxis con enoxaparina en paciente médico (MEDENOX), un 15% de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada tratados con placebo presentaron un episodio de ETEV[81]. De forma similar, en el estudio PRINCE[108], se observó que el 16% de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada tratados con bajas dosis de heparina subcutánea, desarrolló un episodio de ETEV. En ambos estudios, el tratamiento profiláctico con heparina reduce el riesgo de ETEV.

1.6.2.15 Arteriopatía periférica

La experiencia clínica ha mostrado que la enfermedad aterotrombótica puede asociarse con la enfermedad trombótica venosa pero aún sin datos suficientes para explicar esta asociación (301). Estudios demuestran que la arterioesclerosis y la trombosis venosa comparten factores de riesgo comunes como la edad, la obesidad, el tabaquismo y el síndrome metabólico (302) (300). Sorensen et al, evaluaron el riesgo de eventos cardiacos isquémicos y eventos isquémico cerebrales en una población de 16.925 pacientes con EP, encontrando que estos pacientes tenían un riesgo mayor de infarto agudo de miocardio (RR 2.6; IC95%: 2.14-3.14) y eventos cerebrovasculares (RR 2.93; IC95% 2.34-3.66) durante el primer año tras el episodio de ETEV. Otro estudio, que mostraba datos similares encontró que las mujeres de todas las edades y los hombres menores de 65 años que tuvieron un evento de ETEV tenían un riesgo más alto de enfermedades trombóticas arteriales que aquellos sin ETEV (299). No hay literatura donde se haya observado la relación entre eventos arteriales y/o arteriopatía periférica y ETEV.

1.6.2.16 *Enfermedad hepática*

Los pacientes con hepatopatía crónica presentan alteraciones de la coagulación que los predispone a desarrollar eventos tromboticos o hemorrágicos[109]. Un estudio revela que aproximadamente un 0.5% de los ingresos que involucran pacientes con cirrosis presentaron un nuevo evento tromboembólico[110]. La albúmina sérica baja se relaciona como un fuerte predictor del aumento del riesgo de desarrollar ETEV, independientemente del INR o del recuento de plaquetas. La deficiencia de albúmina sérica puede indicar bajos niveles de anticoagulantes endógenos[109].

En los pacientes cirróticos es frecuente observar hipoalbuminemia, disminución de los factores anticoagulantes, presencia de anticuerpos antifosfolípidos e hiperhomocisteinemia además de los factores de riesgo adquiridos secundarios y derivados de la patología hepática crónica. La TVP más frecuentemente favorecida por la hepatopatía crónica y la subsecuente hipertensión esplácnica es la trombosis portal[110]. En una serie de 113 pacientes publicada por Northup et al[109], observó que 0.5% de los ingresos hospitalarios de pacientes con cirrosis correspondían a eventos tromboembólicos pero se han llegado a informar incidencias de hasta un 6.3%[111]. García-Fuster et al[110] en un estudio retrospectivo de 2.074 pacientes con cirrosis hepática encontraron que un 0.8% de los pacientes presentaban una ETEV no esplácnica sin que el sexo mostrara ser un factor selectivo para la enfermedad. Destacó la alta frecuencia de EP sin localización de trombosis periférica. Ninguno de los estudios realizados ha determinado ni estudiado la relación de la recurrencia de ETEV en este tipo de pacientes.

1.6.2.17 *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

La EPOC es un factor de riesgo moderado para el desarrollo de ETEV y su pronóstico (158). Varios estudios han mostrado que los pacientes con EPOC tienen 5 veces más de riesgo de ETEV en comparación con aquellos que no padecen esta enfermedad, sin embargo, la tasa de recurrencia de ETEV han sido similares entre los pacientes con EPOC y sin ella (293) (294). Otros estudios

recientes (295) han mostrado que la EPOC no incrementa el riesgo de recurrencia de ETEV a largo plazo.

1.6.2.18 *Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)*

En una revisión sistemática de la literatura, se identificaron diez estudios epidemiológicos relevantes que investigaron el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes infectados por VIH. La incidencia se aumentó de dos a diez veces en comparación con una población sana de la misma edad[112]. Un mayor riesgo de ETEV en pacientes infectados por VIH podría explicarse por la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, caracterizado por un aumento en los factores procoagulantes, como la expresión endotelial de FT y propiedades trombogénicas de micropartículas, así como una disminución en los factores anticoagulantes.

Así mismo, ha sido descrito en la literatura, el aumento del riesgo de ETEV en relación con fármacos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa[113]

1.6.2.19 *Anticuerpos antifosfolípidos*

El síndrome antifosfolípidos (SAF) está caracterizado por la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas del plasma ligadas a fosfolípidos aniónicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I)[67]. Es probablemente la principal causa de trombofilia adquirida[33].

Los pacientes con esta entidad pueden presentar eventos trombóticos arteriales o venosos, pérdida fetal recurrente y /o trombocitopenia. La enfermedad puede ser primaria o asociada a enfermedades reumáticas como lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR). La presencia de SAF en este tipo de pacientes se ha asociado con un aumento en la incidencia de trombosis de hasta el 40%[33]. Tasas de ETEV de 6 a 8% han sido reportadas en pacientes con anticoagulante lúpico positivo, y un incremento de 5.3 veces en pacientes con anticuerpos anticardiolipina positivo [8].

1.6.2.20 *Hiperviscosidad*

La trombosis puede ser una manifestación de enfermedades asociadas con incremento en la viscosidad del plasma, un incremento en el número de leucocitos o hematíes o alteración en la deformabilidad de las células.

El incremento en la viscosidad del plasma puede ser resultado de hiperfibrinogenemia o hipergammaglobulinemia. Esta última asociada al síndrome de hiperviscosidad es comúnmente encontrada en pacientes con macroglobulinemia de Waldstrom o mieloma múltiple. La trombosis secundaria a incremento de la viscosidad sanguínea se relaciona con enfermedades como la policitemia vera, leucemia mieloide o monocítica. La trombosis relacionada con la disminución en la deformidad de las células es vista en la anemia falciforme.

1.6.2.21 *Hiperhomocisteinemia*

La homocisteína es un aminoácido endógeno azufrado producto del metabolismo de la metionina (aminoácido esencial). Los niveles elevados de homocisteína total en plasma han sido asociados con arterioesclerosis prematura e incremento del riesgo aterotrombótico. Los efectos protrombóticos de la homocisteína incluyen el daño de la pared vascular, aumento del estrés oxidativo vascular, hipertrofia del músculo liso vascular, alteración de la fibrinólisis y modificación de las proteínas[114].

El riesgo de ETEV que es directamente atribuible a hiperhomocisteinemia es desconocido, pero se ha visto que la alteración en el metabolismo de ésta, genera una modificación post-translacional del fibrinógeno, lo que hace que la estructura del fibrinógeno esté alterada y haya una hipofibrinólisis de forma concomitante con la tendencia protrombótica persistente subsecuente[114].

Puede ser una alteración genética o adquirida. Genéticamente, se relaciona con la mutación homocigota de la enzima metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Las concentraciones plasmáticas de homocisteína también pueden estar incrementadas en deficiencias de vitamina B6, B12 o ácido fólico. Los pacientes con hiperhomocisteinemia tienen también incrementado el riesgo de recurrencia de ETEV[8].

1.6.2.22 *Enfermedades inflamatorias crónicas*

La ETEV es una complicación conocida de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como la Colitis Ulcerosa (CU) o Enfermedad de Crohn (EC). Un estudio realizado observó que el riesgo absoluto de desarrollar un evento de ETEV en un paciente ingresado por actividad de la CU o EC fue de 37.5/1000 personas año comparado con el grupo control [115]. Otros estudios han cuantificado el riesgo de desarrollar ETEV en pacientes con EII como 1.5 a 3.6 veces más alto comparado con controles saludables. Así mismo, han demostrado que la EII es un factor de riesgo independiente de recurrencia de ETEV[116]. La mortalidad por ETEV en pacientes con EII activa puede llegar a ser de un 22% [117].

La EII ha sido asociada con niveles elevados de FNT α en tejido colónico de pacientes con EC y CU, encontrando que muchos tratamientos en la actualidad se enfocan en bloquear la señalización a través de esta molécula[12]. Gianotta et al, estudiaron de forma reciente los efectos específicos del FNT α en la activación de la vía intrínseca de la coagulación por inducción de la expresión de FT en la superficie de los leucocitos y la regulación negativa de anticoagulantes naturales como la proteína C. Adicionalmente, la trombomodulina y el receptor de la proteína C endotelial incrementan la producción de plaquetas y mejoran la formación de trombina en conjunto con IL-6 con lo que se desencadena la expresión de proteínas de adhesión celular vascular[118].

Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas reumatológicas como la artritis reumatoide (AR), tienen 1.6 a 6 veces más riesgo de ETEV, un reflejo en parte de su actividad inflamatoria sistémica. Las citoquinas inflamatorias implicadas en la AR tales como, IL-6, IL-8 o FNT α , pueden activar las vías hemostáticas generando una tendencia trombótica e incluso inhibir la fibrinólisis.

En todo el espectro de enfermedades reumatológicas inflamatorias el riesgo de ETEV aumenta 3 veces en comparación con la población general [119]. Actualmente no existen datos claros que permitan hacer recomendaciones de práctica clínica sobre el manejo o prevención de la ETEVr en pacientes con enfermedades autoinmunes en general. Una revisión sistemática habla de tasas de recurrencia en la enfermedad de Behcet entre el 30 y el 40% a los 5 años sin embargo el riesgo de recurrencia a 5 años fue menos del 10% en pacientes con tratamiento inmunosupresor y mayor riesgo de recurrencia en pacientes sin tratamiento para la enfermedad reumatológica de base [120].

1.6.2.23 *Fármacos*

- **Bevacizumab**

El uso de este anticuerpo monoclonal ha sido asociado con el incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos tanto arteriales como venosos [121].

- **Glucocorticoides**

La administración de estos fármacos se ha visto asociado con el incremento en el riesgo de ETEV, de predominio en sujetos quienes reciben el fármaco por primera vez. Así mismo, se ha visto aumento del riesgo ante dosis acumulativas [122]. Se ha mostrado en un reciente estudio danés que los corticoides aumentan los niveles de factores de coagulación y fibrinógeno lo que explicaría el elevado riesgo de ETEV, especialmente de EP[122]. Un incremento de 1.5 veces el riesgo de ETEV, ha sido visto en pacientes tratados con glucocorticoides por lo menos durante 30 días antes de una cirugía[123].

- **Antidepresivos**

Un estudio recientemente realizado en Reino Unido y Escocia, reportó un aumento en el riesgo de ETEV en pacientes mujeres quienes estaban tomando fármacos antidepresivos, independiente de su composición (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tricíclicos u otros) [124].

1.6.2.24 *Trombocitopenia inducida por la heparina*

El principal problema clínico asociado con la trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) es la trombosis tanto venosa como arterial. La TIH tipo 2, es la forma más grave y puede cursar en más de la mitad de los casos con trombosis venosas o arteriales, incluso de los grandes vasos.

1.6.2.25 Factores anatómicos

- **Síndrome del opérculo torácico**

El síndrome del opérculo torácico también llamado síndrome del estrecho torácico superior o síndrome del desfiladero toracobraquial. Se refiere a la compresión que puede afectar a la vena subclavia a su paso por el espacio anatómico comprendido entre la primera costilla, la clavícula y los músculos escaleno medio y anterior. Los movimientos repetitivos de abducción forzada y retroversión de la extremidad superior pueden causar un daño en la capa íntima del vaso. Esta alteración origina una superficie trombogénica y tejido de cicatrización extrínseco, lo que desencadena la trombosis (Síndrome de Paget Schroetter)[125]. Este síndrome puede afectar tanto la vena como a la arteria o a los nervios del plexo braquial. La forma venosa representa el 4% de todas las presentaciones del síndrome del opérculo torácico.

- **Síndrome de May Thurner**

Se refiere a la aparición de una TVP provocada por una compresión hemodinámicamente significativa de la vena iliaca común izquierda que se encuentra afectada a su paso entre la arteria ilíaca común derecha y el cuerpo vertebral subyacente, en la zona del promontorio sacro o la quinta vértebra lumbar[126]. Se relaciona con TVP iliaco femoral o insuficiencia venosa crónica. Es más común en mujeres entre los 20 y 50 años. De todas las TVP iliacas, se considera que como mínimo el 20% de todos los casos son un Síndrome de May Thurner.

- **Síndrome de atrapamiento poplíteo**

Es debido a una alteración de la anatomía muscular en la región poplíteo que puede provocar una compresión tanto de la arteria como de la vena poplíteo. Suele deberse a un recorrido anómalo de la inserción del gemelo, aunque la vena también puede ser comprimida por otras afecciones, como quistes de Baker, aneurismas de arteria poplíteo u otras alteraciones osteomusculares. En los casos de compresión venosa, dará clínica de insuficiencia venosa o incluso de trombosis venosa. La compresión dependerá de la posición anatómica de la extremidad y suele producirse con la extensión de la rodilla y la flexión plantar del pie producida por una contracción de la musculatura gemelar. Se considera que una de cada 4

personas presenta una compresión venosa poplítea, pero no se considera patológica si no presenta sintomatología.

- **Síndrome del cascanueces**

Se refiere a los síntomas y signos secundarios a la compresión de la vena renal izquierda a su paso entre la arteria mesentérica superior y la arteria aorta (en su versión anterior) o entre la arteria aorta y la columna en los casos de vena renal izquierda retroaórtica (versión posterior). Su prevalencia es desconocida debido a la gran variabilidad de presentación clínica. Su presentación es más frecuente en la tercera y la cuarta décadas de la vida y se relaciona más con el sexo femenino.

- **Malformación de la vena cava inferior (VCI)**

La TVP de las extremidades inferiores puede estar en relación con malformaciones congénitas de la VCI como la agenesia o hipoplasia[127]. En estos casos la TVP suele presentarse en pacientes jóvenes y puede ser bilateral y recurrente. La HVCI constituye una malformación congénita del sistema venoso con una incidencia muy baja (0,5-1%) en la población general y algo mayor en pacientes jóvenes con TVP sin otro factor predisponente (5%). En la mayoría de casos suele ser un hallazgo casual de las pruebas de imagen (69%), siendo la clínica predominante la TVP o la insuficiencia venosa crónica (31%). El 90% afecta la porción suprarrenal y sólo 6-10% al segmento renal o infrarrenal[127].

1.6.2.26 Síndrome de apnea del sueño

La ETEV, específicamente la EP, comparte algunas características con el síndrome de apnea del sueño, como la edad avanzada, la inactividad física y la obesidad. La asociación ha generado un problema de salud pública, dada la alta prevalencia de ambas entidades y las tasas de mortalidad generadas por la EP. En base a los componentes de la triada de Virchow, el síndrome de apnea del sueño, puede afectar los 3 mecanismos (daño endotelial, estasis sanguínea e hipercoagulabilidad). La hipoxia intermitente incrementa el estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria que resulta en un daño endotelial. Las alteraciones hemodinámicas relacionadas con esta entidad y el sedentarismo, favorecen la

estasis sanguínea así como el incremento de la coagulabilidad, la agregación plaquetaria y la disminución de la capacidad fibrinolítica[128].

1.6.2.27 *Cambios de estaciones*

Estudios han observado que las tasas de ingreso hospitalario secundarios a ETEV, bien sea por EP o TVP, son más elevadas durante los meses de invierno. Es posible que esto se relacione con la vasoconstricción secundaria a la reducción de la actividad o el aumento de infecciones durante esta temporada[129].

1.6.2.28 *Sepsis e infección sistémica*

La sepsis es una complicación sistémica grave de las enfermedades infecciosas. Se caracteriza por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico, que incluye varias líneas celulares con potencial inflamatorio como los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos y el endotelio vascular. Estos liberan diversas citoquinas como la IL-6, IL-1 y TNF α . La IL-6 expresa factor tisular que tiene la capacidad de activar la vía extrínseca de la coagulación, conduciendo a la generación de trombina y fibrina[130].

La sepsis bacteriana es un clásico ejemplo de coagulación desencadenada por inflamación, esta a su vez, inducida por injuria endotelial y expresión de FT en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica aguda, lo que lleva a la activación y consumo de factores de la coagulación y plaquetas, junto con alteración de la fibrinólisis, disrupción de la barrera endotelial y pérdida de los factores antitrombóticos fisiológicos [12].

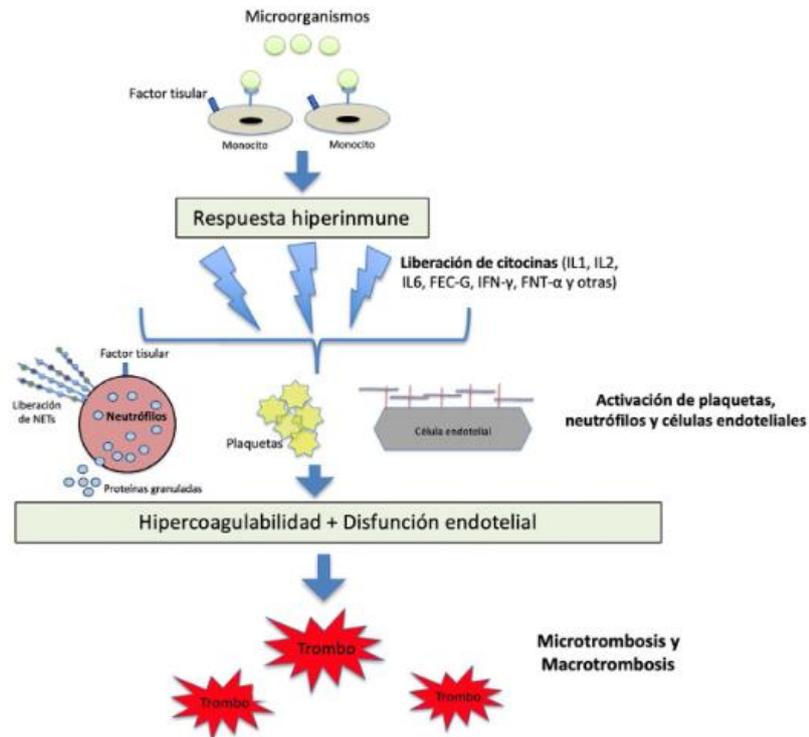


Figura 7. Fisiopatología de la activación de la coagulación en la sepsis. Tomado de López-Reyes R. et al [131]

1.6.2.29 COVID-19

El SARS-coV-2 es actualmente un problema sanitario mundial y ha ocasionado a día de hoy cerca de 1,5 millones de muertes confirmadas hasta la fecha. La enfermedad producida por el SARS-coV-2 se denomina COVID-19. Puede presentarse como una enfermedad paucisintomática hasta presentar cuadros de neumonía grave que evolucionan rápidamente a síndrome de distrés respiratorio asociado a fallo multiorgánico y con ello un estado de hipercoagulabilidad. Diversos estudios han descrito complicaciones trombóticas tanto arteriales como venosas y alteraciones de la coagulación, probablemente secundarios a que la infección provoca la liberación de mediadores inflamatorios como las citoquinas desencadenada por la propia respuesta inmunitaria que [131].

En la COVID-19 los mecanismos por los cuales se activan la cascada de la coagulación no están completamente claros, pero parece estar relacionada con la respuesta inflamatoria. Se considera que la activación excesiva del sistema inmune innato causa una tormenta de citoquinas que ocasiona daño en la microvasculatura y activa el sistema de coagulación[130]. La replicación viral del SARS-coV-2 desencadena la activación del sistema del complemento, con formación de C3a y C5. Estos productos del complemento son capaces de generar el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos, linfocitos y monocitos. Estos a su vez son responsables a de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, interferón- γ) lo que favorece la expresión del factor tisular, de trombomodulina y de moléculas de adhesión endotelial[132][133]. Otros autores sugieren que la infección por SARS-coV-2 facilita la inducción de una endotelitis en el lecho vascular pulmonar secundaria a una replicación viral rápida, causando apoptosis masiva de células endoteliales con una pérdida subsecuente de la función anticoagulante de la luz vascular[134].

La ETEV se produce como la consecuencia de la interacción de distintos factores de riesgo protrombóticos relacionados con el paciente y su entorno. Los pacientes con COVID-19 presentan de forma frecuente factores de riesgo como la obesidad, la edad avanzada, antecedentes de ETEV lo que sumado a la propia enfermedad que condiciona un estado de hipercoagulabilidad secundario a la infección, la inflamación excesiva, la hipoxemia y la inmovilización [131] [134][135].

Estudios realizados en la situación de pandemia que incluyeron pacientes críticos hacen referencia a una prevalencia de ETEV que varió entre el 9.5% y el 54%, condicionada a las diferencias metodológicas, el uso de trombopprofilaxis y el cribado sistémico de ETEV[136] [137] [138]. Los datos de incidencia de ETEV en pacientes hospitalizados por COVID-19 son similares a los publicados en series de otras enfermedades médicas. En cuanto a los pacientes que precisan ingreso en UCI por esta enfermedad, se ha observado un riesgo incrementado de ETEV aunque aún no está claro si es superior a enfermos que precisan UCI por otros procesos[131].

1.7 DIAGNOSTICO

Las principales manifestaciones clínicas de la ETEV son la EP y la TVP. Dada la alta morbimortalidad asociada con una TVP no tratada (EP fatal) y el riesgo que conlleva la anticoagulación, el diagnóstico de certeza es esencial.

El diagnóstico de la ETEV en general se rige por 3 premisas:

- La probabilidad clínica, que incluye la historia clínica, la exploración física, los antecedentes y factores de riesgo del paciente.
- Medición del Dímero D (DD).
- Pruebas de imagen: ecografía doppler del sistema venoso en el caso de la TVP, Angiotomografía computarizada (AngioTAC) de arterias pulmonares y/o gammagrafía de ventilación/perfusión, esto últimos en el caso de la EP.

En los últimos años se han establecido criterios clínicos capaces de determinar la probabilidad de desarrollar una TVP o EP.

1.7.1 Probabilidad clínica

1.7.1.1 *Trombosis venosa profunda*

La clínica de la TVP en las extremidades inferiores es inespecífica y en muchos pacientes incluso puede ser asintomática. Debe ser sospechada en pacientes que presenten edema del miembro, dolor, calor y eritema. Estos síntomas suelen ser habitualmente unilaterales, aunque podrían afectar las dos extremidades de manera concomitante. En el caso de la TVP distal los síntomas suelen limitarse a la región gemelar mientras que en los casos de TVP proximal se puede afectar toda la extensión de la extremidad.

Aunque puede ser inespecífica, la exploración física de las piernas, el abdomen y la pelvis debe realizarse ante la sospecha de TVP en búsqueda de dilatación de las venas superficiales, edema unilateral o aumento del diámetro de la extremidad con respecto de su contralateral, calor o eritema, dolor y/o hipersensibilidad a lo largo del trayecto del sistema venoso. Aunque se ha relacionado con la presencia de TVP, el signo de Homans, que hace referencia al

dolor a nivel gemelar con la dorsiflexión pasiva del pie [139], no es fidedigno de la entidad, con una sensibilidad entre 8 y 54% y una especificidad del 39-89%.

La adecuada combinación de la historia clínica, la clínica del paciente, la exploración física, la presencia o no de factores de riesgo además de la exclusión de diagnósticos alternativos, categorizará la posibilidad de TVP como diagnóstico.

Varias aproximaciones diagnósticas se han intentado estandarizar para el diagnóstico de pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP, pero ninguno de ellos ha sido infalible. Su objetivo pretende mejorar la seguridad diagnóstica del clínico, guiar la selección de pruebas complementarias y minimizar el riesgo de errores terapéuticos.

De los diversos modelos clínicos realizados hasta el momento para el diagnóstico de TVP, el modelo de Wells (tabla 7) es el mejor estudiado y analizado de forma prospectiva, con determinación de su fiabilidad diagnóstica [140] [141]. Este modelo fue desarrollado inicialmente en 1995 [142] y modificado posteriormente en 1997[143] y en 2003[144] sin que fuese afectada la utilidad clínica. Esta última modificación fue estudiada con un algoritmo que incluía la medida del DD.

El estudio por el que se desarrolla el modelo, concluye que en pacientes clasificados como improbable para TVP con DD negativo (<500mg/ml), se puede excluir el diagnóstico de TVP sin necesidad de realizar ecografía u otras pruebas adicionales, con una prevalencia de falsos negativos de tan solo 0.4%[144]. En aquellos pacientes clasificados como improbable para TVP, con un DD positivo, una ecografía Doppler debe ser realizada.

Característica clínica	Puntuación
Cáncer activo (paciente recibiendo tratamiento para cáncer dentro de los 6 meses previos o actualmente recibiendo tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola, de las extremidades inferiores	1
Postración en cama por tres días o más, o cirugía mayor dentro de las 12 semanas previas que haya requerido anestesia general o regional	1
Dolor localizado a lo largo del trayecto del territorio venoso profundo	1
Edema de todo el miembro	1
Edema de la zona gemelar (pantorrilla) de más de 3 cm de forma comparativa con la contralateral asintomática (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea confinado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
TVP previa documentada	1
Diagnóstico alternativo igual o más probable que la TVP	-2
Probabilidad de TVP	
Probable	>2 puntos
Improbable (3%)	< 2 puntos

Tabla 8. Modelo predictivo de Wells (modificado 2003). Tomado de Wells et. al[144].

1.7.1.2 Embolia de pulmón

La presentación clínica de la EP varía desde la disnea leve hasta el shock o hipotensión sostenida. Debe ser sospechado en todos los pacientes que se presenten con disnea o empeoramiento de disnea, dolor torácico o hipotensión mantenida sin una causa alternativa obvia[145]. El síncope es una manifestación rara, pero una forma de presentación importante ya que puede ser indicio de una reducción grave de la reserva hemodinámica.

El diagnóstico de EP constituye un reto diagnóstico por la variabilidad e inespecificidad de la clínica. De los pacientes en los que hay sospecha de EP, el diagnóstico se confirma de forma objetiva en solo el 20% de los casos[145].

Una evaluación estandarizada mediante los modelos predictivos de probabilidad clínica clasifica a los pacientes en categorías con prevalencias de EP diferente y facilita la interpretación de las pruebas diagnósticas. En el caso de la EP, el modelo de Wells (Tabla 8) y la escala de Ginebra (Tabla 9) han sido ampliamente validadas.

Característica clínica	Puntuación
Diagnóstico alternativo o menos probable que EP	3
Signos o síntomas de TVP	3
Antecedentes de TVP o EP	1.5
Inmovilización durante al menos 3 días o cirugía en el último mes	1.5
Frecuencia cardiaca (FC) mayor a 100/min	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer en tratamiento activo o en tratamiento paliativo en los último 6 meses	1
Probabilidad*	
Probabilidad baja	< 2 puntos
Intermedio probabilidad	2-6 puntos
Alta probabilidad	> 6 puntos

Tabla 9. Modelo predictivo de Wells para EP[146].

* Para DD de alta sensibilidad.

Las escalas son comparables entre sí, aunque el modelo predictivo de Wells incluye una variable subjetiva mientras la escala de Ginebra solo incluye variables objetivas. Las dos escalas han sido recientemente simplificadas [147] [148] y validadas de forma externa[149] [150].

Característica clínica	Puntuación
Edad > 65 años	1
Antecedente de TVP o EP	3
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes	2
Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ 1 año	2
Dolor unilateral en miembros inferiores	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardiaca 75-94/min	3
Frecuencia cardiaca ≥ 95/min	5
Dolor a la palpación en extremidades inferiores y edema unilateral	4
Probabilidad*	
Baja probabilidad	0-3 puntos
Intermedia probabilidad	4-10 puntos
Alta probabilidad	≥ 11 puntos

Tabla 10. Escala de Ginebra [151].

En la EP, la radiografía de tórax suele ser anormal, pero los hallazgos suelen ser inespecíficos (derrame pleural, atelectasia, elevación de un hemidiafragma)[152]. Esta técnica es importante para corroborar o excluir el diagnóstico de otras entidades patológicas con un cuadro clínico similar. Se han descrito algunos signos radiológicos que solo se presentan en EP extensas como la opacidad de la base pleural (joroba de Hampton), amputación de la arteria pulmonar (signo de Palla) y el triángulo de oligohemia focal con base pleural y vértice hacia el hilio pulmonar (signo de Westermarck), aunque estos se presentan en un bajo porcentaje de los casos.

El electrocardiograma (ECG), es generalmente anormal hasta en un 70 % de los casos, sin embargo, los hallazgos no son los suficientemente sensibles o específicos. En un 6-10% de los casos, los datos de sobrecarga del ventrículo derecho (VD) como la inversión de las ondas T en las derivaciones V1 a V4, el patrón de QR en la derivación V1, y el bloqueo de rama derecha, son útiles cuando aparecen de novo al comparar con ECG previos [153]. El patrón S1Q3T3 (complejo de McGinn-White) se puede objetivar hasta en el 15-25% de los pacientes.

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de una EP aguda[55], pero aumentan el índice de sospecha[154].

1.7.2 Dímero D

El DD es un péptido, producto de la degradación de la fibrina, que está presente en el trombo y que se genera cuando la fibrina es proteolizada por la plasmina. Se encuentra elevado en casi todos los pacientes con una TVP (alta sensibilidad). Su especificidad es baja debido a que los niveles se encuentran elevados en muchas otras condiciones (malignidad, sepsis, cirugía reciente, trauma, embarazo, insuficiencia renal).

Un resultado negativo es útil para descartar una TVP, particularmente, en aquellos pacientes en los cuales la sospecha clínica es baja o moderada. Aun así, un resultado negativo es obtenido en cerca de 30% de pacientes ambulatorios. Un resultado positivo, no es diagnóstico e indica la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales [155][28][156]. En pacientes con DD negativo, la incidencia de ETEV en los siguientes 3 meses es del 0.14%[55].

Un metaanálisis que incluía 217 estudios, reportó un alta sensibilidad del DD en función de la técnica (Tabla 10): *Enzyme-linked immunofluorescent assays* - ELISA- (96%), microplate-ELISA (94%) y semicuantitativo o inmunturbidimétrico (93%)[155]. El ELISA convencional no es útil en la práctica clínica, por su elevado coste además del largo tiempo en horas que precisa para su determinación. Las pruebas cualitativas derivadas del látex y el análisis de aglutinación de sangre total tienen una menor sensibilidad (85-90%).

Sensibilidad	Método	Test de laboratorio
Alta	ELISA	Asserachrom® Dimertest Gold®
	ELFA (Ezyme-Linked Fluorescence Assay)	VIDAS®
	Látex por inmunoturbidimetría	IL-test® Liatest® Auto Dimertest
Moderada	Inmunoanálisis sangre total (aglutinación por hematíes)	SimpliRED®
Baja	Látex por inmunoaglutinación	Dimertest® D-Dimer test®

Tabla 11. Técnicas de determinación de DD. Test de laboratorio de uso habitual en España. Modificada de Uresandi et. al[55].

Si se consideran de forma conjunta todas las técnicas disponibles, la sensibilidad para la TVP proximal es del 94% y desciende al 82% en las formas distales. En el caso de la EP la sensibilidad es del 95% y la especificidad del 39%. La menor sensibilidad se explica por el menor tamaño del trombo en el caso de la TVP.

Los valores de DD varían con la edad, dificultando la especificidad en pacientes mayores por lo que el uso de un valor de corte más alto mejora la utilidad y especificidad[157][158]. Así mismo, los niveles de DD aumentan en pacientes con infarto agudo de miocardio, infecciones agudas, cáncer, periodo postquirúrgico y mujeres en segundo o tercer trimestre de gestación[2] (Tabla 11).

Enfermedad arterial tromboembólica: Infarto de miocardio, ictus, isquemia aguda, fibrilación auricular, trombo intracardiaco, disección aórtica.
Enfermedad tromboembólica venosa: TVP, EP
Coagulación intravascular diseminada
Preeclampsia o eclampsia
Uso de agentes trombolíticos
Insuficiencia cardiaca
Infección aguda o sepsis
Cirugía o trauma
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Episodio vaso-oclusiva por células falciformes
Enfermedad severa del hígado
Enfermedad oncológica
Enfermedad renal: síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica
Embarazo normal
Malformaciones venosas

Tabla 12. Situaciones que incrementan los niveles de DD. Modificado de Soto M[159].

En el caso de la EP, en los pacientes hemodinámicamente estables con probabilidad de EP baja o intermedia, un DD de alta sensibilidad ($\geq 95\%$) negativo excluye el diagnóstico de EP.

En los pacientes con una duración prolongada de la clínica se ha visto que la sensibilidad disminuye, debido a que los niveles de DD disminuye de forma fisiológica y progresiva desde el momento en el que se produce el trombo, pudiendo encontrar resultados negativos en cuadros de más de 1 semana de evolución. La determinación de DD después de suspender el tratamiento anticoagulante puede ayudar a la toma de decisiones, ya que sumado a otras consideraciones de riesgo, puede orientar la decisión de reanudar la ACO [160].

Los valores de DD se relacionan con la extensión de la enfermedad y por lo tanto con su gravedad. Debido a esto, se ha observado una relación entre la mortalidad y las concentraciones elevadas del DD. En un estudio del RIETE, se objetivó un incremento de mortalidad en los pacientes con valores de DD mayores a 5.000ng/ml, determinado mediante técnica de IL-test[161].

1.7.3 Imágenes diagnósticas

Tras haber establecido la sospecha y la probabilidad de sufrir ETEV, el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante pruebas de imagen que confirmen la existencia de un trombo.

1.7.3.1 Ecografía Doppler

La ultrasonografía Doppler o ecografía Doppler es la prueba diagnóstica de elección un paciente con sospecha de TVP. Hay dos modalidades, la ecografía por compresión y la ecografía Doppler color. En la ecografía por compresión, el criterio diagnóstico es la imposibilidad de compresión del trayecto venoso. De forma general, la sensibilidad y la especificidad a nivel proximal es mayor del 95%.

La ecografía por compresión tiene una utilidad limitada y disminución de la sensibilidad en pacientes con trombos en las vena gemelares o de la pantorrilla y las venas ilíacas[162]. La adición del sistema Doppler color suple las deficiencias de la ecografía por compresión en estas zonas[163].

En el caso de la TVP aguda, la vena pierde su capacidad de compresión por la distensión pasiva causada por un trombo agudo (aspecto homogéneo y ecogenicidad baja). Una vena no colapsable o parcialmente colapsable, significa que tiene un trombo en su interior, independientemente de que se observe o no el material ecogénico en la luz vascular. En este caso se determina como positiva la interpretación de la ecografía. Un estudio negativo, es aquel en el que se demuestra adecuada compresibilidad de todas las venas. Un estudio no concluyente, es aquel en el que es incierta la posibilidad de TVP debido a la dificultad de visualizar las venas por obesidad mórbida, edema, cirugía reciente, lesiones de la piel o presencia de escayolas. Así mismo sucede en venas menores de 5cm de longitud o 2 cm de diámetro y en pacientes con antecedente de TVP. En estos últimos, cuando el trombo aún está presente, se presenta la dificultad de determinar si este es agudo o crónico[164]. Algunos estudios han mostrado que el incremento del diámetro del trombo residual en 2 a 4 mm podría considerarse como una recidiva trombótica[165].

La exploración ecográfica completa comprende confirmar la compresibilidad de la zona femoral y poplítea, así como del drenaje a nivel

proximal de las venas del sóleo y gemelares. Si se detecta la presencia de una TVP a nivel femoral se hace necesario explorar la zona iliocava.

En varios estudios se ha visto que el 70-80% de las TVP se localizan a nivel proximal, mientras que las restantes son distales (por debajo de la vena poplítea)[155].

1.7.3.2 Tomografía computarizada venosa

Los trombos en una tomografía computarizada (TC) se identifican usualmente al demostrar un defecto de repleción del medio de contraste. Tienen una sensibilidad y especificidad similares a la ecografía. Las principales desventajas de esta técnica, son las derivadas de la toxicidad al medio de contraste[166].

1.7.3.3 Venografía con contraste

Se realiza inyectando contraste yodado dentro de la vena dorsal del pie hacia todo el sistema venoso de la extremidad inferior. Un defecto intraluminal es diagnóstico de TVP [155]. Es invasiva, cara y con dificultad técnica para la canalización de la vena dorsal del pie. Tiene como desventajas, la variabilidad intra e interobservador al momento de la interpretación y se asocia con las complicaciones propias de la administración del medio de contraste (reacciones alérgicas e insuficiencia renal)[167].

1.7.3.4 Resonancia magnética

En la resonancia magnética (RM), la trombosis venosa se aprecia un defecto de repleción que puede ser visto sin contraste, aunque se prefiere el uso de gadolinio como medio de contraste. La técnica ha sido poco estudiada para ETEV. Las pequeñas series de casos han informado porcentajes de sensibilidad de más del 95% para el diagnóstico de TVP [168] [169]. Hay que tener en cuenta las complicaciones propias del medio de contraste y la ansiedad del paciente ante los espacios cerrados.

1.7.3.5 *AngioTC de arterias pulmonares*

Es el método principal y la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de EP. Permite la valoración del árbol vascular hasta por lo menos el nivel segmentario [170] con una alta sensibilidad y especificidad.

El estudio PIOPED II, fue un estudio multicéntrico en el que se evaluó la utilidad diagnóstica del AngioTC de 4, 8 y 16 multidetectores en pacientes con sospecha de EP. La sensibilidad global fue del 83% y la especificidad del 96%. El valor predictivo negativo fue solo del 60% en pacientes con probabilidad clínica alta de EP [171].

En general se ha visto que un resultado negativo en esta prueba es un criterio adecuado para descartar la EP en pacientes con una probabilidad clínica no alta. Aun es controvertido si los pacientes con un resultado negativo y una alta probabilidad clínica deben ser sometidos a otras pruebas adicionales como la ecografía de miembros inferiores o la gammagrafía de ventilación-perfusión[154]. La información obtenida del AngioTC permite además de confirmar la EP, valorar la extensión de la obstrucción arterial y la presencia de dilatación del ventrículo derecho[56].

Un AngioTC proporciona una dosis efectiva de radiación de 7 miliSievert (equivalente a 2 años de radiación natural de fondo) lo que supone un riesgo adicional de por vida de cáncer fatal bajo[55]. En las mujeres embarazadas se prefieren otras técnicas, pero si se hace preciso se recomienda protección mamaria.

1.7.3.6 *Gammagrafía pulmonar o de ventilación/perfusión*

Se ha convertido en el método de segunda línea para el diagnóstico de EP y suele utilizarse en pacientes que no toleran el medio de contraste intravenoso, en pacientes con insuficiencia renal o en gestantes con sospecha de EP y ecografía Doppler de las extremidades inferiores negativa. Fue la primera técnica de imagen no cruenta para el diagnóstico de EP.

Para la realización de la prueba se realiza una inyección intravenosa de partículas de albúmina marcadas con tecnecio-99m, que bloquean una pequeña fracción de capilares pulmonares lo que permite la evaluación de la perfusión pulmonar de tal forma que donde hay oclusión de las ramas arteriales, el lecho

capilar no recibe las partículas y se dibuja en las imágenes el área afectada. El estudio de perfusión se combina con estudios de ventilación que se realizan a su vez con trazadores para aumentar la especificidad mediante la identificación de hipoventilación. En el caso de EP, el estudio de ventilación será normal [172].

En el estudio PIOPED[173]., estudio prospectivo con una muestra de 933 pacientes, realizado para determinar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ventilación perfusión, el estudio fue diagnóstico en tan solo el 30-50% de los pacientes. El valor predictivo negativo de la gammagrafía normal fue del 97%[145] y el valor predictivo positivo de una gammagrafía de alta probabilidad fue del 85-90%. Los resultados de la prueba se clasifican de acuerdo a los criterios establecidos, en probabilidad baja, intermedio o alta. La alta probabilidad es válida para hacer el diagnóstico de EP, la de probabilidad intermedia será diagnóstica si se acompaña de TVP y la de baja probabilidad es válido para descartar la EP.

1.7.3.7 Angiorresonancia pulmonar

Es una prueba con ventajas similares a las del AngioTC pulmonar en lo que se refiere a la obtención de imágenes de la vasculatura pulmonar. Tiene la ventaja de utilizar gadolinio como medio de contraste y evitar la radiación de los pacientes. Se reserva para pacientes con alergia al contraste yodado. En los pacientes con insuficiencia renal grave dada por un aclaramiento de creatinina $< 30\text{ml/min}$, está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Su sensibilidad es cercana al 78% y su especificidad al 99%[174].

1.7.3.8 Ecocardiograma

En general, esta prueba carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de la EP. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la EP como causa de compromiso hemodinámico[55].

Su utilidad radica en la evaluación de la función del VD en los pacientes con EP con fines pronósticos. Para ello usa diferentes parámetros cuantitativos (tiempo de aceleración de la eyección pulmonar o *tricuspid anular plane systolic excursion-TAPSE*-, la presión de arteria pulmonar, diámetro telediastólico del VD en el eje paraesternal largo, cociente telediastólico de los diámetros ventriculares en la

proyección de 4 cámaras, diámetro de la vena cava inferior , entre otros[56]. En pacientes hemodinámicamente inestables, sin disponibilidad de AngioTC, la ecocardiografía debe ser realizada para confirmar la presencia de disfunción del ventrículo derecho[145].

1.8 PLAN DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ETEV, se basa en algoritmos diagnósticos validados y que se actualizan de forma periódica [55] [155] [175]. Al abordar un paciente con sospecha de ETEV, se debe realizar de acuerdo a los signos y síntomas, la probabilidad pretest, para lo que se utilizan los modelos de predicción clínica (modelo de Wells para TVP y EP y escala de Ginebra)[144] [146] [151].

Existen algoritmos de decisión, que indican los pasos a seguir en función de la probabilidad clínica, lo que culmina en la decisión de poder excluir la entidad o la realización de pruebas adicionales. Según se ha descrito, la utilización de estos algoritmos diagnósticos permite la exclusión de la ETEV hasta en un 40% de los casos sin necesidad de realizar pruebas adicionales.[155] [175].Sin embargo, hay estudios que muestran que el uso de estos algoritmos no están suficientemente implementados en la práctica clínica, lo que podría suponer errores diagnósticos por sobre o infradiagnóstico con las consecuencias que esto conlleva[176].

La prevalencia de ETEV confirmada en pacientes sometidos a pruebas diagnósticas por sospecha de la enfermedad es baja: entre el 10 y el 35%. Este hecho justifica el uso de algoritmos diagnósticos con diversas combinaciones de pruebas complementarias.

1.8.1 Algoritmos diagnósticos para trombosis venosa profunda

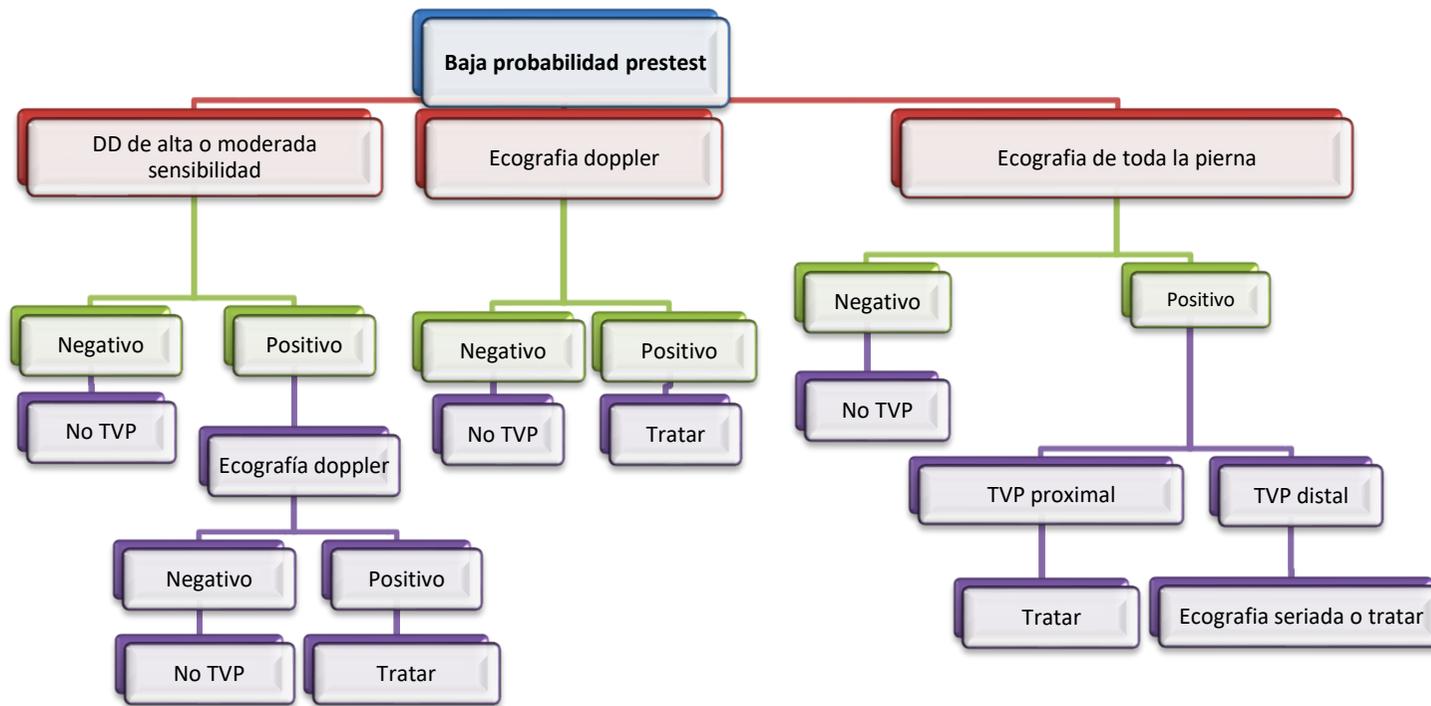


Figura 8. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con baja probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155]

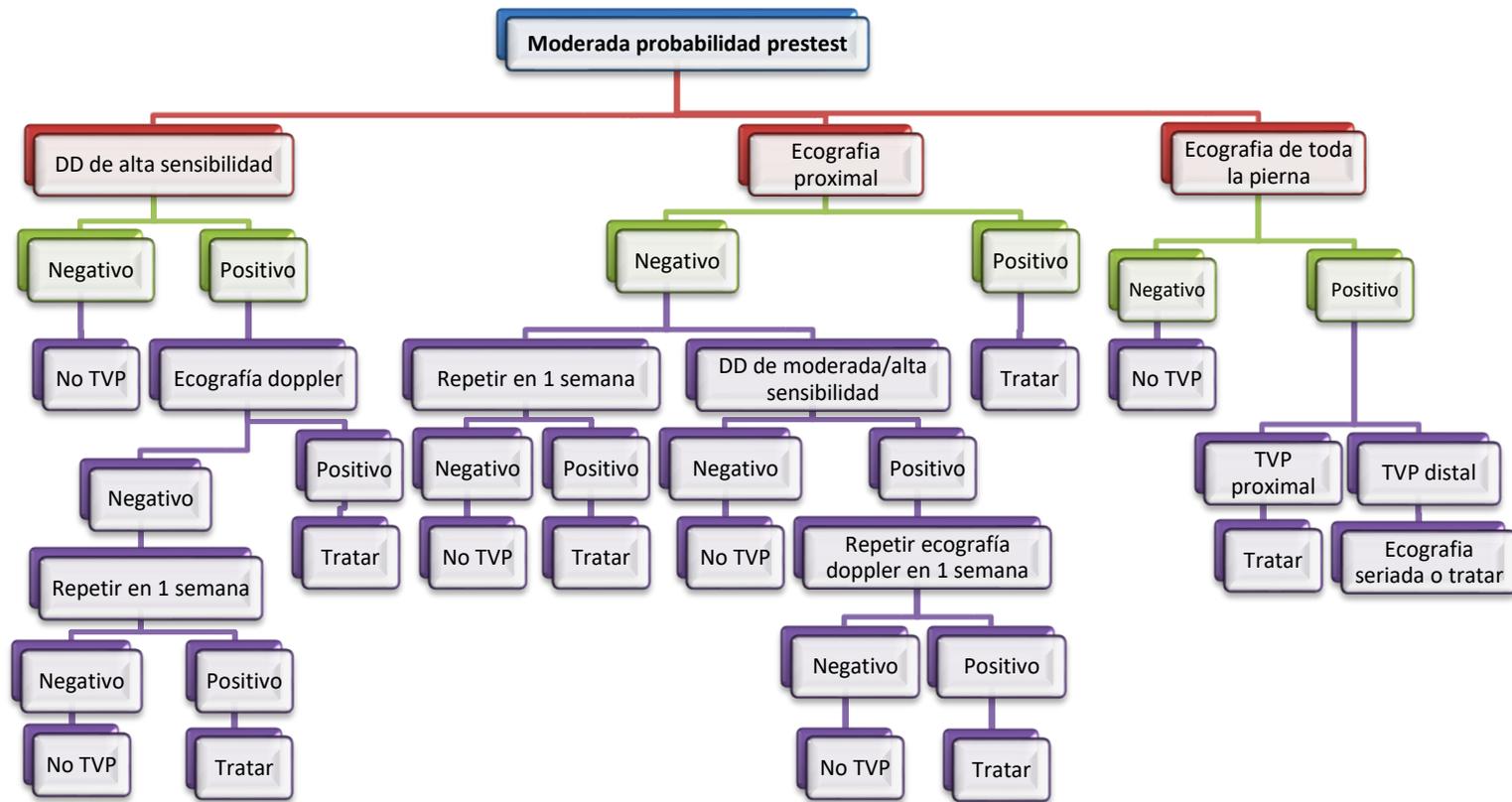


Figura 9. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con moderada probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155]

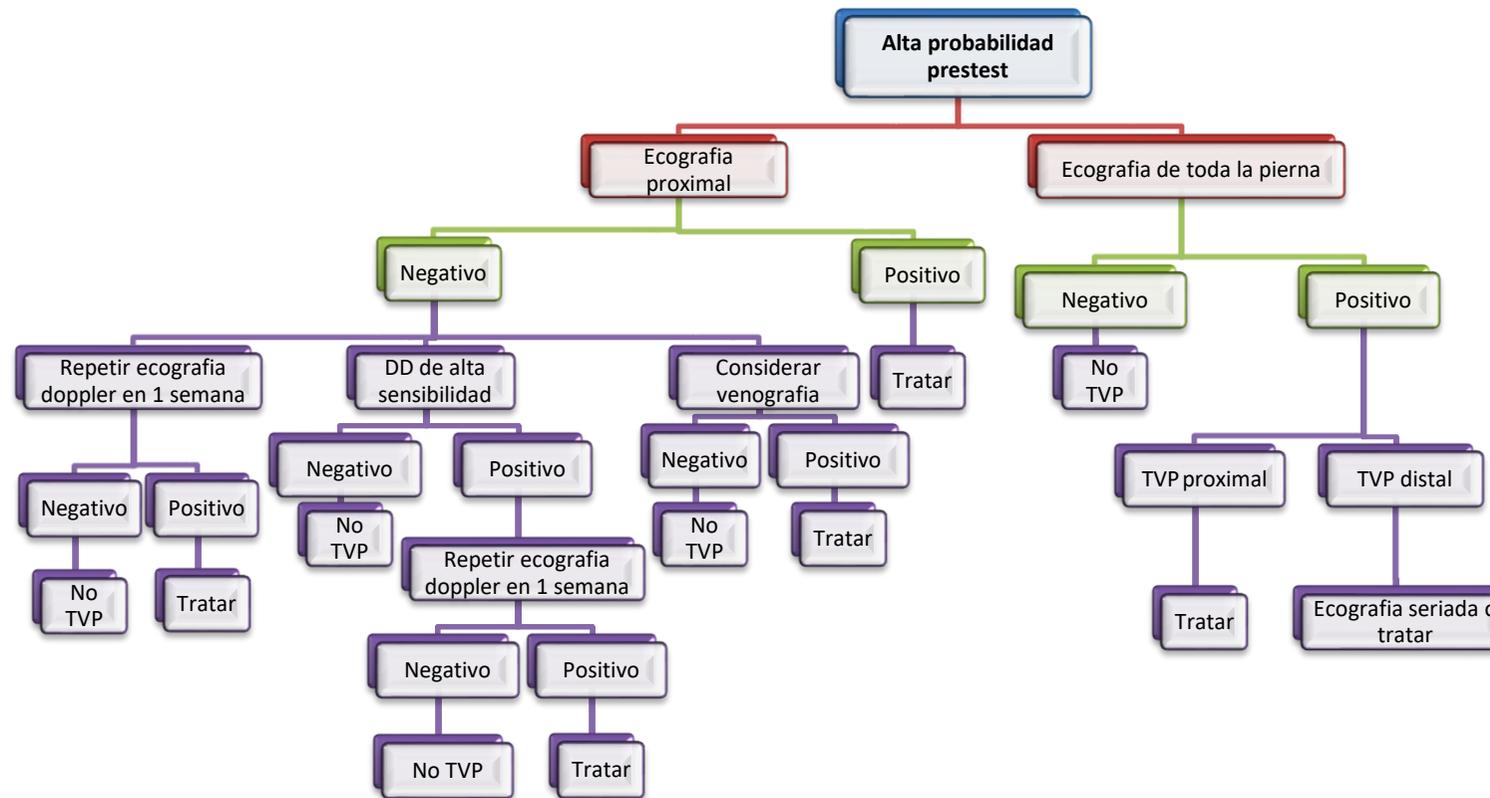


Figura 10. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con alta probabilidad pretest. Modificado de Bates et. al[155]

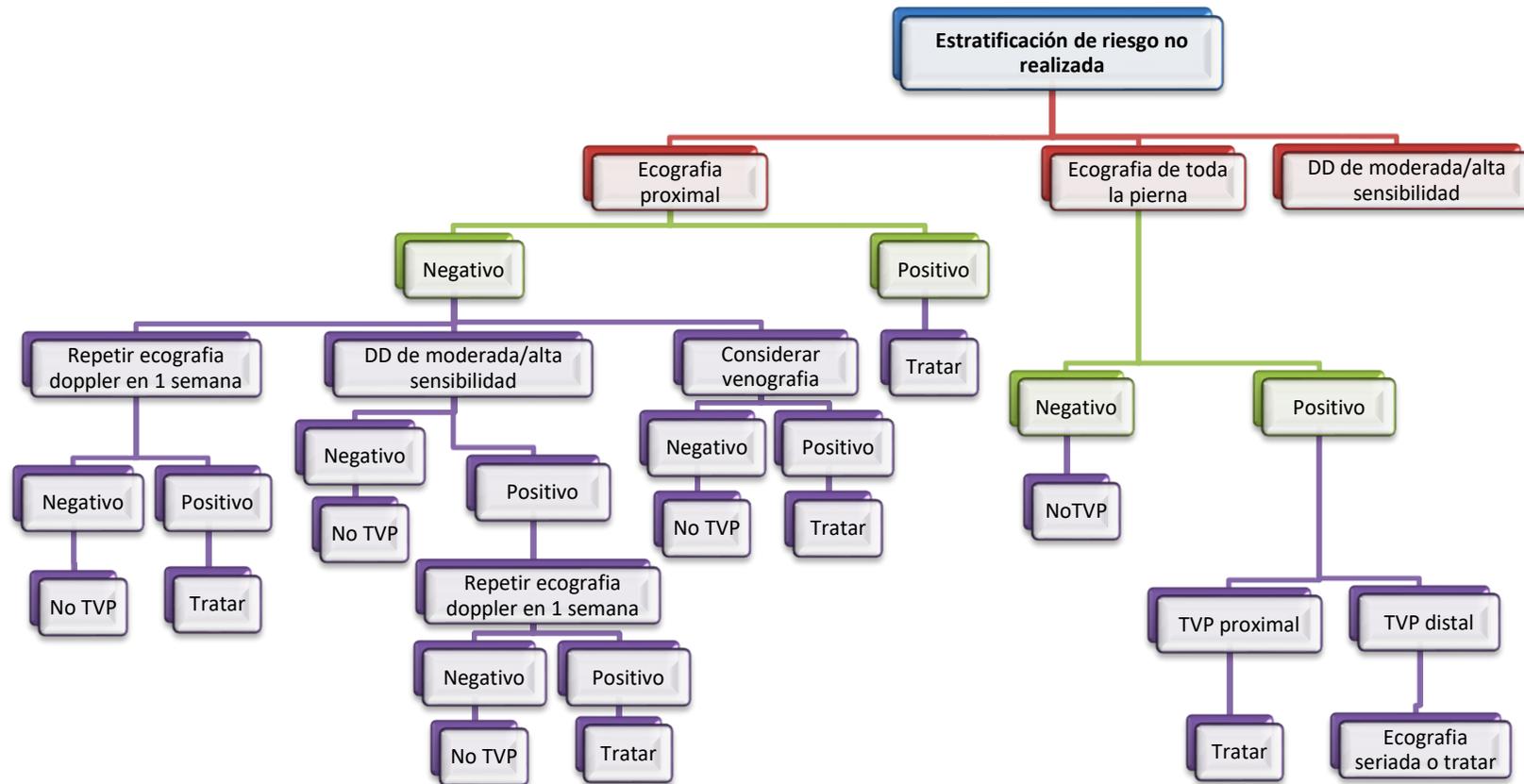


Figura 11. Recomendaciones para la evaluación de sospecha de TVP de extremidad inferior en pacientes con probabilidad pretest no realizada. Modificado de Bates et. al[155]

1.8.2 Algoritmos diagnósticos para Embolia Pulmonar

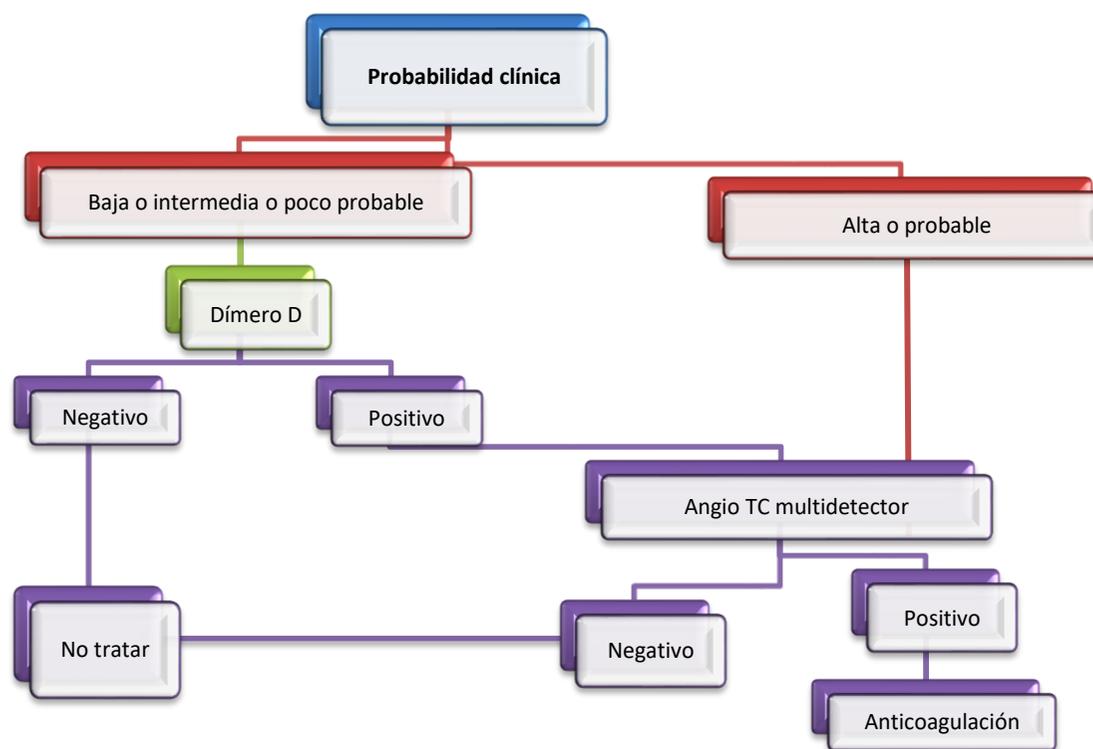


Figura 12. Algoritmo diagnóstico para el paciente estable hemodinámicamente con AngioTAC multidetector. Modificado de Uresandi et. al[55]

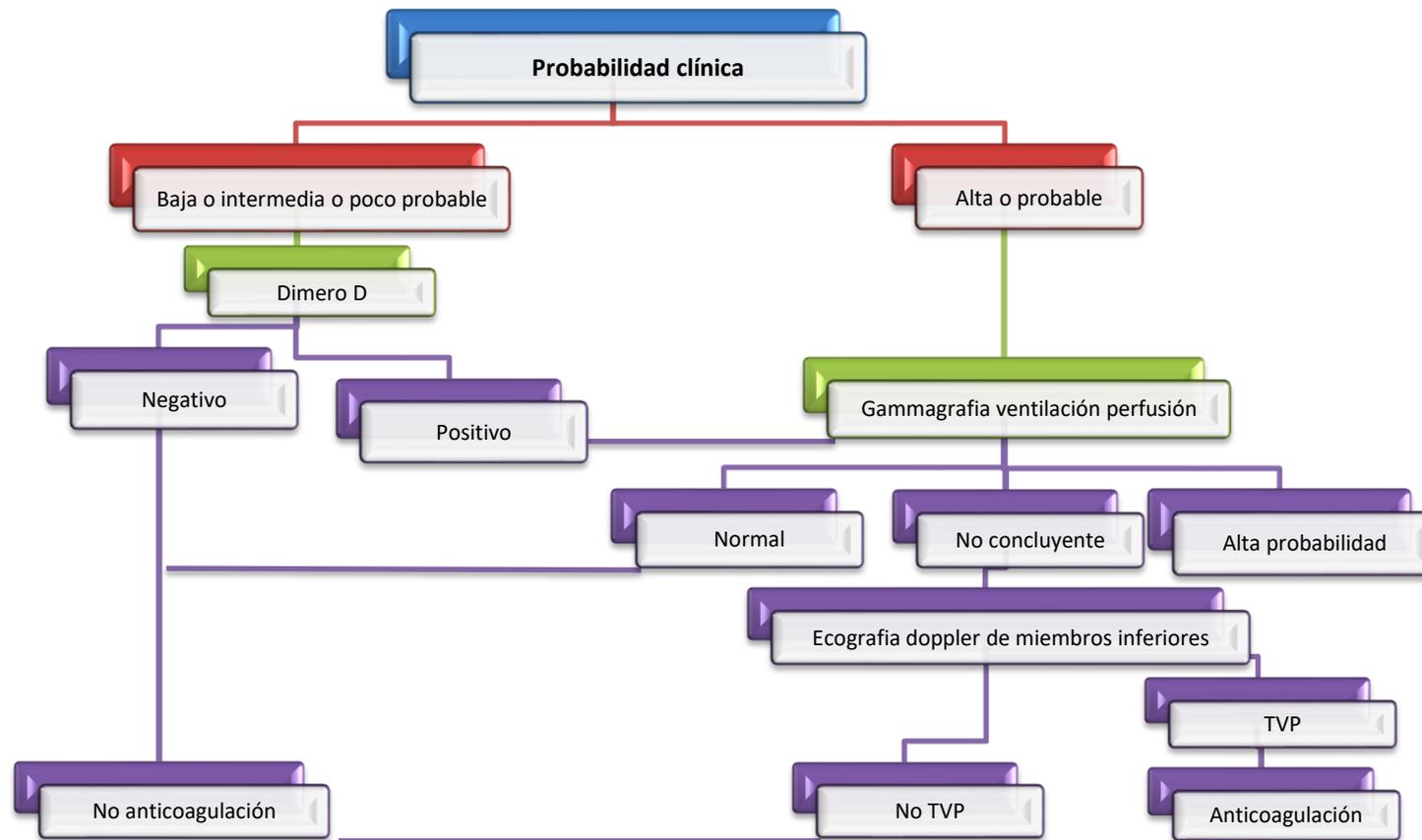


Figura 13. Algoritmo diagnóstico para el paciente estable hemodinámicamente con Gammagrafía ventilación-perfusión. Modificado de Uresandi et. al[55]

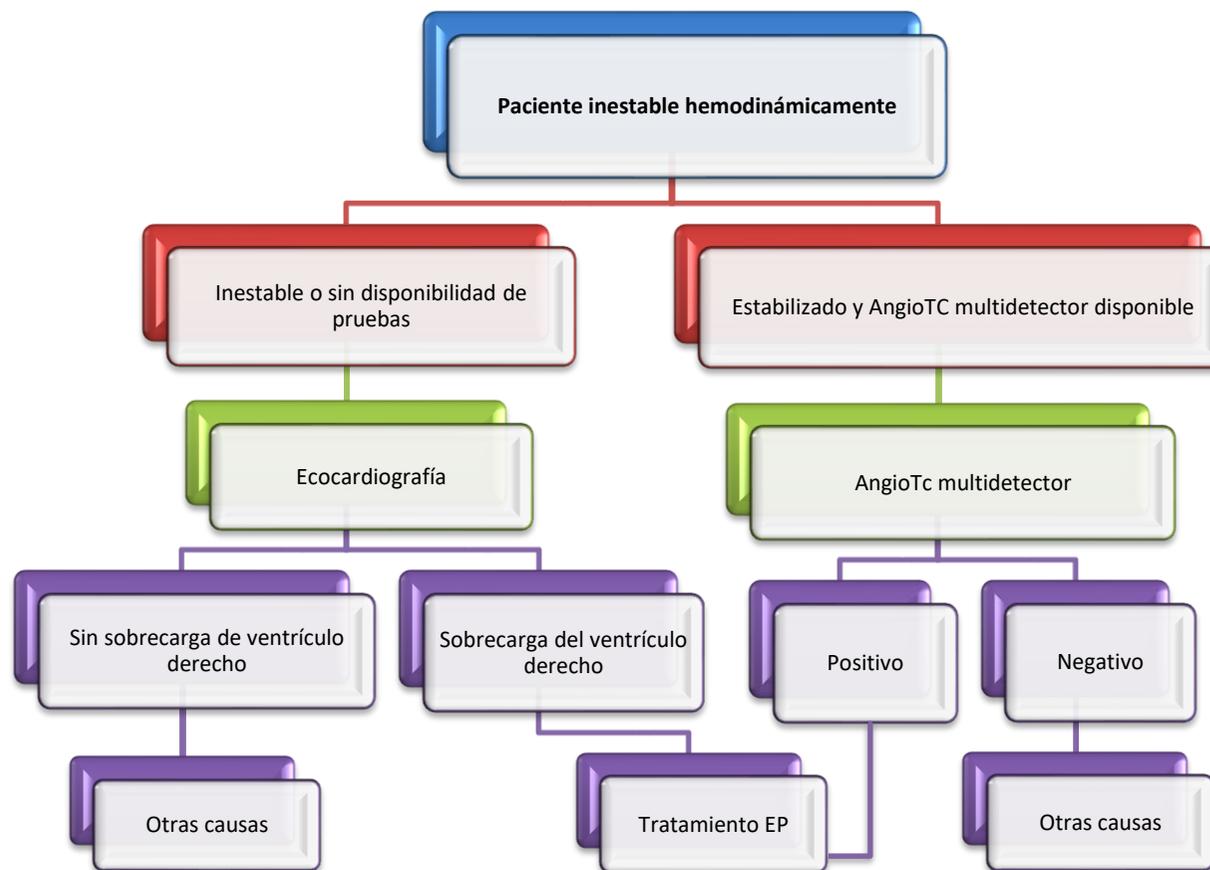


Figura 14. Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinamicamente con sospecha de EP. Modificado de Uresandi et. al[55]

1.8.3 Estratificación pronóstica de los pacientes con embolia pulmonar

Tras haber confirmado la EP es importante la estratificación del riesgo, ya que puede influir en la decisión de ingreso hospitalario y en la duración del tratamiento. La estratificación actual del riesgo en la EP sintomática incluye 4 grupos de pacientes y las estrategias terapéuticas recomendadas se basan en dicha estratificación. La situación hemodinámica en el momento de presentación de la EP tiene la mayor significación pronóstica de la mortalidad a corto plazo.

Los pacientes con EP que se presentan con inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica <90mmHg) se consideran de alto riesgo, por lo que, tras confirmarse el diagnóstico mediante angiografía pulmonar o ecocardiografía transtorácica, las guías clínicas y las recomendaciones de expertos proponen el tratamiento fibrinolítico si no existe riesgo hemorrágico alto.

En aquellos pacientes hemodinámicamente estables, tras confirmar el diagnóstico, la estratificación del riesgo ayuda a diferenciar entre aquellos pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio-bajo y riesgo intermedio-alto[56]. En pacientes de bajo riesgo, estaría indicada la anticoagulación estándar y podría considerarse la posibilidad de un alta precoz y manejo ambulatorio[175][177].

El grupo más difícil de clasificar es el de riesgo intermedio, es decir, aquellos pacientes que se presentan hemodinámicamente estables al momento del diagnóstico, pero que pueden sufrir inestabilización hemodinámica posteriormente, bien sea, por recurrencia trombótica o por deterioro de la función ventricular derecha. En estos pacientes, se sugiere la combinación de herramientas pronósticas que valoren la disfunción del ventrículo derecho, la isquemia miocárdica, el estrés del cardiomiocito o la carga trombótica, para identificar a aquellos pacientes con riesgo intermedio-alto que podrían beneficiarse de una monitorización intensiva y un tratamiento de reperfusión ante una descompensación hemodinámica.

Para la identificación de pacientes de bajo riesgo, las escalas pronósticas han demostrado tener un buen valor predictivo negativo además de ser baratas y sencillas de aplicar. Dada la alta sensibilidad y capacidad predictiva y tras haber sido validadas en numerosas publicaciones, tanto la escala *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) original[178] (Tabla 12) como su versión simplificada[179]

(Tabla 13), se aceptan como las más válidas y fiables para identificar a pacientes con EP y bajo riesgo de mortalidad a 30 días[56].

Variable	Puntaje
Edad	1 por año
Sexo masculino	+10
Antecedente de cáncer	+30
Antecedente de Insuficiencia cardiaca crónica	+10
Antecedente de enfermedad pulmonar crónica	+10
Frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm	+20
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	+30
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20
Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$	+20
Estado mental alterado	+60
Saturación de oxígeno $< 90\%$	+20

Tabla 13. Escala PESI. Modificada de Jiménez et. al [179].

Clase I: ≤ 65 puntos: muy bajo riesgo (0-1.6%). **Clase II:** 66-85 puntos: bajo riesgo (1.7-3.5%). **Clase III:** 86-105 puntos: riesgo moderado (3.2-7.1%). **Clase IV:** 106-125 puntos: alto riesgo (4-11.4%). **Clase V:** > 125 puntos: muy alto riesgo (10-24.5%)

La escala de PESI simplificada (sPESI), utiliza 7 factores de la escala de PESI original. Al comparar con la escala PESI, el sPESI tiene una sensibilidad (S) del 91.6%, una especificidad ϵ del 38%, un valor predictivo positivo (VPP) de 11% y un valor predictivo negativo (VPN) de 99%[58]. El poder de discriminación para predecir la mortalidad a 30 días es similar[179], pero es más fácil de usar, lo que reduce la complejidad.

Variable	Puntaje
Edad > 80 años	1
Antecedente de cáncer	1
Antecedente de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardiaca > 110 rpm	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno $< 90\%$	1

Tabla 14. Escala de PESI simplificada. Modificada de Jiménez et al. [179]

Bajo riesgo: 0. Alto riesgo: ≥ 1

Otro modelo clínico útil, con S (>80%) y una E del 56%, para clasificar los pacientes con EP en el grupo de bajo riesgo, cuando no reúnen ninguno de los parámetros del modelo predictivo, son los criterios Hestia (Tabla 14). Estos criterios aún no tienen una validación externa[180].

Variable	Puntaje
Inestabilidad hemodinámica	1
Necesidad de trombolisis o embolectomía	1
Alto riesgo de sangrado o sangrado activo	1
Necesidad de oxígeno suplementario para Saturación > 90% durante 24 horas	1
Diagnóstico de la EP durante la toma de anticoagulación	1
Necesidad de medicación analgésica intravenosa durante 24 horas	1
Motivo médico o social para tratamiento hospitalario durante 24 horas	1
Aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1.73m ²	1
Insuficiencia hepática grave	1
Embarazo	1
Antecedente de trombocitopenia inducida por heparina	1

Tabla 15. Criterios de Hestia. Modificada de Roy et.al[181].

Si la puntuación es ≥ 1 , el paciente no puede ser tratada de forma ambulatoria.

Otra herramienta pronóstica para la estratificación del riesgo de los pacientes, son los marcadores biológicos, que incluyen marcadores de disfunción: propéptido natriurético cerebral (BNP), propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), marcadores de daño cardiaco como la Troponina T y otros no cardiacos como el Dímero D (DD) o el lactato plasmático.

Los niveles del BNP o NT-proBNP normales y hemodinámicamente estables, serían un grupo seguro de pacientes para considerar el tratamiento ambulatorio y con un alto VPN para mortalidad. Estudios, han mostrado que aquellos con bajos niveles de BNP (<100pg/ml) o NT-ProBNP (< 600pg/ml) tienen una mortalidad a 30 días de 1.3%[56][182].

La determinación de la troponina (biomarcador sensible y específico de daño miocárdico directo) también se correlaciona con la disfunción del VD. Asociada a la evaluación de la escala de riesgo PESI o sPESI, podrían ser

considerados para identificar los pacientes con EP aguda susceptibles de tratamiento ambulatorio.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, el método más utilizado en la práctica clínica para evaluar la función del VD es la ecocardiografía transtorácica[55], en cuyo caso la disfunción del mismo se asocia con un elevado riesgo de mortalidad precoz aunque con un valor pronóstico limitado, pues los signos de sobrecarga del VD son heterogéneos y difíciles de estandarizar[56]. Así mismo, es posible valorar la extensión de la obstrucción arterial y la presencia de dilatación del VD por medio de la AngioTC.

El diagnóstico de disfunción del VD en la EP aguda es un importante marcador pronóstico de inestabilidad hemodinámica y morbilidad a largo plazo. Aproximadamente el 40% de los pacientes que tienen disfunción de VD en el momento de la presentación, tienen un mayor riesgo de un evento embólico fatal que los pacientes sin disfunción. Los niveles elevados de biomarcadores cardiacos (troponina, péptido natriurético cerebral) también identifican a los pacientes con afectación ventricular y un peor pronóstico. Alguna anormalidad encontrada en el ecocardiograma o en los biomarcadores en un paciente con EP aguda, representa un mayor riesgo de eventos adversos, precisando el ingreso hospitalario para monitorización y tratamiento [58].

Diversos estudios han señalado que la combinación de biomarcadores con pruebas de imagen o con datos clínicos podrían aumentar la precisión pronóstica de cada uno de ellos por separado[56].

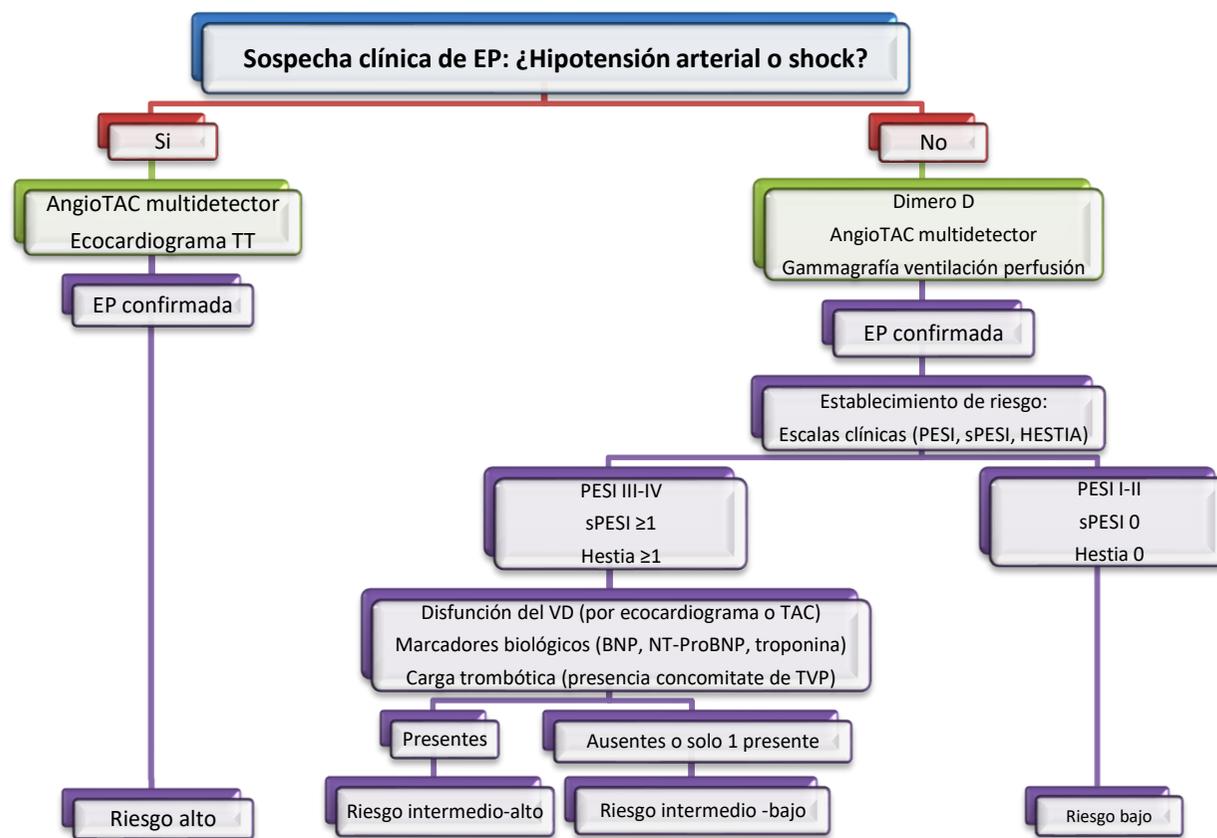


Figura 15. Algoritmo para la estratificación de riesgo en pacientes con EP. Tomado de Maestre Peiró et. al[56]

1.9 TRATAMIENTO

El tratamiento antitrombótico pretende evitar los eventos tromboembólicos en situación clínica de riesgo (prevención primaria) o prevenir la recidiva, la extensión del evento trombótico ya presente (prevención secundaria) y las secuelas tardías (síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar).

1.9.1 Anticoagulación

El tratamiento anticoagulante previene la formación de nuevos trombos pero no remueve los ya existentes, los cuales sufren un proceso de resolución natural por organización y recanalización de la vena afectada [32]. El tratamiento anticoagulante de la ETEV incluye tres fases: inicial, crónica y extendida [183].

- Fase inicial: también denominada aguda. Incluye los primeros 10 días de tratamiento. Se caracteriza por el inicio precoz de anticoagulación parenteral.
- Fase crónica: Abarca desde el final de la fase aguda hasta el día 90 de tratamiento. Se suele realizar con fármacos antivitaminas K (tratamiento de elección) excepto en la pacientes oncológicos [28] en quienes se consideran la heparina como la opción más segura. En la actualidad los anticoagulantes orales de acción directa son una alternativa segura, eficaz y aprobada en la fase crónica de pacientes no oncológicos.
- Fase extendida: se considera a partir del tercer mes de tratamiento e incluye la anticoagulación indefinida.

1.9.1.1. Fármacos

- **Heparina no fraccionada (HNF)**

Es un polisacárido de cadenas de ácido urónico y glucosamina altamente sulfatadas. Se obtiene de mucosa intestinal porcina o de pulmón bovino. Su

tamaño molecular oscila entre 3000 y 30000 Daltons (Da). Potencia la actividad de la antitrombina como inhibidora de los factores activados de la coagulación (factor Xa, trombina), induce la liberación del inhibidor específico de la vía del FT (neutraliza al factor Xa independientemente de la antitrombina), potencia el cofactor II de la heparina y libera el activador tisular del plasminógeno[67].

Se administra por vía intravenosa o subcutánea. Su eliminación es por un mecanismo saturable de captación endotelial y otro no saturable de eliminación renal. Su semivida varía en función de la dosis. Su administración requiere monitorización analítica con tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) o actividad antiXa.

El tratamiento se inicia con un bolo intravenoso (iv) de 70 unidades internacionales (UI) por kilogramo de peso (kg), debido que el fármaco se une de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas y se requiere que estas uniones se saturen. Tras la administración del bolo, se debe administrar una infusión continua a un ritmo de 400/500 UI/kg de peso al día o 18 UI/hg/h[177]. Debido a una gran variabilidad del efecto de fármaco en función del paciente, su actividad debe monitorizarse y la dosis debe ser ajustada en función del alargamiento del TTPa, del tal forma que el intervalo terapéutico se contempla entre 1.5 y 2.5 veces el valor normal[184]. La frecuencia de los controles debe ajustarse a la semivida de la HNF, por lo que debe realizarse al menos cada 6 horas durante las primeras 24 horas, con controles posteriores espaciados según el ajuste conseguido.

Ante situaciones de urgencia o necesidad de reversión de la actividad de la HNF, se dispone del sulfato de protamina como agente capaz de anular su efecto. Se considera que 1mg de sulfato de protamina puede inhibir el efecto de 100 unidades de HNF. Para su administración debe calcularse la cantidad de HNF administrada varias horas antes, dado que la semivida del sulfato de protamina de es 7 minutos y la de la HNF de 60 a 90 minutos.

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM)**

Se obtiene a partir de la HNF por despolimerización de sus cadenas, obteniendo mezclas de 1000 a 10000 Daltons. Las diferentes HBPM tienen diferente masa media y deben considerarse fármacos distintos desde el punto de vista biológico [67].

Pueden administrarse cada 12 a 24 horas por vía subcutánea (sc), dada su elevada y predecible biodisponibilidad, su escasa tendencia a unirse a proteínas y su semivida media mayor. Solo debe ajustarse con los valores de antiXa (margen terapéutico: 0,5-1 UI antiXa/ml) en los pacientes con insuficiencia renal grave, en pesos extremos y en las gestantes. Si se hace precisa su determinación, esta debe ser realizada 4 horas después de la administración, ya que es el momento en que se considera que su efecto anticoagulante es el máximo.

A día de hoy, están comercializadas 5 HBPM en España (Tabla 15), diferenciándose por el método de fraccionamiento y el peso molecular. La dosificación de cada una de ellas no es equivalente entre sí, por lo que debe individualizarse para cada principio activo[185].

Fármaco	Nombre comercial	Peso molecular medio (Da)
Bemiparina	Hibor®	3600
Nadroparina	Fraxiparina®	4300
Enoxaparina	Clexane®	4500
Dalteparina	Fragmin®	5700
Tinzaparina	Innohep®	6500

Tabla 16. Heparinas de bajo peso molecular.

Algunas HBPM que precisan ser administradas cada 12 horas, de acuerdo al peso del paciente, pueden ser dosificadas (Tabla 16) para permitir la administración cada 24 horas, estrategia que ha sido apoyada por las guías ACCP[177].

En pacientes con cáncer que padecen un episodio de ETEV, estos fármacos se prefieren para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.

Se ha demostrado que las HBPM son superiores a las HNF en la reducción de la mortalidad en relación al tratamiento de la ETEV, con un riesgo más bajo de hemorragia, trombopenia y otros efectos adversos como la osteopenia[186].

Fármaco	Dosis de tratamiento en ETEV
Bemiparina	< 50kg: 5000ui/24h 50-70kg: 7500ui/24h 70-100kg: 10000ui/24h >100kg: 115ui/kg/24h
Nadroparina	85.5ui/kg/12h 171 ui/kg/24h
Enoxaparina	1mg/kg/12h 1.5mg/kg/24h
Dalteparina	200ui/kg/24h 100ui/kg/12h- en pacientes que requieran >18000ui o alto riesgo de sangrado
Tinzaparina	175ui/kg/24h

Tabla 17. Posología de HBPM en el tratamiento de la ETEV.

- Inhibidores directos de la trombina

Un primer grupo procede de la hirudina natural de la saliva de la sanguijuela. En este grupo se encuentran la deshirudina (forma recombinante) y sus moléculas derivadas (lepirudina, bivalirudina y argatroban). La lepirudina y argatroban son eficaces en la trombosis inducida por heparina (TIH)[4].

En un segundo grupo, se encuentra el dabigatran etexilato que es convertido a la forma activa de dabigatran por hidrólisis en el plasma. Es independiente del citocromo CYP450, pero es metabolizado por el sistema P-glicoproteína. Es administrado por vía oral en una dosis fija, dos veces al día. No tiene unión a proteínas y puede ser removido por medio de hemodiálisis. Tiene una baja biodisponibilidad (3-7%), inicio de acción en una hora y un tiempo de vida media entre 12 y 17 horas[187].

Antes de iniciar el dabigatran, los pacientes deben recibir tratamiento con anticoagulación parenteral durante los primeros 7-10 días. Posteriormente, se inicia el fármaco en dosis de 150mg/12 horas. En los casos en que el aclaramiento de creatinina (ClCr) sea menor de 30ml/min, se debe evitar la administración de dabigatran está contraindicada. La duración del tratamiento

depende de la causa de la ETEV. Para tratamiento extendido después de las primeras 12 semanas, la dosis de del fármaco debe ser de 150mg/12h[188].

- **Inhibidores indirectos del factor Xa**

El pentasacárido sintético de unión a la antitrombina denominado Fondaparinux se emplea en profilaxis y tratamiento de ETEV. Tiene una mayor afinidad por la antitrombina que el pentasacárido original y su actividad fundamental es inhibidora de factor Xa. Tiene una semivida de 17 horas en pacientes jóvenes y de 21 horas en pacientes de edad avanzada. Tiene una excreción inalterada a través de la orina y muy escasa unión a proteínas plasmáticas.

Su eliminación renal implica que la dosis debe ser ajustada a la función renal, de tal forma que ante aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 30-50ml/min, la dosis debe ser reducida a la mitad y no deba ser administrado ante ClCr menor a 30 ml/min.

La dosificación para tratamiento de la ETEV en pacientes con un peso entre 50 y 100kg es de 7.5mg/24 horas. Si la indicación es tromboprofilaxis, la dosis a administrar será de 2.5mg/día [189].

Ante una hemorragia grave que se presente durante el tratamiento con Fondaparinux, se puede administrar factor VIIa recombinante.

- **Inhibidores directos del factor Xa**

También denominados anticoagulantes de acción directa (ACOD). El rivaroxaban, apixaban y edoxaban son los actualmente comercializados en nuestro país. El betrixaban se encuentra en desarrollo[67].

Rivaroxaban: Es un derivado oxazolidínico que inhibe el factor Xa de forma selectiva y reversible, el factor Xa libre en el complejo protrombinasa y el factor Xa unido a plaquetas. Se administra 1 vez al día por vía oral. Tiene una biodisponibilidad del 66%. El pico de acción tras la ingesta se presenta en 2-4 horas y tiene una vida media de 5-9 horas. Tiene una alta unión a proteínas (95%) y no puede removerse por hemodiálisis. Su eliminación se realiza en un 60% por vía hepática y el porcentaje restante por vía renal. Se metabolismo se

hace a través del CYP450 específicamente CYP3A4/5 y el substrato P-glicoproteína.

El tratamiento inicia con una dosis de 15mg, dos veces al día durante los primeros 21 días y a partir de entonces 20 mg/día. La duración del tratamiento depende de la etiología de la ETEV. En un estudio reciente, se ha demostrado que una dosis de 20mg o 10 mg cada 24 horas, está asociado con un riesgo de recurrencia más bajo comparado con pacientes tratados con aspirina[190].

Apixaban: Se administra vía oral, dos veces al día, con un inicio de acción en 3-4 horas. Inhibe el factor Xa de forma y selectiva y reversible, el factor Xa libre en el complejo protrombinasa y el factor Xa unido a plaquetas. Este fármaco tiene una alta unión a proteínas (>80%) por lo que no puede ser removido por hemodiálisis. Se elimina el 30% por vía renal y el 70% restante por vía hepática. Se metaboliza a través del CYP450, específicamente por CYP3A4/5 y P-glicoproteína.

Los pacientes deben iniciar con una dosis de 10mg dos veces al día durante la primera semana, después de la cual, la dosis se reduce a 5 mg cada 12 horas. La duración del tratamiento depende de la etiología de la ETEV. Para profilaxis de ETEV de forma extendida, la dosis recomendada es de 2,5mg cada 12 horas[191].

Edoxaban: Inhibe de forma selectiva y reversible el factor Xa tanto libre como unido a plaquetas. Se administra una vez al día por vía oral. Tiene una biodisponibilidad del 60% y consigue máxima concentración en plasma tras 1-2 horas de la ingesta, con una vida media de 10-14 horas. Tiene más del 50% de unión a proteínas plasmáticas. El 50% del fármaco se elimina por vía renal y el 50% restante por vía hepática. En su mayoría se metaboliza a través del substrato P-glicoproteína y una mínima proporción por CYP3A4.

Los pacientes que inician tratamiento con edoxaban deben ser tratados previamente con anticoagulación parenteral en dosis habituales, durante los primeros 5-7 días. La mayoría de los pacientes precisan la dosis de 60 mg/día. En los casos en los que el ClCr es de 30-50ml/min o tienen un peso menor de 60kg, la dosis debe ser disminuida a 30mg/día[187].

Los datos hasta el momento, han mostrado que los fármacos inhibidores directos del factor Xa, al igual que el dabigatran, no han mostrado inferioridad con respecto a los regímenes con AVK en lo que se refiere a ETEV y son superiores a AVK en lo que se refiere a complicaciones hemorrágicas[192].

Dado que estos fármacos son metabolizados por la vía del sustrato G-glicoproteína (al igual que el Dabigatran), se deben tener en cuenta a la hora de su prescripción las probables interacciones con otros fármacos. El uso concomitante con inductores del sustrato G-glicoproteína (rifampicina) puede resultar en una disminución de los niveles de los fármacos o de forma contraria, si se usan de forma concomitante con fármacos inhibidores del sustrato (ketoconazol, dronedarona, verapamilo, amiodarona, quinidina, claritromicina, ticagrelor), esto podría generar incremento en el efecto anticoagulante y por consiguiente del riesgo hemorrágico, especialmente en pacientes con enfermedad renal de grado moderado-grave. Así mismo sucede en el caso del uso paralelo de fármacos que interfieran con el CYP3A4, en el caso del apixaban y rivaroxaban[187].

En los ensayos clínicos realizados, los fármacos inhibidores directos del factor Xa y el inhibidor directo de la trombina (dabigatran) no requieren una monitorización de la dosis. La dosis de cada fármaco se basa según los estudios, en la función renal para dabigatran, rivaroxaban y edoxaban y una combinación de la función renal, la edad y el peso para apixaban[187]. De ser necesario, las pruebas para valorar la cuantificación de estos fármacos incluyen el tiempo de dilución de la trombina (dTT), el tiempo de ecarina, la prueba cromogénica de ecarina y la actividad antiXa. Aun así, estas pruebas no están habitualmente disponibles en los laboratorios de urgencias de los hospitales además de que su utilidad no está rigurosamente estudiada. El tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina, no tienen la suficiente sensibilidad para la valoración del efecto de estos fármacos.

- **Fármacos antivitamina K (AVK)**

Las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, X, proteína C, proteína S) presentan residuos de ácido carboxiglutámico que permiten su unión a fosfolípidos de las membranas celulares sobre los que tiene lugar la coagulación. Los AVK orales con similitud estructural con la

vitamina K, interfiere competitivamente en la síntesis de proteínas con residuos de ácido carboxiglutámico capaces de participar en la coagulación[67].

Su mecanismo de acción se basa en la interferencia del metabolismo de la vitamina K, disminuyendo de esta forma a nivel plasmático los factores dependientes de la vitamina K. Aunque el efecto de estos fármacos es predominantemente anticoagulante, al inicio del tratamiento se produce una disminución de los niveles de proteína C y S , previo a la disminución de los demás factores, lo que conlleva un efecto procoagulante al inicio del tratamiento[193].

Los fármacos AVK circulan en el plasma unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar en el hepatocito donde alteran la síntesis proteica y se metabolizan por oxidación, a través de la enzima CYP2C9 del sistema citocromo P450[193]. Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas son muy frecuentes, principalmente ligadas a su metabolización y por el desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Los residuos del metabolismo se eliminan por vía renal.

Los principales fármacos pertenecientes a este grupo son la warfarina sódica (más utilizado en los países anglosajones), el acenocumarol (más utilizado en el sur de Europa) y la fenprocumona (más utilizado en el norte de Europa)[3]. Son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina, cuyas diferencias se traducen en la farmacocinética y farmacodinámica.

El efecto anticoagulante se alcanza entre 48 y 96 horas de la toma. La eficacia y seguridad está estrechamente relacionada con la intensidad de la respuesta anticoagulante, siendo la relación dosis-respuesta bastante variable entre diferentes pacientes e incluso en el mismo paciente. En los últimos años, se ha postulado que existan factores genéticos que puedan influir en los requerimientos de dosis individual y sus variabilidades. Se trata de variantes alélicas de la enzima CYP2C9 (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) y de la enzima vitamina K oxidorreductasa(VKORC1)[193]. Las variantes alélicas generan un aumento en la semivida de la eliminación de la warfarina y precisaría menos dosis del fármaco. En el caso de la enzima vitamina K reductasa se pueden generar mutaciones que produzcan enzimas con diferente afinidad de unión a la warfarina, por lo que los pacientes presentarían resistencia a la terapia con AVK y precisaría mayores dosis[194].

Entre las causas no genéticas relacionadas con la variabilidad intraindividual en la dosis de AVK destacan las faltas de cumplimiento o los errores en la dosificación, las modificaciones de tratamientos farmacológicos, o el uso de productos de herboristería u homeoterapia, los cambios en la alimentación y las enfermedades médicas intercurrentes[195].

El ajuste de la dosificación se realiza con el *International Normalized Ratio* (INR), el cual es una forma estandarizada del tiempo de protrombina por medio de una fórmula matemática que tiene en cuenta el índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina, el tiempo de protrombina del paciente y el de un plasma control[196]. El primer control de INR se debe realizar al tercer o cuarto día del inicio del tratamiento, posteriormente, los controles se irán prolongando en el tiempo (cada 4-6 semanas) siempre que el resultado se encuentre en margen terapéutico[195].

Los rangos terapéuticos adecuados para cada paciente dependen de la indicación de la anticoagulación. Se intenta, dadas las complicaciones hemorrágicas, establecer el menor rango terapéutico eficaz para cada indicación. En el caso de la ETEV, un INR entre 2 y 3 (intensidad moderada) suele ser eficaz. Se ha visto que los pacientes tratados con estos regímenes, permanecen hasta el 20% del tiempo por debajo del rango, lo que puede permitir el desarrollo de complicaciones relacionadas con la ETEV[192].

Estos fármacos están contraindicados en casos de hipersensibilidad, en aquellos pacientes incapaces de seguir las indicaciones de dosificación y seguimiento y en las pacientes embarazadas, ya que los AVK atraviesan la barrera placentaria y pueden asociar malformaciones fetales hasta en el 30% de los casos cuando se administran en el primer trimestre[197].

La anticoagulación con warfarina a largo plazo reduce el riesgo de recurrencia entre 80-90% pero su inconveniente es el sangrado mayor o fatal en 1-3% de pacientes cada año y nunca ha demostrado que disminuya la mortalidad[68].

- **Fármacos trombolíticos**

El objetivo de la administración de estos fármacos es la lisis del trombo ya formado para conseguir la reperfusión de los tejidos isquémicos y corregir la alteración hemodinámica causada por la trombosis [4].

Los trombolíticos se diferencian por su especificidad para la fibrina. Con aquellos fármacos trombolíticos no específicos de la fibrina, la plasmina formada llega a agotar la antiplasmina circulante y causar una marcada fibrinólisis sistémica. Con los fármacos específicos de la fibrina, la lisis sistémica es de menor intensidad.

La estreptocinasa y la urocinasa (fármacos de primera generación) tienen muy poca afinidad por la fibrina. El activador tisular del plasminógeno también llamado alteplasa y sus derivados (duteplasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa) tienen alta afinidad por la fibrina. Estas últimas son catalogadas como fármacos de segunda generación [4].

El uso de estos fármacos solo se recomienda en los casos de TVP iliaco femoral extensa, con bajo riesgo de sangrado y con menos de 2 semanas de evolución con buena situación funcional y expectativa de vida mayor de 1 año, flegmasía cerúlea dolens y EP con inestabilidad hemodinámica. La resolución de un trombo es más frecuente con los trombolíticos (54%), por lo que con su administración se reduce la posibilidad de síndrome postrombótico, pero con un mayor riesgo de hemorragia[198] (Tabla 17).

La trombolisis guiada por catéter es una opción con menor riesgo de hemorragia, con la que se consigue la preservación funcional de las válvulas venosas y con ellos el síndrome postrombótico[198]. Tras la realización de la trombolisis bien sistémica o bien guiada por catéter, se debe continuar con la misma pauta y duración de tratamiento antitrombótico que un paciente que no haya requerido trombolisis[177].

La trombolisis fármaco-mecánica, técnica de reciente introducción, asocia la fragmentación mecánica con o sin aspiración del trombo, a la trombolisis guiada por catéter, lo que parece, disminuye el tiempo de tratamiento posterior, disminuye la estancia hospitalaria y los costes[199].

Contraindicaciones absolutas
Hemorragia previa intracraneal
Lesión vascular cerebral conocida/enfermedad intracraneal estructural
Ictus isquémico en los 3 meses previos (se excluyen los ictus en las 3 primeras horas)
Cirugía cerebral o espinal reciente
Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (excluyendo la menstruación)
Trauma craneal significativo con fractura o injuria cerebral
Contraindicaciones relativas
Hipertensión grave no controlada al momento de la presentación (Tensión arterial sistólica (TAS) > 180mmHg o tensión arterial diastólica /TAD) > 110mmHg
Historia de ictus isquémico hace más de 3 meses
Parada cardiorrespiratoria traumática o prolongada (>10 minutos)
Cirugía reciente (en las 3 semanas previas)
Hemorragia reciente (entre 2-4 semanas previas) no intracraneal
Zonas de punción vascular no compresibles
Procedimientos invasivos recientes
Previa exposición (más de 5 días) o previa reacción alérgica a estreptoquinasa o anistreplasa
Embarazo
Úlceras gástrica activa
Pericarditis o derrame pericárdico
Uso activo de anticoagulación que produzca un INR > 1.7 o PT > 15 segundos
Edad superior a 75 años
Retinopatía diabética

Tabla 18. Contraindicaciones de terapia fibrinolítica en pacientes con ETEV. Modificado de Kearon et. al[177].

1.9.1.2. Trombectomía quirúrgica

Se considera una alternativa para la eliminación de trombo iliaco femoral agudo en pacientes con buena situación funcional y expectativa de vida mayor a 1 año además de que la experiencia y los recursos del centro sean los adecuados. Tiene una baja evidencia de mayor efectividad y menor sangrado, por lo que se prefiere la trombolisis guiada por catéter[177].

1.9.1.3. *Filtros de vena cava*

El filtro de vena cava (FVC) es un dispositivo endovascular que se implanta en la vena cava superior o inferior para evitar la propagación de trombos hacia el corazón y los pulmones. Estos dispositivos no se insertan de forma rutinaria en los pacientes con ETEV aguda. No existen estudios que hayan evaluado los FVC como terapia única en pacientes con ETEV. Un estudio aleatorizado y controlado, evaluó la inserción de un FVC permanente como adyuvante de la terapia anticoagulante en pacientes con TVP aguda considerados de alto riesgo para EP. Los hallazgos a los 2 y 8 años de seguimiento, mostraron que el FVC incrementaba el riesgo de recurrencia de TVP, reducía el riesgo de EP, no incremento el riesgo de síndrome postrombótico y no afectó la mortalidad[177][200].

Habitualmente, se considera su uso en pacientes con TVP proximal aguda y EP que tienen una contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante[201]. El FVC se implanta en la porción infrarrenal de la vena cava inferior, de tal forma, que pueda prevenir la prevención de la embolización de trombos desde la extremidad inferior al pulmón. En pacientes con EP quienes no tengan evidencia de trombos en las extremidades inferiores y que tienen contraindicación para la anticoagulación, pueden considerarse la implantación de un FVC, debido a que el trombo puede no ser detectado en los estudios y estar localizado en las venas de la pelvis o la pantorrilla, con el potencial riesgo de embolismo.

La trombosis en el lugar de la inserción del filtro ocurre en un 10% de los casos y puede llegar a ser preciso la implantación del dispositivo por encima de las venas renales o incluso en la vena cava superior[202].

El desarrollo de los FVC recuperables ha generado un gran avance por la posibilidad de recuperación del dispositivo tras unas semanas de la implantación, en cuanto las indicaciones que llevaron a su uso desaparezcan. Tras el retiro del dispositivo, el tratamiento antitrombótico debe seguir el mismo esquema que los pacientes que no han precisado FVC [177].

En la EP aguda, los FVC están indicados en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación. En un ensayo clínico, se evaluó la utilidad de los FVC como complemento a la anticoagulación convencional, en pacientes con TVP proximal y alto riesgo de EP, donde se observó que redujeron la frecuencia de EP durante los primeros 12 días de tratamiento, así como una

tendencia a un menor número de episodios mortales[203]. Según un estudio realizado por Mellado et al, los filtros de vena cava inferior puede reducir el riesgo de muerte comparada con la terapia anticoagulante en pacientes quienes experimentan recurrencia de la EP durante los 3 primeros meses de terapia anticoagulante[204].

1.9.2 Tratamiento en fase aguda

Se caracteriza por el inicio precoz de anticoagulación parenteral (HNF, HBPM, fondaparinux) con el fin de alcanzar rápidamente anticoagulación terapéutica y reducir la propagación proximal del trombo, recurrencia y morbi-mortalidad secundaria a este[192]. El sistema fibrinolítico del propio paciente se encargará de la disolución del trombo. En todos los pacientes, la decisión de anticoagular debe ser individualizada, valorando el beneficio del tratamiento de la ETEV contra el riesgo de sangrado.

El tratamiento anticoagulante en la fase aguda debe iniciarse de forma parenteral, en el mismo momento del diagnóstico de TVP. En el caso de que la sospecha sea alta y el diagnóstico fehaciente se tarde, se recomienda el inicio precoz de tratamiento anticoagulante en tanto se hace la conformación de la trombosis[177].

Las opciones de tratamiento incluyen la HBPM, fondaparinux, inhibidores directos del factor Xa o HNF. La decisión de elegir alguno de ellos se basa tanto en la experiencia del clínico como en el riesgo de sangrado, las comorbilidades del paciente, las preferencias de este y el costo del fármaco. Los fármacos AVK no pueden ser administrados solos como tratamiento inicial ya que dependen de la depleción de los fármacos antivitamina K lo cual tarda días.

- Trombosis venosa profunda

A día de hoy, se recomienda iniciar la HBPM en conjunto con el AVK, suspendiendo la HBPM tras 5 días de tratamiento solapado, siempre y cuando el INR sea ≥ 2 durante al menos 24 horas[177]. Si se quisiera usar inhibidores directos de la trombina en la fase aguda del tratamiento, el inicio del fármaco se debe realizar tras tratamiento anticoagulante parenteral durante al menos 5 días.

Estudios han demostrado que la deambulaci3n precoz con medias de compresi3n el3stica, reduce la sintomatolog3a de la trombosis, sin aumentar el riesgo de EP[35]. Las gu3as de tratamiento, recomiendan la deambulaci3n temprana cuando sea posible debido al potencial para disminuir el s3ndrome postromb3tico y mejorar la calidad de vida (grado de evidencia 2C).

- **Embolia de pulm3n**

La terapia anticoagulante inicial tradicional en la EP aguda, es la administraci3n de heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux, iniciadas junto con antagonistas de la vitamina K (AVK) (per3odo de solapamiento) hasta alcanzar un International Normalized Ratio (INR) mayor a 2, durante 2 d3as consecutivos, posterior a lo cual se contin3an los AVK a largo plazo [57]. El tiempo aproximado de estancia hospitalaria para conseguir el objetivo de INR es de 5-6 d3as[58][205].

La novena edici3n de las gu3as de la ACCP y el ESC, sugieren el alta temprana (primeros 5 d3as tras el diagn3stico) para pacientes con EP de bajo riesgo (grado de evidencia 2B) e incluso un tratamiento ambulatorio desde el principio si los pacientes est3n cl3nicamente estable, con buena reserva cardiopulmonar, sin contraindicaciones para la anticoagulaci3n (sangrado reciente, enfermedad renal/hep3tica grave, trombocitopenia moderada), buena adherencia al tratamiento y que el paciente se sienta suficientemente bien para el tratamiento ambulatorio[56][58][205][28]. As3 mismo, las gu3as ACCP, sugieren el uso de ACOD sobre los AVK en estos pacientes[206].

Seg3n las recomendaciones del consenso nacional sobre el diagn3stico, estratificaci3n de riesgo y tratamiento de los pacientes con EP[55], podr3a considerarse el tratamiento ambulatorio de estos pacientes, cuando est3n cl3nicamente estables, con buena reserva cardiopulmonar, una escala cl3nica validada de bajo riesgo (PESI, sPESI), buen soporte social con posibilidad de acceso r3pido a la atenci3n m3dica y cumplimentaci3n adecuada del tratamiento.

En aquellos pacientes inestables hemodin3micamente (shock cardiog3nico o tensi3n arterial sist3lica <90mmHg mantenida y no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardiacas), el tratamiento trombol3tico (estreptocinasa y r-TPA) acelera la l3sis del trombo y produce una mejor3a hemodin3mica m3s r3pida que el

tratamiento con HNF[55]. El tratamiento trombolítico administrado durante 2 horas es más eficaz y seguro que las pautas de 12 a 24 horas.

1.9.3 Tratamiento a largo plazo y extendido

Según las guías de la ACCP, el tratamiento crónico se refiere al tratamiento que se administra después del tratamiento inicial (anticoagulación parenteral, terapia trombolítica). Este tratamiento tiene como objetivos, completar el tratamiento iniciado en la fase aguda y prevenir nuevos episodios trombóticos que no se encuentren relacionados con el evento agudo [177]. Durante la primera fase de este tratamiento (3 meses), se consolida el tratamiento del episodio agudo. Durante la fase extendida (después de los 3 meses), el objetivo es prevenir nuevos episodios de ETEV. Se mantendrá el tratamiento mientras el riesgo-beneficio sea el adecuado (reducción de la recurrencia/aumento del riesgo hemorrágico).

En un amplio estudio realizado en Italia, la incidencia de sangrado fatal entre pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) fue de 0,25% por 100 pacientes-año. Por otra parte, los casos fatales después de suspender el tratamiento anticoagulante para ETEV fue 4-9% [44]. Basados en estos números, parece razonable que los pacientes con ETEV se pueden beneficiar de anticoagulación a largo plazo si su riesgo de recurrencia supera un 5% por año como es el caso de en pacientes con un primer episodio de TVP/EP idiopática [44].

- Trombosis venosa profunda

El concepto de anticoagulación prolongada es particularmente importante para pacientes jóvenes en quienes el riesgo de sangrado durante el tratamiento es usualmente bajo y las secuelas de la ETEV, tales como el empeoramiento del síndrome posttrombótico (SPT) si la TVP recurren en la misma pierna o el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), puede ser prevenidas [44].

Las guías y recomendaciones actuales en el tratamiento a largo plazo sugieren que[177]:

-Los pacientes con TVP que tienen un factor de riesgo transitorio deberían recibir tratamiento durante 3 meses.

-Los pacientes con TVP idiopática, deben recibir tratamiento durante al menos 3 meses y después reevaluar el riesgo-beneficio de mantener la anticoagulación durante más tiempo.

- En pacientes que presentan un episodio de TVP distal, la anticoagulación durante 3 meses parece ser suficiente.

- En pacientes con TVP y cáncer, lo más aconsejable es la administración de HBPM durante 3 a 6 meses, valorando posteriormente el paso a anticoagulación oral o el mantenimiento de la HBPM de forma indefinida o hasta que desaparezca la enfermedad oncológica.

-En aquellos pacientes que presentan un segundo episodio de TVP idiopática deben recibir tratamiento anticoagulante de forma indefinida.

-Embolia de pulmón

En pacientes con diagnóstico de EP idiopática la duración del tratamiento anticoagulante debe ser de al menos 3 meses. Si el riesgo de sangrado es bajo o moderado se recomienda continuar la anticoagulación de manera indefinida. El riesgo de recurrencia dependerá de la eficacia del tratamiento en el episodio agudo, una duración mínima de tratamiento a largo plazo y la posibilidad de que el paciente tenga un factor de riesgo intrínseco para sufrir un nuevo episodio de ETEV[55].

Las guías y recomendaciones actuales en el tratamiento a largo plazo sugieren que[177]:

- En pacientes con EP provocada por factores de riesgo transitorios quirúrgicos se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses.
- En pacientes con EP provocada por factores de riesgo transitorios no quirúrgicos se sugiere tratamiento anticoagulante durante meses.
- En pacientes con EP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses y valorar el tratamiento indefinido en función del riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia.
- En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante un mínimo de 3-6 meses y prolongar el tratamiento mientras el cáncer esté activo.

- En pacientes con un segundo episodio de EP idiopática, se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido, con reevaluación periódica de esta indicación.

1.9.4 Filtro de vena cava inferior

Las dos indicaciones principales de implantación de filtro de vena cava inferior (FVCI) son la hemorragia activa que impida la administración de anticoagulantes y la trombosis venosa recurrente a pesar de la anticoagulación intensiva.

Paradójicamente, los FVCI aumentan la frecuencia de TVP a pesar de que pueden evitar la EP a corto plazo. En la actualidad se implantan filtros recuperables en pacientes en los que se prevé un trastorno hemorrágico temporal o en pacientes con riesgo elevado temporal de EP[2].

En un estudio realizado por Mellado et al, la inserción del filtro de vena cava fue asociado con un riesgo significativamente más bajo de todas las causas de muerte en pacientes quienes recurren con EP estando en tratamiento anticoagulante [204].

1.9.5 Complicaciones del tratamiento anticoagulante

1.9.5.1 Riesgo de hemorragia

Es la complicación más frecuente. La tasa de mortalidad por hemorragia varía en el tiempo. Alrededor del 10% de las hemorragias mayores durante un tratamiento mayor a 3 meses son mortales [43]. La incidencia de los eventos hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante en dosis terapéuticas oscila entre el 10-17% anual para todos los tipos de hemorragia, 2-5% anual para las hemorragias mayores y del 0.2% anual para sangrado intracraneal [44].

En la literatura se define hemorragia mayor como aquella que es clínicamente evidente, en la que se objetiva anemia con caída de al menos 2 gr/dl de hemoglobina o que precise de la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes o que se presenta en zona retroperitoneal o intracraneal[207].

Según un estudio RIETE, episodios de sangrado mayor ocurrieron en un 2.4% de los pacientes anticoagulados durante los primeros 3 meses de tratamiento y en uno de cada 3 casos el episodio hemorrágico fue mortal[208]. Cuando se presentan casos de sangrado mayor, el tracto digestivo, los tejidos blandos y el tracto urinario son los sitios más afectados[209].

En el caso de las heparinas, la hemorragia se presenta en un 2 a 5% de los pacientes. Las HBPM causan menos sangrados que la HNF. El riesgo de sangrado con estos fármacos está en relación con la dosis, aunque la relación entre el TTPa y la hemorragia no es lineal. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, el efecto anticoagulante de las heparinas es variable y por ende el riesgo de hemorragia es mayor, por lo que la dosis se debe ajustar a la función renal del paciente (ClCr) y el control de los niveles de factor antiXa[210]. Su actividad en caso de sangrado puede neutralizarse con sulfato de protamina[67]. Se relaciona con procedimientos quirúrgicos, edad avanzada y/o insuficiencia renal.

La anticoagulación oral (ACO) aumenta 5 veces el riesgo de hemorragia grave especialmente durante el primer mes de tratamiento, siendo de todas las localizaciones, la hemorragia intracraneal la de mayor mortalidad y la hemorragia digestiva la más frecuente [160]. En el caso de los fármacos AVK, el riesgo de hemorragia no está en relación con la dosis sino con la intensidad del efecto en cada paciente que se puede medir por medio del INR.

En los pacientes tratados con fondaparinux con una dosis de 7.5mg/día, se ha visto asociado un riesgo hemorrágico similar que con una dosis terapéutica de HBPM o HNF.

En el caso de los inhibidores del factor Xa, han mostrado una tasa de hemorragias similares en comparación con warfarina. En el caso del inhibidor directo de la trombina (dabigatran) la dosis de 150mg/12h se asocia a una tasa similar de hemorragias comparado con warfarina. La dosis de 110mg/12h, ha demostrado una menor incidencia de eventos hemorrágicos en aquellos pacientes con fibrilación auricular no valvular[193].

Al momento de iniciar el tratamiento anticoagulante es necesario determinar los factores de riesgo que favorecen la hemorragia y distinguir a aquellos pacientes con un alto riesgo de sangrado. Se han publicado estudios que intentan establecer factores de riesgo de sangrado y clasificar los pacientes en

grupos de riesgo de sangrado y tomar las decisiones referentes a la duración del tratamiento anticoagulante.

En 1998, se publicó la primera escala de valoración de riesgo de hemorragia. The Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI) (Tabla 18), fue obtenida tras el estudio de una cohorte de 264 pacientes anticoagulados con warfarina donde se tenían en cuenta 7 variables. Tras la puntuación, se clasificaba a los pacientes en 3 grupos de riesgo de sangrado. Fue validada de forma prospectiva pero no tenía la suficiente capacidad de predicción de riesgo de sangrado al ser comparada con otras poblaciones y por la limitada aplicabilidad en la práctica clínica[211].

Criterios	Puntuación
Edad \geq 65 años	1
Ictus previo	1
Hemorragia gastrointestinal en las 2 semanas previas	1
Infarto agudo de miocardio reciente	1
Hematocrito $<$ 30%	1
Creatinina $>$ 1.5mg/dl	1
Diabetes mellitus	1
Riesgo	Riesgo anual de hemorragia mayor
Alto (\geq 3)	48%
Medio (1-2)	12%
Bajo (0)	3%

Tabla 19. Escala OBRI. Tomado de Beyth et al[211].

En el 2006, fue desarrollada una escala de predicción de eventos hemorrágicos mediante la adaptación de otras escalas previas, denominada HEMORR2HAGES (Tabla 19). Esta escala, basada en 11 variables, fue validada mediante la cohorte de 3971 pacientes con una edad superior de 65 años, que fueron anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular[212]. Clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo. Su mayor inconveniente es la introducción de

factores de riesgo no disponibles en la práctica clínica habitual como es el caso del polimorfismo genético CYP2C9.

Criterios	Puntuación
Enfermedad renal o hepática	1
Enolismo	1
Cáncer	1
Edad \geq 75 años	1
Trombocitopenia	1
Hemorragia previa	2
Hipertensión arterial mal controlada	1
Anemia	1
Polimorfismo CYP2C9	1
Riesgo elevado de caídas	1
Ictus	1
Riesgo	Incidencia de hemorragias graves /100 pacientes/año
Alto (>4)	8.8
Medio (2-3)	5
Bajo (0-1)	2.1

Tabla 20. Escala HEMORR2HAGES.Tomado de Gage et al[212].

El registro RIETE propone un modelo de predicción de riesgo de hemorragia (Tabla 20) dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. Para ello se realizó un estudio en el que aleatorizaron a 13,057 pacientes. Tras su valoración según 6 variables, dividen los pacientes en 3 categorías de riesgo [208].

Criterios	Puntuación
Edad \geq 75 años	2
Hemorragia mayor reciente	1.5
Cáncer	1
Creatinina $>$ 1.2mg/dl	1.5
Anemia	1
EP	1
Riesgo	Incidencia hemorragias grave por 100 pacientes/año
Alto ($>$ 4)	7.3
Medio (1-4)	2.6
Bajo (0)	$>$ 0.3

Tabla 21. Escala RIETE de riesgo de hemorragia. Adaptada de Ruíz-Giménez et al[208]

La escala HAS-BLED (Tabla 21) fue diseñada tras la evaluación de 3978 pacientes anticoagulados por fibrilación auricular con fármacos AVK. La escala mide el riesgo de sangrado importante en un año, clasificando dicho riesgo en 3 niveles, con un buen poder predictivo y una buena correlación del riesgo de hemorragia con referencia a una mayor puntuación al aplicar la escala. Tras estos datos, ha sido recomendada por la ESC y por la Sociedad Canadiense de Cardiología[213].

Criterios	Puntuación
Hipertensión (TAS $>$ 160mmHg)	1
Alteración renal (diálisis crónica, trasplante renal, creatinina $>$ 2mg/dl) o alteración hepática (enfermedad crónica hepática, bilirrubina $>$ 2mg/dl, AST, ALT, fosfatasa alcalina $>$ 3 veces el valor normal)	1 o 2 (1 punto por cada ítem)
Ictus	1
Hemorragia (sangrado previo o predisposición al sangrado)	1
INR lábil ($<$ 60% del tiempo en rango terapéutico)	1
Edad ($>$ 65 años)	1
Fármacos (uso concomitante de fármacos como antiagregantes plaquetarios, AINE) o alcohol (abuso de alcohol)	1 o 2 (1 punto por cada ítem)

Riesgo	Incidencia de hemorragias graves por 100 pacientes/año
Alto (≥ 3)	6.7
Medio (1-3)	3.7
Bajo (0)	0.9

Tabla 22. Escala HAS-BLED. Adaptado de Pisters et al[213]

La escala ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) (Tabla 22), fue diseñada tras el estudio de 9186 pacientes anticoagulados por FA, donde se observó tras la valoración de 5 variables, una incidencia global anual de 1.4% de hemorragias[214].

Criterios	Puntuación
Anemia	3
Insuficiencia renal grave	3
Edad ≥ 75 años	2
Hipertensión	1
Antecedente de hemorragia mayor reciente	1
Riesgo	Incidencia de hemorragias graves por 100 pacientes/año
Alto (5-10)	5.8
Medio (4)	2.6
Bajo (0-3)	0.8

Tabla 23. Escala ATRIA. Adaptado de Fang et al[214].

La escala publicada en las guías de la ACCP de 2012 (Tabla 23), clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo de sangrado. El riesgo es calculado tanto para los primeros 3 meses de tratamiento como para los tratamientos de mayor duración basado en 17 criterios.

Factores de riesgo		Puntuación
Edad > 65 años		1
Edad > 75 años		1
Sangrado previo		1
Cáncer		1
Cáncer metastásico		1
Insuficiencia renal		1
Insuficiencia hepática		1
Trombocitopenia		1
Ictus previo		1
Diabetes		1
Anemia		1
Terapia antiplaquetaria		1
Mal control de la anticoagulación		1
Comorbilidad y reducción de la capacidad funcional		1
Cirugía reciente		1
Caídas frecuentes		1
Abuso de alcohol		1
Categorización de riesgo de sangrado	Sangrado mayor en los 0-3 meses (%)	Sangrado mayor a partir de 3 meses (%)
Alto (≥ 2)	12.8	≥ 6.5
Medio (1)	3.2	1.6
Bajo (0)	1.6	0.8

Tabla 24. Factores de riesgo de sangrado con tratamiento anticoagulante. Adaptado de Kearon et al[177].

1.9.5.2 Trombocitopenia inducida por la heparina

La trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) es el efecto secundario más grave de la anticoagulación con heparina. Presenta una causa inmunológica por la aparición de anticuerpos antifactor plaquetario 4 (PF4), siendo necesario para el diagnóstico, la demostración de anticuerpos IgG con actividad anti-PF4 inducida por la heparina[67]. Existen 2 formas, el tipo 1, sin complicaciones trombóticas, que genera la disminución del recuento plaquetario y el tipo 2, que es la forma más

grave y puede cursar en más de un 50% con trombosis bien de tipo arterial o bien de tipo venoso.

La incidencia de TIH en pacientes en tratamiento con heparina varía entre un 0,5-5%. La mayor incidencia se presenta con TIH de tipo 1, con un 3% para la HNF y de menos del 1% para las HBPM.

Fisiopatológicamente, el factor 4 plaquetario (PF4) se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de las plaquetas y células endoteliales. Cuando la heparina y el PF4 se unen, forman el complejo heparina-PF4 y exponen nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos. Se produce la unión de anticuerpos IgG al complejo heparina-PF4, se activan las plaquetas y se liberan micropartículas y PF4. El complejo heparina-PF4 también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial, todos ellos procesos que favorecen la trombosis [215].

El síntoma principal de la TIH, es una disminución brusca en el recuento plaquetario, con una caída del 50% del mismo con respecto a los valores basales, y/o complicaciones trombóticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina[215]. El diagnóstico es difícil y debería sospecharse en todo paciente tratado con heparina que desarrolle una trombocitopenia asociada o no a un evento trombótico.

Se ha descrito un sistema de puntuación denominado “sistema de puntuación de las 4T (Tabla 24) con el fin de establecer la probabilidad de TIH antes de la realización de pruebas de detección de anticuerpos [216].

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo (>50% o nadir 20-100 x10 ⁹ /l	Descenso relativo (30-50% o nadir 10-19 x10 ⁹ /l	Descenso relativo (<30% o nadir <10 x10 ⁹ /l
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30 días previos	>10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombopenia	No	Dudosa	Confirmada

Probabilidad	Puntuación
Alta	6-8
Intermedia	4-5
Baja	0-3

Tabla 25. Sistema de puntuación de las 4T. Adaptado de [216]

En los pacientes que sean diagnosticados de TIH y que no presenten trombosis en el momento del diagnóstico, el riesgo de eventos trombóticos bien sea arteriales o venosos es de 19-52% en los días posteriores a la suspensión de la heparina.

Las complicaciones tromboembólicas pueden presentarse en el territorio arterial, territorio venoso o de forma concomitante. Los episodios trombóticos en estos pacientes conllevan una elevada morbimortalidad. Hasta un 11% precisan amputaciones de la extremidad y la mortalidad llega hasta el 20% a pesar del tratamiento. Un 25% de los pacientes con anticuerpos circulantes presentan reacciones sistémicas agudas como taquicardia, fiebre, escalofríos, hipertensión, disnea o dolor torácico tras una nueva administración intravenosa de heparina[215].

La realización de pruebas de detección de anticuerpos a todos los pacientes en tratamiento con heparina no está recomendada, dado que su sensibilidad y su especificidad para predecir la aparición de TIH es baja. La realización de pruebas de detección de anticuerpos debe basarse en una sospecha clínica y no debe retrasar la instauración del tratamiento apropiado cuando la clínica lo indica. La literatura recomienda realizar las pruebas de detección de anticuerpos heparina-PF4 en todos los pacientes tratados con heparina en los que se sospecha TIH por el patrón temporal del descenso plaquetario o por la aparición de trombosis[217].

Ante una sospecha intermedia o alta de TIH, se debe suspender cualquier clase de tratamiento con heparina, incluyendo catéter heparinizado y valorar el inicio de un anticoagulante alternativo. El objetivo del tratamiento en esta entidad es la reducción de la actividad plaquetaria y la formación de trombina para disminuir el riesgo de trombosis. No es una alternativa de tratamiento el uso de AVK, pues pueden empeorar la trombosis y generar necrosis cutánea y gangrena de las extremidades[218].

Los inhibidores directos de la trombina (lepirudina, argatroban, bivalirudina) y los heparinoides (danaparinoide, fondaparinux) son los 2 tipos de anticoagulantes usados para el tratamiento de la TIH. Los primeros actúan reduciendo la actividad de la trombina mientras que los heparinoides actúan disminuyendo la formación de la trombina. No existen estudios que comparen de forma directa los tipos de anticoagulantes alternativos, por lo que su elección se basa en la disponibilidad, la experiencia de uso, los métodos de monitorización y la situación clínica del paciente[215]. En los pacientes que han presentado TIH y trombosis, se recomienda la anticoagulación oral durante al menos 3-6 meses. El uso de AVK se puede considerar una vez que el recuento plaquetario se encuentre dentro de límites normales ($> 150 \times 10^9/l$)[218]. Una vez un paciente ha presentado TIH, se recomienda el uso de anticoagulantes alternativos siempre que sea posible.

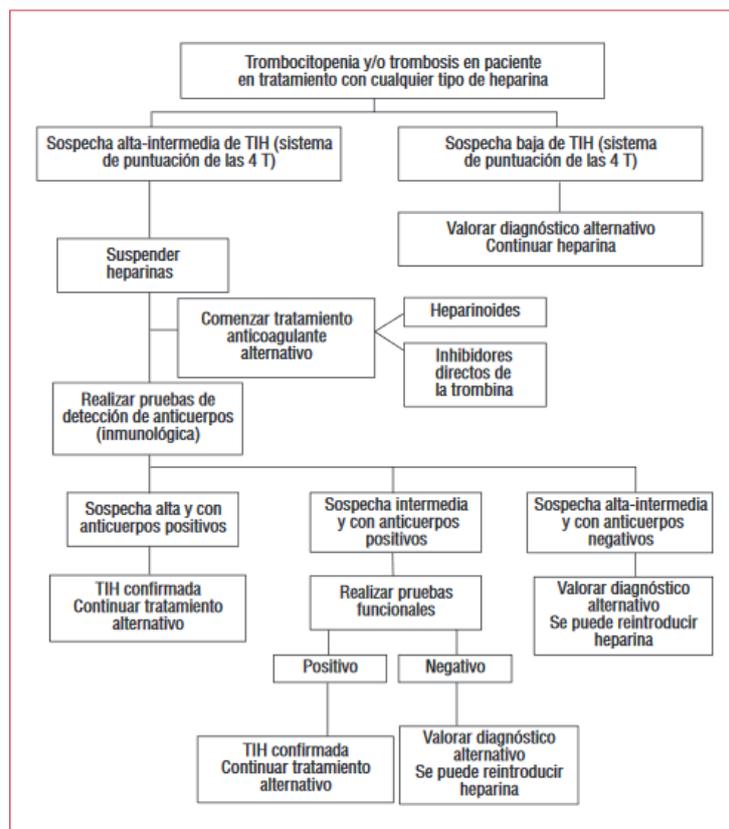


Figura 16. Algoritmo diagnóstico y de manejo de TIH. Tomado de Cruz-González et.al [215]

1.10 TROMBOPROFILAXIS

Al considerar el uso de tromboprofilaxis, el médico debe tener en cuenta el riesgo absoluto y relativo de ETEV, los beneficios potenciales de los agentes profilácticos disponibles así como las posibles complicaciones (incluyendo el riesgo de sangrado) [8].

Hay suficiente evidencia para recomendar la tromboprofilaxis de rutina en varios grupos de pacientes hospitalizados (cirugía mayor, urológica y ginecológica), neurocirugía, trauma grave incluyendo el trauma espinal, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), postoperatorio de fractura de cadera y artroplastia de extremidades inferiores[155].

En la práctica diaria están disponibles varios tipos de medidas tromboprofilácticas que incluyen HBPM, AVK, ACOD, HNF y compresión neumática intermitente. Es importante elegir el método de profilaxis más seguro y eficaz de acuerdo con el perfil del paciente. En pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe iniciar con métodos mecánicos hasta que el riesgo de sangrado disminuya[8].

1.11 SITUACIONES ESPECIALES

1.11.1 Tratamiento agudo

- **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal crónica grave (ClCr <30ml/min) se prefiere el uso de HNF dado que no requiere ajuste a la función renal para la anticoagulación terapéutica.

- **Inestabilidad hemodinámica**

Se prefiere el uso de HNF en pacientes inestables hemodinámicamente en quienes la trombolisis, los procedimientos intervencionistas o la cirugía pueda ser necesaria.

- **Necesidad de discontinuación o reversión intempestiva**

Se prefiere el uso de HNF, por su vida media corta y agente reversor conocido, en pacientes en quienes existe una alta posibilidad de que la anticoagulación deba revertirse o suspenderse (riesgo alto de sangrado, alta probabilidad de intervención quirúrgica).

- **Obesidad o escasa absorción subcutánea**

No existe un tratamiento específico o de preferencia en los pacientes obesos, aunque se puede asegurar la anticoagulación en dosis terapéuticas cuando se usa la HNF. Así mismo, por medio de este fármaco se puede asegurar la anticoagulación en pacientes con absorción deficiente por vía subcutánea como aquella con anasarca.

- **Embarazo**

En gestantes, la HBPM con dosis ajustadas según determinación de antiXa, es el fármaco de elección debido a su perfil de seguridad y ausencia (aunque en estudios animales) de efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal.

- **Enfermedad oncológica**

Para la mayoría de los pacientes diagnosticados de enfermedad oncológica activa y ETEV aguda con una expectativa de vida razonable y una función renal con $\text{ClCr} > 30\text{ml/min}$, la HBPM es el fármaco de elección.

1.12 COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA A LARGO PLAZO

La TVP causa varios grados de obstrucción del sistema venoso. La fragmentación mecánica en colaboración con la fibrinólisis endógena precoz y la invasión de células endoteliales, leucocitos y fibroblastos lleva a la recanalización y la reducción de la carga trombótica de más de 50% en los primeros 3 meses. En una considerable cantidad de pacientes, el proceso de resolución del trombo falla, resultando en la persistencia de la obstrucción años después del evento. Las

razones para la no resolución del trombo no están claras[219], pero se sabe que la disfunción de la neoangiogénesis y la función fagocítica de monocitos son factores clave para la resolución del trombo[220].

Las principales y más importantes complicaciones a largo plazo de la ETEV son el síndrome posttrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Estas dos entidades están asociadas con una importante morbilidad y un alto gasto sanitario. Mientras el SPT puede ocurrir en más del 50% de los pacientes después de una TVP sintomática, únicamente un pequeño y escasamente (4-5%)[221] definido número de pacientes son diagnosticados de HPTEC después de una EP[192]. Recientes avances han llevado a mejorar las opciones terapéuticas de la HPTEC, mientras que la principal estrategia para manejar el SPT resulta ser la prevención.

1.12.1 Síndrome posttrombótico

El SPT es la complicación crónica más frecuente de la TVP. Más del 50% de los pacientes con TVP desarrollan SPT dentro de los 2 años siguientes, presentando dolor, pesadez y edema e incluso ulceraciones en el 3% de los casos[222], síntomas que puede presentarse con intensidad variable de leve a severa.

Se trata del desarrollo de una insuficiencia venosa tras un episodio de TVP, secundario a la lesión permanente con engrosamiento fibroso de las venas y la destrucción valvular[223], lo que acarrea una alteración del endotelio capilar. Tras esto, se presentan trastornos de permeabilidad y de la reabsorción con extravasación de sangre hacia los tejidos pericapilares con depósito de hemosiderina, lo que lleva a una esclerosis de la piel y del tejido celular subcutáneo[224]. La hipertensión venosa parece jugar un papel central pues como resultado de la hipertensión crónica se genera disminución de la fibrinólisis y obstrucción de las venas con la consecuente remodelación tisular y activación endotelial. En respuesta la activación de endotelio da como resultado una mayor expresión superficial de moléculas de adhesión que promueven la adhesión y activación de los leucocitos endoteliales amplificando de este modo la trombosis y la inflamación. La presencia de factores de crecimiento lesionan las válvulas venosas y provocan reflujo e hipertensión venosa[225]. El SPT ocurre en

aproximadamente el 30% de los pacientes con TVP y en más del 60% si la TVP es iliaco femoral[224].

La presentación clínica del TVP varía ampliamente, desde los casos asintomáticos con recanalización espontánea del trombo hasta casos graves con flegmasía cerúlea dolens. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor, pesadez, y edema persistente de la extremidad afectada, y cambios de la piel, los cuales pueden empeorar con el ejercicio y mejorar con el reposo y la elevación de la extremidad. Clínicamente, puede observarse edema, telangiectasias, hiperpigmentación, lipodermatoesclerosis y ulceraciones[192].

El pronóstico a largo plazo depende del segmento de la extremidad afectado y el tiempo que transcurre hasta que la permeabilidad del vaso es restaurada. Hasta 50% de los casos son trombosis a nivel distal que recanalizan sin secuelas, pero hay un riesgo aumentado de SPT en los casos de TVP proximal[226]. En los casos de TVP iliaco femoral, ante el riesgo aumentado de recurrencias también hay un riesgo aumentado de SPT a pesar del tratamiento anticoagulante. El SPT grave ocurre en el 5-10% de los casos.

No existen pruebas objetivas para establecer la presencia de SPT y su diagnóstico se realiza con la combinación de síntomas, signos clínicos y ecografía Doppler [227].

La clasificación CEAP (Comprehensive Classification System for Chronic Venous Disorder)(Tabla 25), se utiliza como una forma de estandarización de la gravedad de la insuficiencia venosa crónica en función de la clínica[228].

Clasificación CEAP	Clasificación clínica
C0	No hay signos visibles o palpables de enfermedad venosa
C1	Telangiectasias o venas reticulares
C2	Venas varicosas
C3	Edema
C4a	Pigmentación o eczema
C4b	Lipodermatoesclerosis o atrofia de la piel
C5	Ulcera venosa cicatrizada
C6	Ulcera venosa activa

Tabla 26. Clasificación clínica de la insuficiencia venosa crónica (CEAP) [228]

La escala de Villalta [229], la escala de Ginsberg[230][231] y la escala de puntuación de Brandjes [232] son usadas para evaluar y graduar en severidad el SPT, siendo la más comúnmente usada la escala de Villalta[219].

La escala de Villalta (Tabla 26) ha mostrado ser una medida estándar, válida, sensible a los cambios clínicos, reproducible entre calificadores y aceptable para los usuarios[219]. La única desventaja de la escala es que los síntomas y signos evaluados no son específicos del SPT.

Síntomas puntuados por el paciente	Signos puntuados por el personal sanitario (médico/enfermera)
Dolor	Edema pretibial
Calambres	Induración de la piel
Pesadez	Hiperpigmentación
Parestesias	Eritema
Prurito	Ectasia venosa
	Dolor con la compresión gemelar
Las úlceras venosas puntúan como presentes o ausentes	

Tabla 27. Escala de Villalta. Tomada de Wik et al [219].

Todos los síntomas y signos son puntuados de 0 (ausente) a 3(severo). Una puntuación ≥ 5 puntos corresponden a algún grado de SPT. De 5 a 9 puntos SPT leve. De 9-14 puntos SPT moderado y ≥ 15 puntos o la presencia de úlceras venosas corresponden a un SPT severo.

La escala de Ginsberg, publicada en el año 2000, fue desarrollada para un ensayo clínico de SPT presentado 2 a 7 años después de artroplastia de cadera o de rodilla. Los estudios que han comparado la escala de Ginsberg con la escala de Villalta mostraron que la incidencia de SPT era más bajo cuando se usaba la escala de Ginsberg, así mismo la calidad de vida de los pacientes con SPT clasificados por esta escala era peor, sugiriendo que esta es menos sensible para el diagnóstico. Una limitación de la escala de Ginsberg, es que no considera otros signos clínicos que indican SPT tales como cambios en la piel o úlceras venosas ni gradúa la severidad del SPT[219].

En cuanto a la escala de Brandjes, combina como parámetros subjetivos el dolor, el edema y la pesadez y como parámetros objetivos la pigmentación, el

incremento de la circunferencia de la pierna y la formación de venas varicosas para catalogar el SPT. Esta escala no ha sido validada ni usada en estudios salvo el de su publicación[232].

Parece haber un consenso claro en la literatura en que la recidiva de trombosis en el mismo miembro aumenta el riesgo de SPT. Otros factores que también han sido relacionados con un mayor riesgo son el sexo femenino, la inmovilización, la obesidad, la terapia hormonal sustitutiva, las varices y la localización proximal de la trombosis[226] [224]. En pacientes tratados con fármacos AVK, se ha demostrado que la intensidad terapéutica (tiempo dentro de rango) es un determinante esencial para el desarrollo de SPT, pues el rango infraterapéutico puede favorecer su desarrollo[192].

Las medias de compresión elástica después de la TVP son ampliamente aceptadas como la primera elección para prevenir el SPT ya que reducen el edema, promueven el retorno venoso y mejoran la función de bomba venosa. Algunos estudios han mostrado una reducción del 50% de la incidencia de SPT con el uso de las medias (reducción de la filtración transcápilar, incremento de la actividad y estimulación de la formación de colaterales) [232] mientras otros no han encontrado beneficios a 2 años[233].

La compresión neumática intermitente y la estimulación eléctrica muscular de la pantorrilla han sido menos sustentados. Los datos sobre la administración de flavonoides son conflictivos aun cuando han mostrado mejoría sintomática[192].

El objetivo del tratamiento será el de controlar los síntomas, promover la curación y prevenir la recidiva de úlceras. En pacientes seleccionados, los tratamientos quirúrgicos o endovasculares pueden ser realizados para aliviar los síntomas. Dependiendo de la localización de la TVP, el bypass venoso es prometedor, pero no hay estudios aleatorizados que comparen el tratamiento convencional con el quirúrgico. Otras opciones quirúrgicas incluyen la escleroterapia, la extracción venosa y la ablación con láser[234].

El SPT está asociado con una reducción de la calidad de vida del paciente y un aumento del gasto sanitario. Los reingresos hospitalarios han sido reportadas como el principal costo secundario al SPT. Este impacto adverso es mucho más alto que otras enfermedades y comparable a enfermedades crónicas severas como la diabetes y la insuficiencia cardiaca[219].

En un estudio prospectivo que incluyó 406 pacientes diagnosticados de TVP pudieron determinar tras una media de seguimiento de 60 meses un aumento del riesgo de recurrencia de 2.6 veces (IC 95%: 1.2-5.9) en aquellos pacientes afectados por un síndrome posttrombótico [235]. Tras el análisis estadístico de nuestros pacientes el 10.7% de ellos presentaron datos de SPT y 10.4% presentaron una recidiva de la ETEV.

1.12.2 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Tras una EP, la mayoría de las ocasiones se consigue prácticamente la resolución total del trombo con una mínima fibrosis residual en el lecho pulmonar. Aproximadamente en un 0.9-9% de los casos, se desarrolla una enfermedad vascular pulmonar de las arterias pulmonares principales con la consecuente remodelación vascular y organización del trombo[236]. La oclusión fibrótica de la arteria pulmonar resulta en un incremento de resistencia vascular pulmonar con la progresiva HPTEC y finalmente la insuficiencia cardiaca derecha[237].

Es una enfermedad vascular dual por obliteración fibrosa macrovascular y una arteriopatía pulmonar distal que semeja la hipertensión arterial pulmonar clásica[236]. La definición hemodinámica de HPTEC no difiere de la hipertensión arterial pulmonar clásica con una presión arterial pulmonar media de > 25mmHg y una presión en cuña capilar pulmonar < 15mmHg medida por cateterismo cardiaco derecho invasivo[192].

Se ha observado que la HPTEC y la recurrencia trombótica muestran una expresión incrementada de anticoagulante lúpico (AL), aproximadamente 10% de los pacientes, anticuerpos antifosfolípido, aproximadamente 20 % de los pacientes y elevación del factor VIII, aproximadamente el 40% de los pacientes[192].

La HPTEC suele ser una enfermedad silenciosa al inicio, debido a la amplia y extensa área transversal de lecho pulmonar, debido a lo cual el tamizaje y diagnóstico temprano no puede ser realizado[238]. En estados más avanzados, el deterioro progresivo de la función del ventrículo derecho y las manifestaciones de la insuficiencia cardiaca derecha son más obvios.

Esta entidad debe ser considerada en aquellos pacientes con disnea persistente y persistencia de los defectos de repleción (>15%) en la relación ventilación/perfusión.

La angiografía de sustracción digital pulmonar basada en catéter es la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento de la vasculatura pulmonar[192]. La angiografía pulmonar tiene una baja sensibilidad para descartar de forma segura el diagnóstico. El ecocardiograma debe ser usado para evaluar la función del ventrículo derecho y dar una estimación de la presión arterial sistólica pulmonar además de poder referir al paciente para una prueba confirmatoria de cateterismo derecho.

La HPTEC es potencialmente curable con manejo quirúrgico siendo la endarterectomía pulmonar el tratamiento de elección[239]. Cuando es efectivo reduce la resistencia vascular, disminuye la hipertensión pulmonar y mejora de forma significativa el pronóstico. Aun así, en más de la mitad de los pacientes, las obstrucciones son técnicamente inaccesibles y/o el riesgo/beneficio no es favorable. En las dos últimas décadas, la angioplastia primaria con balón fue considerada como una técnica valorable para pacientes inoperables, aunque la alta incidencia de injuria pulmonar por reperfusión y edema pulmonar la hizo inaceptable en la práctica clínica[240]. Posteriormente, el refinamiento de la técnica con balones más pequeños y la limitación de los vasos tratados por sesión redujo los efectos adversos y se convirtió en una opción terapéutica para pacientes mayores y frágiles[192].

Según las guías actuales de tratamiento de la ETEV, en los pacientes que padecen esta condición se debe considerar la anticoagulación a largo plazo para prevenir la recurrencia de la EP[177]. Médicamente, la opción de tratamiento consiste en la administración de por vida de anticoagulación, diuréticos y oxígeno suplementario. A nivel farmacológico, la única opción aprobada para pacientes no operables con HPTEC o persistente tras la angioplastia primaria con balón, es el riociguat, un estimulante de la guanilato ciclasa, el cual mejora la significativamente la capacidad de ejercicio y la resistencia vascular pulmonar[241].

1.8 RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

La ETEV es considerada como una enfermedad crónica y recurrente [32] a pesar de una terapia anticoagulante y trombolítica. Aproximadamente 30-40% de los pacientes experimentan recurrencias dentro de los siguientes 10 años, con un pico de episodios en los primeros 6-12 meses tras el episodio índice. En un estudio realizado por Cushman et al, objetivaron una tasa de recurrencia total en el primer año tras el evento del 7.7% , un 7.8% entre pacientes con ETEV idiopática y 14 % por año en pacientes con cáncer[42]. La incidencias acumulada de recurrencia de ETEV es cerca de 15% a los 2 años, 25% después de 5 años y 30% después de 8 años[68]. Heit et al, reportaron una alta tasa de incidencia de recurrencia de ETEV en el periodo inmediatamente después del diagnóstico con una reducción gradual en la tasa de recurrencia a través del tiempo[242].

La tasa acumulada de recurrencia de ETEV muestra un riesgo al año del 20%, los primeros 5 años después de que el tratamiento anticoagulante se suspende [243]. Aunque el riesgo de recurrencia puede disminuir hasta en un 95% cuando el tratamiento anticoagulante se mantiene, los médicos son reacios a exponer a todos los pacientes con ETEV idiopática a los riesgos, inconvenientes y costes de una terapia anticoagulante prolongada [243]. En un estudio de cohortes de 1626 pacientes con ETEV provocada o idiopática, Prandoni et al, demostraron que después de suspender la anticoagulación y tras una media de seguimiento de 50 meses, el 22.3% de todos los pacientes tienen recurrencia[244].

Las guías internacionales recomiendan la anticoagulación oral para la mayoría de los pacientes con ETEV idiopática. Esta indicación no es seguida habitualmente por el temor a complicaciones hemorrágicas graves relacionadas con el uso a largo plazo de dicumarínicos, aunque hoy en día, existen fármacos con un perfil riesgo/beneficio más favorable, siendo la prioridad tanto para los médicos como para la comunidad científica la identificación de los pacientes que no precisan anticoagulación [54].

El riesgo de recidiva tras la suspensión de la anticoagulación está determinado principalmente por dos factores. Uno de ellos, es el adecuado tratamiento del episodio agudo y el otro, el riesgo intrínseco de cada paciente a sufrir un episodio de trombosis.

Los episodios trombóticos previos son el mayor factor de riesgo para ETEV recurrente. Los pacientes con antecedente de un episodio de trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos (ej. ETEV idiopática) o asociado con un factor de riesgo permanente (ej. cáncer), tienen una mayor tasa de recurrencia que los pacientes con factores de riesgo reversibles (ej. Cirugía mayor reciente, inmovilización)[245]. Aquellos pacientes en los cuales la ETEV tiene un factor predisponente tienen una incidencia de 1-4% de recurrencia cada año, después de que el tratamiento anticoagulante es suspendido. Los pacientes con ETEV idiopática tienen una incidencia anual de 5-10% e incluso más alta después de suspender el tratamiento[68].

En una revisión sistemática, la frecuencia de recurrencia tras suspender la anticoagulación fue del 0.7% anual en los pacientes con ETEV asociado a cirugía, del 4.2% anual en los pacientes con un factor de riesgo no quirúrgico y del 7.4% anual en los pacientes con ETEV idiopática[38]. Los pacientes con cáncer tienen un riesgo elevado de recurrencia mientras reciben anticoagulación (hasta 27% anual)[246], mayor aún en los casos de neoplasias metastásicas o adenocarcinoma. El embarazo y sobre todo el puerperio aumentan el riesgo de recurrencia en pacientes con una ETEV durante la gestación, siendo mayor el riesgo durante el puerperio. Así mismo el tratamiento hormonal sustitutivo y los anticonceptivos aumentan el riesgo de recurrencia[38]

Se ha observado que el sitio de aparición del primer episodio tromboembólico parece ser un predictor del sitio y quizás la frecuencia de futuros episodios de ETEV (los pacientes con un primer episodio como EP es mucho más probable que tengan una EP en un episodio de recurrencia así como los pacientes con un primer episodio de TVP tendrán una mayor posibilidad de recurrencia como TVP) [28]. Los pacientes con TVP distal tienen un riesgo de recurrencia 5 veces menor que aquellos que han presentado una TVP proximal. En los paciente con EP la posibilidad de recurrencia como EP se multiplica por 3 [43]. En un estudio realizado por Baglin et al, se demostró que el riesgo de recurrencia como EP fue 3.1 veces más alto en pacientes que debutaron con EP sintomática que en pacientes que inicialmente presentan TVP proximal. Así mismo, los pacientes con TVP proximal tienen una tasa de recurrencia acumulada 4.8 veces más alto que en aquellos paciente con TVP distal[244].

La guía del *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2016 [28], recomienda 3 meses de ACO de forma general para todos los pacientes, y tras cumplir este periodo de tiempo, realizar una evaluación individual del riesgo de recurrencia y sangrado [160].

Un riesgo de recurrencia menor del 5% al año o de un 15% a los 5 años, se considera aceptable y justifica retirar la anticoagulación después de 3 meses de tratamiento. La falta de validación de los factores que determinan dicho riesgo hace que no existan recomendaciones para definir el tiempo de anticoagulación adecuado para una ETEV idiopática [43].

Si la anticoagulación se suspende, el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente (TEVr) durante años se aproxima al 40% de todos los pacientes con un primer episodio de TVP proximal, independientemente del tiempo de duración de la anticoagulación, siendo mayor el riesgo para pacientes con TVP idiopática [54] [43].

La evaluación con ecografía de la TVPr y el DD positivo son factores independientes que predicen el desarrollo de TVPr tras suspender la anticoagulación adaptando la duración de la misma a la resolución de la carga trombótica o el DD negativo seriadamente [54]. Un reciente estudio realizado por Prandoni et al. sugiere que la incorporación en los algoritmos de seguimiento de la ecografía Doppler venosa de miembros inferiores para descartar trombosis venosa residual (TVR) y el DD seriado negativo tiene el potencial para identificar los pacientes con un primer episodio de TVP en los cuales es seguro suspender el tratamiento anticoagulante después de completar un periodo de 3 a 12 meses sin incidentes [54].

Estudios realizados [245][52] para valorar diferentes duraciones de tratamiento en pacientes con un primer episodio de ETEV tras completar 6 meses de tratamiento, mostraron que los fármacos antivitaminas K (AVK), con un objetivo terapéutico (INR entre 2 y 3), fueron eficaces para evitar nuevos eventos trombóticos, sin embargo, tras la suspensión del AVK, el riesgo de recurrencia es igual para aquellos tratados durante 6 o 24 meses [43]. La estrategia a largo plazo para la prevención de la recurrencia de la ETEV es incierta [54].

La tasa global de mortalidad por ETEV recurrente es de 3,6% (1,9-5,7%) [43].

1.8.2 Predictores de recurrencia

No todos los pacientes con ETEV tienen el mismo riesgo de recurrencia. En los últimos años, el curso natural de la ETEV ha sido estudiado intensamente y varios factores de riesgo clínicos y bioquímicos para la recurrencia de esta entidad han sido identificados.

Los factores de riesgo de recurrencia son importantes en la valoración del riesgo, pero ninguno es tan específico como para justificar una recomendación sobre la duración del tratamiento anticoagulante. En la mayoría de los casos, una combinación de los factores de riesgo debe ser valorada, para una mayor precisión del riesgo.

1.8.2.10 Edad

Los datos sobre el efecto de la edad en el riesgo de recurrencia de la ETEV son escasos y contradictorios. En un estudio realizado en Noruega[247], no se observó que la edad afectara el riesgo de recurrencia. Otro estudio realizado publicado en 1995 [248], siguió a 124 pacientes con TVP durante 6-8 años y encontró un incremento de hasta 4 veces el riesgo de recurrencia entre pacientes menores de 65 años. Otros datos indican una odds ratio de recurrencia de 0.85 por cada 10 años de edad[44]. Un aumento en el riesgo de recurrencia de 17% por cada década de edad fue observado en un estudio realizado en Estados Unidos por Heit et al[242]. En el 2009, Eischer et al, en un estudio de cohorte prospectiva, con un total de 694 pacientes, con una media de seguimiento de 40 meses después de suspender la anticoagulación, encontró que en los pacientes con un primer episodio de TVP/EP no provocada, el riesgo de recurrencia no estaba relacionada con la edad al diagnóstico del primer episodio. La Hazard ratio (HR) de ETEV recurrente fue 0.94 por cada década de edad[44].

1.8.2.11 Sexo masculino

Varios estudios han mostrado que el riesgo de recurrencia es más alto en pacientes de sexo masculino. La razón por lo que el sexo masculino presenta un riesgo elevado es desconocida. Varones con un primer episodio de ETEV idiopática

tienen 2.8 veces más riesgo de recurrencia comparado con mujeres[244]. En un metaanálisis, Douketis et al, encontraron que tras 27 meses de seguimiento de pacientes con ETEV idiopática, los hombres tuvieron 2 veces más riesgo de ETEV recurrente que las mujeres. Esto no fue observado en pacientes con ETEV provocada [249]. Un metaanálisis que incluyó 15 estudios y el que fueron incluidos 5416 pacientes encontraron un riesgo relativo de recurrencia de ETEV de 1.6 en hombres comparado con mujeres[250].

1.8.2.12 *Obesidad*

La obesidad es un factor de riesgo conocido para trombosis venosa y arterial. Estudios han mostrado que la obesidad confiere una odds ratio de 1.7-2.2 para ETEV. Estudios recientes han mostrado que los adipocitos secretan citoquinas inflamatorias llevando a un grado leve y crónico de inflamación que resulta en el reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo, lo que a su vez lleva a un aumento de la masa grasa y a un aumento en la actividad proinflamatoria de los macrófagos y un incremento en la secreción de citoquinas proinflamatorias incluyendo FNT α , IL-6 e IL-1 β , estimulando el endotelio vascular, las plaquetas y otras células circulantes a nivel vascular, llevando a una regulación positiva de factores procoagulantes como FT y regulación negativa de proteínas reguladoras de la coagulación incrementado la generación de trombina y estimulando la actividad plaquetaria(217).

Un índice de masa corporal aumentado en el momento del episodio tromboembólico se ha visto que puede relacionarse con la predicción del riesgo de recurrencia. En una cohorte de 1107 pacientes, se demostró que, tras 4 años de suspender la anticoagulación, el HR de recurrencia fue 1.3 (95% intervalo de confianza (IC), 0.9-1.9) entre pacientes con sobrepeso y 1.6 (95% IC, 1.1-2.4) entre pacientes obesos comparado con pacientes con un peso normal[251].

En un estudio realizado con 1.107 pacientes con ETEV, se observó que tras 4 años de suspender el tratamiento anticoagulante luego de un episodio de ETEV, la obesidad (IMC \geq 30) al momento del diagnóstico de ETEV puede tener relación con el riesgo de recurrencia (HR 1.3; IC 95% : 0.9- 1.9 para pacientes obesos/ HR 1.6; IC 95%: 1.1-2.4 para pacientes no obesos)[251].

1.8.2.13 *Enfermedad inflamatoria intestinal*

La EII incrementa el riesgo de un primer episodio de ETEV y también incrementa el riesgo de recurrencia. En un estudio prospectivo de 2811 pacientes con este diagnóstico comparados con pacientes sin EII se demostró que la probabilidad de recurrencia a 5 años después de suspender la anticoagulación es más alta en aquellos pacientes con EII (33.4% vs 21.7%)[244].

Las enfermedades inflamatorias han demostrado ser un factor de riesgo para la recidiva de la ETEV[244]. Estudios han mostrado un incremento significativo tanto del riesgo de un primer episodio de ETEV como de episodios de recurrencia. En un estudio que incluyó a 2.811 pacientes con EII se observó que la probabilidad de recurrencia a 5 años tras suspender el tratamiento anticoagulante fue más alta (33.4% en pacientes con EII; IC95%: 21.8%-45%/ 21.% en pacientes sin EII ; IC95%: 18.8%-24.6%)[252].

1.8.2.14 *Dímero D*

El DD, es el biomarcador global de activación de la coagulación y fibrinólisis. La sensibilidad para el diagnóstico de ETEV se informa en un 96%-98%, la especificidad de un 40% , un valor predictivo positivo del 48% y un valor predictivo negativo del 95% [253] [254].

Algunos estudios han mostrado que un DD elevado durante o después de suspender la terapia anticoagulante está asociado con el incremento del riesgo de recurrencia y puede guiar la decisión sobre la prolongación del tratamiento[255]. Así mismo, se ha observado que los niveles de DD se han correlacionado con el volumen estimado del trombo[256]. A día de hoy es controvertido si medir el DD después de 1 mes de suspender la terapia anticoagulante puede ser usado para seleccionar aquellos pacientes con una ETEV idiopática en los cuales suspender la anticoagulación es seguro[257].

Cosmi et al [258], investigaron los niveles de DD en combinación con obstrucción venosa residual y el riesgo de recurrencia después de suspender la anticoagulación para un primer episodio de TVP idiopática. Los autores reportaron que la duración del tratamiento anticoagulante oral después de un primer episodio de ETEV es aún un motivo de debate y mientras la anticoagulación oral extendida

reduce el riesgo de recurrencia un 90%, se asocia con un incremento clínicamente relevante del riesgo de sangrado. Los autores demostraron tras un estudio prospectivo de 400 pacientes, que los niveles anormales de DD tras 1 mes de suspender el tratamiento anticoagulante son un factor de riesgo independiente para recurrencia de ETEV.

En un estudio publicado recientemente, determinaron si el valor de DD al momento del diagnóstico tenía relación con la posibilidad de recurrencia de la ETEV. Valoraron 454 pacientes sin enfermedad oncológica con un tiempo de seguimiento de 3.9 años encontrando que aquellos pacientes con un DD bajo (< 1500ng/ml-método inmunoturbidimétrico) al momento del diagnóstico presentaban una baja tasa de recurrencia (1.7 por 100 personas-año), con una incidencia acumulada a 10 años de 14%, sobre todo en aquellos pacientes con TVP y en aquellos con evento de ETEV no provocada[259].

En el estudio PROLONG, el DD elevado después de 1 mes de suspender el tratamiento anticoagulante, fue asociado con aumento de 2.5 veces el riesgo de eventos adversos (recurrencia de ETEV o sangrado mayor)[246]. En un metaanálisis de los datos de 4 estudios con 1539 pacientes con ETEV idiopática seguidos durante una media de 1.3-3.2 años. El 16.6% de los pacientes con un DD elevado 1 mes después de suspender el tratamiento anticoagulante tuvieron una recurrencia frente al 7.2% de los que tuvieron un DD normal[38].

Los modelos actuales de predicción de recurrencia para ETEV en pacientes con un primer episodios de ETEV idiopática, tales como el modelo de predicción de Viena[260], la escala de predicción DASH[261] y la escala Men y HER DOO2[262], usan la medida del DD durante o después de la anticoagulación junto con predictores clínicos para distinguir pacientes de alto y bajo riesgo de recurrencia[259].

El nomograma de predicción de Viena [260] (Figura 16) fue publicada en 2010 tras la realización de un estudio que incluyó 929 pacientes con ETEV idiopática con un tiempo de seguimiento de 43 meses. Del total de pacientes, se observó recurrencia en un 18.9%, donde el sexo masculino, TVP proximal o TEP y el dímero-D positivo durante el tratamiento fueron las variables asociadas a un mayor riesgo de recidiva.

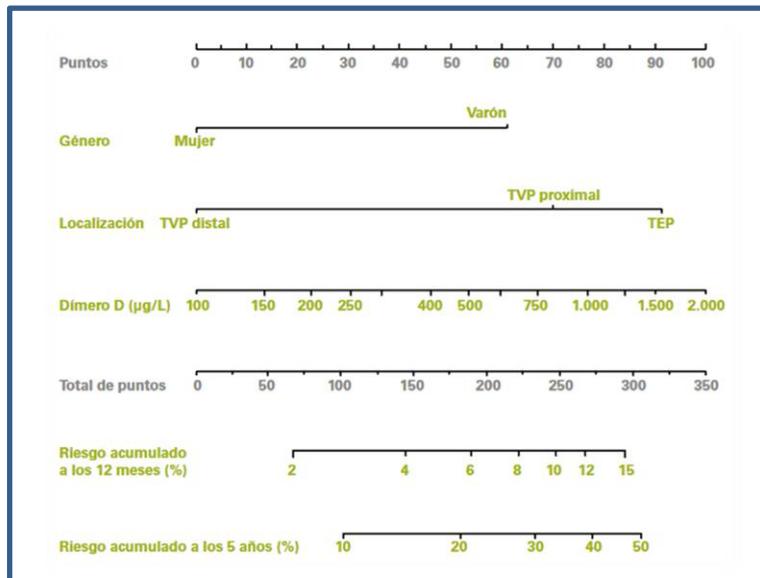


Figura 17. Nomograma de predicción de Viena. Tomado de Páramo et al.[263]

La escala de predicción DASH (Tabla 27) que se publicó tras un estudio que incluyó 1818 pacientes con ETEV idiopática y un tiempo medio de seguimiento de 22.4 meses. En dicho estudio fueron analizadas como variables la edad, sexo, índice de masa corporal, uso de hormonas en el momento del episodio trombótico, trombofilia, DD elevado al final del tratamiento y duración de la anticoagulación. Tras el análisis multivariado de COX, determinaron que las variables que se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia fueron la elevación del DD, seguido por la edad menor de 50 años y el sexo masculino [261]. Según este estudio, el riesgo anual de sangrado en pacientes con anticoagulación a largo plazo es del 1-3% en general y del 4-5% en los ancianos. Un riesgo anual de recurrencia por debajo del 5% se considera aceptable y, por tanto, un riesgo de recurrencia menor del 3% justifica la suspensión de los anticoagulantes. El score DASH de 1 o menos se asocia a una recurrencia del 3.1%, por lo que estaría justificado suspender la anticoagulación después de 3-6 meses de tratamiento. Un score DASH de 2 o más puntos indica que se debe seguir con la anticoagulación, incluso si existe riesgo de sangrado.

Variable	Puntuación
DD elevado al finalizar la anticoagulación (medido alrededor de un mes después)	+2
Edad \leq 50 años	+1
Sexo masculino	+1
Tratamiento hormonal coincidiendo con el episodio de ETEV inicial (solo en mujeres)	-2
Probabilidad	
Bajo riesgo	\leq 1
Alto riesgo	$>$ 1

Tabla 28. Escala DASH. Adaptado de Tosetto et.al.[261]

La escala Men y HERDOO² (Tabla 28), fue publicada por Rodger et al[262] a partir de los datos de un estudio que incluía 646 pacientes con un primer episodio de ETEV idiopática tratado con anticoagulación durante un periodo mínimo de 5-7 meses. Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses y fueron analizados 69 predictores potenciales de recurrencia, siendo las variables asociadas a mayor riesgo de recurrencia la edad \geq 65 años, mantener el DD elevado ($>$ 250ug/l) durante el tratamiento anticoagulante, signos clínicos de síndrome postrombótico y la obesidad. Según la escala, en los pacientes de sexo masculino con \geq 1 factor de riesgo (riesgo de recurrencia anual de 9.9%; IC 95%, 5,7-11.8%) o en pacientes mujeres con \geq 2 factores (riesgo de recurrencia anual de 8.3%; IC 95%, 5,5-11,3%, se debería considerar la anticoagulación indefinida.

Variable	Puntuación
H Hiperpigmentación	1 punto Si alguno de estas variables está presente.
E Edema	
R Rubefacción de extremidades inferiores	
D DD $>$ 250ug/l durante la anticoagulación	1
O Obesidad con Índice de masa corporal \geq 30 kg/m ²	1
O Edad avanzada (\geq 65 años)	1

Tabla 29. Escala Men y HERDOO². Adaptada de Rodger et al[262].
Continuar anticoagulación si: Varón \geq 1 punto, Mujer \geq 2 puntos

En un estudio, niveles elevados de DD fueron seguidos a 30 días con una tasa de recurrencia total de 16.7%. Los autores demostraron que niveles anormales de DD a un mes después de retirar la terapia anticoagulante, sin factores de riesgo independientes para ETEVr [253].

1.8.2.15 *P-selectina*

Se trata de una glicoproteína de adhesión presente en los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La P-selectina se transloca a la superficie celular después de la exposición a un estímulo como la trombina o la histamina. La forma receptiva se une al ligando 1 de la glicoproteína P-selectina que se encuentra en la mayoría de los leucocitos y en escasa cantidad en las plaquetas. Esta unión inicia una vía de señalización que inicia la cascada inflamatoria y la liberación de micropartículas procoagulantes que transportan el factor tisular (desencadenante inicial de la trombogénesis) (220).

Se ha encontrado que la P-selectina está íntimamente asociada con la trombogénesis venosa, ya que, en estudios experimentales, la inhibición de esta causa un incremento en la regresión del trombo y la recanalización venosa, así como una disminución de la formación de trombos y de fibrosis de la pared (230). En modelos animales de trombosis, la expresión de P-selectina ha demostrado regular los depósitos de fibrina y el tamaño del trombo (219). En modelos animales se ha observado que la deficiencia en la P-selectina o la depleción de neutrófilos, previene la TVP en murinos. En babuinos, la inhibición farmacológica de P-selectina, acelera la trombolisis y la restauración del flujo sanguíneo en venas trombosadas (15). En otros estudios, la inhibición de la P-selectina ha demostrado disminuir la trombosis venosa en modelos murino de trombosis venosa y mejorar la resolución del trombo en modelos animales (10).

Adicional a la P-selectina transmembrana, una forma soluble de P-selectina puede ser secretada a la circulación. Esta forma puede originarse a partir de una forma alternativa empalmada que se encuentra en las plaquetas y las células endoteliales o puede ser escindida proteolíticamente de la membrana celular poco después de la activación y, por lo tanto, puede reflejar la activación plaquetaria (231) (232). La P-selectina soluble se ha encontrado elevada en arterioesclerosis y puede ser predictiva de eventos cardiovasculares.

Varios estudios han demostrado niveles elevados de P-selectina en pacientes con TVP (233) (234). En un estudio realizado por Rectenwald et. al, fueron medidos los niveles de P-selectina en 21 pacientes con TVP y estos valores fueron comparados con 30 pacientes controles sanos, encontrando en el primer grupo valores de 88.7ng/ml y en el segundo de 22.1ng/ml. En otro estudio adicional realizado a estos mismos pacientes, se observó un importante descenso en los niveles de P-selectina después de 7 días de tratamiento con heparina (234).

Gremmel et al (235) demostraron en un estudio, que los niveles de P-selectina y DD que se encuentran significativamente elevados al momento del diagnóstico de TVP, disminuyen a un nivel similar a los controles tras el tratamiento con anticoagulación oral a los 12 meses. Por el contrario, estos marcadores aumentan significativamente después del cese de la anticoagulación a los 6 meses.

1.8.2.16 E-selectina

La E-selectina sigue de forma temporal la regulación positiva de la P-selectina y amplifica los efectos de esta. Se ha visto aumentada en la respuesta trombótica en un modelo murino de trombosis venosa [254].

Modelos animales de ETEV, han sugerido que la E-selectina puede regular la formación de trombo y su contenido de fibrina. Su inhibición ha demostrado disminuir la inflamación y la trombosis venosa aguda en modelos quirúrgicos de inducción de trombosis en murinos y ahora está siendo motivo de estudio en ensayos clínicos en humanos[12]

Las selectinas, median la función de los leucocitos en las células endoteliales siendo la E-selectina expresada exclusivamente en células endoteliales. Jilma et al [264], observaron en un estudio realizado a 102 pacientes, que la homocigosidad para el alelo Ser128Arg en el gen de la E-selectina en humanos, incrementa el riesgo de recurrencia de la ETEV varias veces durante los primeros 18 meses tras el diagnóstico. Este polimorfismo la afinidad del ligando, mejora el anclaje celular mieloide y regula la interacción células endoteliales-leucocitos *in vitro*[265].

Los polimorfismos de E-selectina han sido asociados con activación mejorada de endotoxinas, coagulación mediada por FT en humanos,

ateroesclerosis, infarto de miocardio, reestenosis después de una angioplastia y ETEV recurrente[253].

1.8.2.17 *Interleuquina 10*

Es una citoquina antiinflamatoria e inmunoreguladora con un gen promotor altamente polimorfo con dos repeticiones de dinucleótidos polimórficos (IL-10G e IL-10R). Modelos animales han demostrado que la IL-10 modula el desarrollo de TVP. En un estudio de casos y controles realizado en humanos para evaluar si los polimorfismo de IL-10 es una factor de riesgo para ETEV[266]. Los autores demostraron que los alelos IL-10 G13 y G10 son factores de riesgo para ETEV, además de que el aleloIL-10 G10 fue más frecuente en enfermedad recurrente sugiriendo que esto puede ser un factor de riesgo independiente.

1.8.2.18 *Factor VIII*

Kooiman et al, observaron tras evaluar 349 pacientes, 72 de ellos con ETEV recurrente, que los altos niveles de factor VIII estaban asociados con un incremento de 4 veces el riesgo de ETEV recurrente, de tal forma que la elevación del factor VIII, se puede considerar como un marcador de hipercoagulabilidad y como un factor que contribuye a la recurrencia de la ETEV[267]. Otros estudios que se han realizado para valorar la asociación entre la actividad del factor VIII y la ETEV recurrente, han mostrado resultados contradictorios[268] [269] [270] [271].

1.8.2.19 *Genética*

Aunque varios genes han sido identificados como factores de riesgo para ETEV, la mayor cantidad de la heredabilidad resulta desconocida. Estudios en familias han reportado que la causa genética de ETEV es mayor del 60% y la mayoría de estos factores son todavía desconocidos [32].

En un metaanálisis realizado[68], se observó que la prevalencia de heterocigosis de factor V de Leiden y mutación del gen de la protrombina fue más común entre pacientes con recurrencia de ETEV (28.4% y 15.8%, respectivamente)

que entre aquellos quienes no tienen recurrencia (19.9% y 8.6%, respectivamente). Cada polimorfismo confiere un riesgo incrementado de recurrencia (Tabla 29): para factor V de Leiden heterocigoto cerca del 40% y para la mutación G20210A cerca del 70%[68].

Mutación	Riesgo relativo de recurrencia
Déficit de antitrombina	1.9-2.5
Déficit de proteína C	1.4-2.8
Déficit de proteína S	1-1.4
Factor V de Leiden	1.4
Mutación del gen de la protrombina	1.4
Anticoagulante lúpico	2-6
Anticuerpos antifosfolípidos	1-6

Tabla 30. Riesgo relativo estimado para recurrencia de ETEV tras suspender la anticoagulación. Tomado de Calvo Romero [38].

Los pacientes con ETEV idiopática y con concentraciones plasmáticas aumentadas de factor VIII y factor IX tienen un riesgo aumentado de recurrencia, que aumenta aún más si los dos factores están elevados[270].

Los receptores *toll like* (RTL) son miembros importantes del sistema inmune innato. Dentro de la familia RTL, el RTL9 ha sido estudiado por su papel en la resolución del trombo. Los leucocitos expresan TLR9 en su membrana. Estudios en animales, muestran que la delección del gen TLR9 restringe de forma grave el proceso de resolución [32]. Recientes estudios han señalado el rol del polimorfismo funcional TLR9 (rs5743836) en la recurrencia de la ETEV en mujeres independiente de los factores de riesgo para ETEV, la historia familiar, el riesgo de trombofilia y la localización de la TVP. En el caso de los pacientes con ETEV idiopática también fue observado un alto riesgo de recurrencia. Esta asociación no fue encontrada en pacientes varones [32].

Un análisis que incluyó los resultados de 3 estudios: LETS (The Leiden Thrombophilia Study) y MEGA 1 y 2 (Multiple Environmental and Genetic

Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis) identificaron 7 polimorfismos asociados con TVP en los genes CYP4V2(cromosoma 4), SERPINC1 y GP6 en una población total de 3155 casos y 5087 controles. El gen CYP4V2, está localizado en el cromosoma 4 en una región que contiene genes que codifican proteínas de la coagulación (precalicreína, factor XI). El gen SERPINC1 está localizado en el cromosoma 1 y codifica la antitrombina, la cual juega un papel central en la anticoagulación natural. Deficiencias de la antitrombina no son frecuentes pero su alteración resulta en una fuerte tendencia trombótica. El gen GP6 codifica la glicoproteína VI, una glicoproteína de membrana plaquetaria que juega un rol crucial en la activación y agregación plaquetaria y probablemente juega un rol en la TVP[272].

En un estudio prospectivo, Zee et al, donde aleatorizaron 508 pacientes, con diagnóstico de ETEV idiopática y una media de seguimiento de 2.1 años, encontraron una asociación de variantes genéticas en CCR5, MMP3 y PON1 con aumento en el riesgo de ETEV recurrente y CETP con disminución del mismo riesgo tras la evaluación de 86 polimorfismos [273].

En un estudio multicéntrico que incluyó más de 6000 pacientes (estudio de seguimiento MEGA) con un primer episodio de ETEV fueron seguidos para trombosis venosa recurrente. En ellos se calculó una puntuación de riesgo genético sobre la base de 31 polimorfismos de nucleótido simple, observando que el riesgo de recurrencia está aumentado cuando están presentes 5 polimorfismos (rs6025, rs1799963, rs8176719, rs2066865 y rs2036914) con los que se realizó un modelo simplificado de puntuación de riesgo genético. La incidencia acumulada de recurrencia a los 6 años fue alta para individuos con ≥ 5 (20.3%, intervalo de confianza del 95%, 16.5-24.1) y baja para individuos con ≤ 1 (9.4%, intervalo de confianza del 95%, 6.7-12.1) alelos de riesgo[274].

Modelos animales han demostrado que la interleucina (IL) 10 modula el desarrollo de ETEV. En un estudio de casos y controles[266], se evaluaron los polimorfismos de la IL-10 como factor de riesgo para la TVP. Los autores demostraron que los alelos IL-10 G13 y G10 eran factores de riesgo independientes para la trombosis venosa y que el alelo IL-10 G10 era más frecuente en la enfermedad recurrente, lo que sugiere que puede ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad recurrente [254].

1.8.2.20 *Trombosis venosa residual*

En un estudio de pacientes con TVP proximal a quienes se suspendió el tratamiento anticoagulante y fueron seguidos hasta 36 meses, se observó que las recurrencias ocurrieron mientras existía una TVP residual. Una revisión sistemática de 11 estudios que incluyó 3203 pacientes con un seguimiento medio de 1-3 años, encontró un aumento del riesgo en pacientes con TVP proximal que presentaban TVR[275].

Un reciente estudio realizado por Prandoni et al. sugiere que la incorporación en los algoritmos de seguimiento de la ecografía Doppler venosa de miembros inferiores para descartar trombosis venosa residual (TVR) definida como un mínimo de 4mm de incompresibilidad en el corte transversal y el DD seriado negativo (a 1 y 3 meses tras la suspensión de la anticoagulación) tiene el potencial para identificar los pacientes con un primer episodio de TVP en los cuales es seguro suspender el tratamiento anticoagulante después de completar un periodo de 3 a 12 meses sin incidentes [54].

Del Río Solá et al, en un estudio que incluyó 380 pacientes con TVP proximal sin EP asociada, con un seguimiento medio de 28,42 meses, observaron que tanto las mujeres con recanalización incompleta como los varones con trombosis hipercogénica tienen un alto riesgo de recurrencia, además de hacerlo de forma más precoz, siendo el tiempo de recurrencia más corto[276].

El papel de la detección de TR después de un episodio de ETEV para la diferenciación de pacientes con alto riesgo de recurrencia aún no ha sido claramente establecido. Una revisión sistemática [275] correlaciona de forma positiva el TR con la ETEVr, indicando que existe hasta 2 veces más riesgo recurrencia (OR 2.02; IC 95%: 1.62-2.50). En el estudio DACUS (*Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography*) realizado por Siragusa et al [277] con 258 pacientes se observó que en el 69.8% de los pacientes había trombo residual después de 3 meses de tratamiento anticoagulante. La TVR fue definida como la trombosis de más del 40% del diámetro de la vena. Los pacientes con TR fueron aleatorizados a continuar el tratamiento anticoagulante hasta completar 1 año para suspender el tratamiento. Después de un seguimiento de 2 años, los pacientes sin TVR al inicio del tratamiento presentaron un 1.3% de eventos de recurrencia o sangrado mayor. Los pacientes con TR que no continuaron el tratamiento anticoagulante presentaron 27.2% (HR 24.9. IC 95%: 3.4-183.6. P=

0.002). Otros estudios posteriormente, han encontrado un riesgo modestamente mayor en pacientes con TVR[278] [91].

En nuestro estudio, no se observan datos estadísticamente significativos que relacionen la ETEVr con la TVR.

1.8.2.21 *Embolia pulmonar sintomática*

Eichinger et al, realizaron un estudio prospectivo y observaron que los pacientes con un primer episodio de EP sintomática tenían dos veces más riesgo de recurrencia de ETEV que aquellos pacientes con TVP sin síntomas de EP, además de un riesgo 4 veces más alto de recurrencia de en forma de EP sintomática[82]. Datos de otros estudios han mostrado que en pacientes con EP que desarrollan recurrencia, un 70% son diagnosticados como una nueva EP, mientras que en paciente con TVP y recurrencia solo un 15% fueron diagnosticados de EP como presentación de recurrencia [279].

1.8.2.22 *Intensidad de la anticoagulación*

La heparina está recomendada como el tratamiento inicial para la TVP y la EP, dado que esta terapia mejora la supervivencia después de la EP y reduce la extensión asintomática de la TVP y posiblemente la recurrencia a 3 meses. La monitorización del tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa) y el ajuste de la dosis de heparina para conseguir y mantener un PTTa terapéutico correspondiente a niveles de heparina en plasma de 0.3-0.7 antiXa U/ml también está recomendado.

A pesar de estas recomendaciones, cuestiones como el tiempo mínimo para mantener un PTTa terapéutico después de iniciada la terapia con heparina, la intensidad óptima del tratamiento con heparina, la duración requerida de superposición de heparina y AVK y el efecto de esas medidas anticoagulantes sobre la recurrencia de la ETEV después de controlar otros predictores de recurrencia, están aún por resolver[280].

En un estudio realizado por Heit et al[280], se observó que una mayor proporción de tiempo en tratamiento con heparina pero con una intensidad más baja de anticoagulación (≥ 0.2 antiXa U/ml) muestra una significativa reducción del

riesgo de recurrencia de ETEV. En contraste, la proporción de tiempo en tratamiento con heparina por encima de la intensidad recomendada no se asoció de forma significativa con menos eventos.

La duración de la superposición de heparina-AVK no fue un predictor de recidiva de ETEV. Dados los datos, es poco probable que una mayor duración de la superposición proporcione una reducción importante del riesgo de recurrencia. Una alta proporción de tiempo con un INR en rango terapéutico (>2) se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de recurrencia[281].

1.8.2.23 *Cáncer*

El riesgo de recurrencia de ETEV está incrementado 2 a 4 veces en pacientes con Cáncer activo y 4.2 veces en pacientes con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia.

En un estudio realizado por Prandoni et al[282], observó en un estudio prospectivo con 842 pacientes bajo tratamiento con warfarina, de los cuales 181 estaban diagnosticados de cáncer, que la incidencia acumulada de ETEV recurrente a 1 año es de 20.7% en los pacientes con cáncer comparado con 6.7% en los pacientes sin cáncer. El riesgo de recurrencia fue relacionado con la severidad del cáncer y ocurrió de forma predominante durante el primer mes de anticoagulación.

1.8.2.24 *Ácidos grasos omega-3*

Los altos niveles de ácidos grasos omega-3 incluyendo los de cadena larga, (ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico) y los de cadena corta (ácido linolénico), han mostrado una asociación inversa entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 con episodios de ETEV, disminución del riesgo de ETEV recurrente y/o mortalidad total en pacientes mayores con ETEV (mayor riesgo de recurrencia debida a su edad avanzada y comorbilidades protrombóticas y proinflamatorias frecuentes), pero no con aumento del riesgo de sangrado en probable relación con el efecto antiplaquetario y propiedades anticoagulantes al reducir la activación

plaquetaria, la actividad del factor tisular vascular, los niveles de factor tisular en plasma y de la P-selectina [39].

1.8.2.25 *Déficit de hierro*

El déficit de los depósitos de hierro se ha visto relacionado con un aumento en la recurrencia de la ETEV. Los mecanismos que se han postulado para explicar esta relación son la reducción de la actividad antioxidante y la reducción en la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, la cual incrementa la agregación plaquetaria inducida por colágeno y adenosin difosfato, la trombocitosis reactiva y la elevación del factor VIII.

Así mismo, en grupos específicos de pacientes, como aquellos diagnosticados de EIL, telangiectasia hemorrágica hereditaria o cáncer en tratamiento con quimioterapia, se ha demostrado el incremento en el riesgo de ETEV.

En un estudio realizado por Potaczek et al [283], tras el seguimiento de 229 pacientes, muestran que el déficit de hierro pero no la anemia en sí misma, confirman esta hipótesis, a pesar de las limitaciones del estudio debidas a un bajo tamaño muestral.

1.8.2.26 *Micropartículas*

Las micropartículas (MP) son pequeños fragmentos (generalmente menos de 1 micrón) de fosfolípidos de membrana celular que son liberados de los leucocitos, las plaquetas y las células endoteliales, que circulan en el plasma de individuos sanos. Estas partículas son ricas en factor tisular fosfatidilserina y glicoproteína P selectina ligando 1 y facilitan y amplifican la coagulación cuando son reclutados dentro de un trombo en desarrollo. Los niveles elevados de micropartículas circulantes han sido asociados con enfermedades inflamatorias, vasculares y de la coagulación[253].

Niveles elevados de micropartículas han sido reconocidas en modelo murino de trombosis venosa[284]. En un estudio realizado por Chirinos et. al, se demostraron niveles elevados de micropartículas e incremento de la activación

plaquetaria en pacientes con tromboembolismo venoso comparado con controles sanos[26].

1.8.2.27 *Apolipoproteína M*

La apolipoproteína M es un factor protector contra aterosclerosis. Se encuentra en la circulación asociada con el colesterol de alta densidad. Altos niveles de colesterol de alta densidad han sido asociados con un riesgo más bajo de ETEV recurrente. Memon et al, realizaron un estudio con 443 pacientes con ETEV idiopática, de los cuales 43 pacientes sufrieron una recidiva. Entre todos los pacientes, los niveles de apolipoproteína M no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con o sin recidiva de ETEV. Sin embargo, después de la estratificación de los datos de acuerdo a sexo, se observó que los niveles bajo de apolipoproteína M en hombres y la recurrencia de ETEV tenían una relación estadísticamente significativa[285].

II - JUSTIFICACIÓN

II – JUSTIFICACIÓN

La ETEV se considera hoy en día un problema de salud pública, ya que es una de las causas más importantes de morbimortalidad. La ETEV recurrente es responsable de importantes comorbilidades y costo en salud por lo que la identificación de estrategias para reducir el riesgo de recurrencia tromboembólica es crucial.

Además de los síntomas invalidantes que se producen y el riesgo de mortalidad en los casos de EP, hasta en el 60% de los casos se desencadena una importante secuela denominado síndrome postrombótico, lo que somete a los pacientes a un largo y costoso proceso de cuidados sanitarios [33].

Después de un evento tromboembólico inicial, la ETEV habitualmente recurre, con hasta un 25% de pacientes que mueren o experimentan otro evento en los siguientes 10 años [192]. El riesgo de recurrencia después de un primer episodio de ETEV es de 5-7% por año siendo 50 veces más alto que en los pacientes sin ETEV previa [244]. Los pacientes quienes presentan recurrencia de la ETEV experimentan una tasa más alta de casos fatales que los pacientes con un primer evento, así mismo, los pacientes que tienen una recurrencia de EP parecen tener una tasa más alta de mortalidad que los pacientes que recurren de TVP. La mortalidad directamente asociada a la EP, fue la causa de mortalidad más frecuente en los primeros 30 días después del diagnóstico de recurrencia y una tasa de casos fatales (15.5%) fue significativamente más alta que los casos fatales en el episodio índice[204].

Se ha visto, que más del 50% de pacientes con EP presentan defectos de perfusión pulmonar después de 6 meses de tratamiento anticoagulante, lo que sugiere una obstrucción residual vascular pulmonar. Esta obstrucción se asocia con aumento en la presión de la arteria pulmonar con las consecuencias funcionales que esto conlleva. El riesgo de recurrencia en estos pacientes no es del todo claro. En un estudio realizado por Planquette et al[286], observaron que la recurrencia de la ETEV después de una EP, se produce como una nueva EP en la mayoría de los casos. En el caso de la TVP, la obstrucción venosa residual confirmada por ecografía, ha sido identificado como un predictor independiente de recurrencia después del episodio índice.

Datos acerca de las propiedades anormales del fibrinógeno en pacientes con SPT después de una TVP, muestran una tendencia para una red de fibrina más densa en los pacientes con trombos residuales, lo que condiciona una tasa de lisis más baja debido a la dificultad de actuación de las enzimas fibrinolíticas[287].

Por otra parte, la incidencia de sangrado mayor durante el tratamiento anticoagulante varía de acuerdo con la población estudiada, pero se estima entre 1-4% por año con 0.4-1.5% de sangrado intracraneal. Las tasas de sangrado mayor a 14, 90 y 180 días son 0.6%, 1% y 1.1%, respectivamente[244].

A día de hoy, los extensos esfuerzos de investigación parecen apoyar la utilidad de biomarcadores de plasma alternativos para el diagnóstico de ETEV aguda y recurrencia tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Se ha demostrado que el DD sirve como una prueba de exclusión para la ETEV, especialmente cuando se combina con una escala de predicción de riesgo clínico.

La predicción de la trombosis venosa recurrente utilizando predictores de riesgo genéticos individuales ha demostrado ser un desafío. Aunque puede haber aún variaciones poco frecuentes con un fuerte efecto sobre el riesgo de trombosis venosa, el perfil de riesgo genético puede ser actualmente el más útil en la identificación de individuos con alto riesgo de trombosis venosa. Aunque el perfil de riesgo genético se ha adaptado en muchas enfermedades, en la trombosis venosa, este método se introdujo recientemente.

Si bien la investigación que respalda el papel molecular en la recidiva de la ETEV es prometedora, se requerirán esfuerzos y resultados continuos antes de que estos biomarcadores se vuelvan clínicamente útiles. Este campo de investigación tiene un potencial significativo. Estos biomarcadores son prometedores tanto para explicar la patogenia de la trombosis como para servir de marcador para el proceso de recurrencia trombótica. Los biomarcadores específicos de ETEV también podrían ayudar en la estimación de la extensión o la frecuencia espontánea, resolución de la carga del trombo, predecir la recurrencia y/o estratificar a los pacientes de mayor riesgo con terapias de anticoagulación más agresivas. Tales biomarcadores pueden servir potencialmente como objetivos futuros para la terapia. Estas nuevas pruebas son preliminares y en la mayoría de los casos requieren confirmación con grandes estudios de observación, así como estandarización de laboratorio antes de que puedan ser utilizados en la práctica clínica.

La predicción de la trombosis venosa recurrente con variantes de riesgo genético individual ha demostrado ser difícil con asociaciones débiles incluso para las variantes que están fuertemente asociadas con el riesgo de los primeros eventos.

Debido a que la terapia anticoagulante se asocia con un riesgo de hemorragia mayor, el uso indiscriminado en todos los pacientes no está justificado. La identificación de individuos con bajo riesgo de recurrencia en los que la terapia anticoagulante puede detenerse con seguridad, y aquellos con alto riesgo que deben recibir tratamiento a largo plazo, conducirá a un mínimo de eventos adversos, es decir, eventos trombóticos y hemorrágicos. Sin embargo, la predicción de la trombosis venosa recurrente con variantes de riesgo genético individual ha demostrado ser difícil.

Existe evidencia creciente que soporta el uso de biomarcadores séricos (selectinas, micropartículas, DD, IL-10) que pueden ayudar en el diagnóstico de ETEV. Además de las dificultades diagnósticas, temas como la duración del tratamiento son controvertidos. Estudios recientes, objetivan que estos biomarcadores pueden no ser útiles en el diagnóstico, pero pueden guiar el tratamiento antitrombótico identificando a pacientes en alto riesgo de recurrencia que pueden beneficiarse de terapia indefinida con anticoagulación. En pocos años los biomarcadores puede ayudar a predecir que trombos pueden resolverse de forma espontánea o recanalizarse y cuáles no, así como identificar los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de tratamientos más agresivos que la anticoagulación habitual.

III - OBJETIVOS

III – OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar los factores moleculares relacionados con la recidiva tromboembólica venosa en pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores, tanto idiopática como secundaria.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Establecer el grado de homología molecular entre los distintos tipos de pacientes con tromboembolismo venoso con el fin de proponer los tipos fundamentales de rutas patogénicas que se relacionan con la recidiva tromboembólica venosa.
2. Comparar las rutas moleculares diferencialmente expresadas entre los dos grupos de pacientes con o sin recidiva tromboembólica venosa

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional multicéntrico analítico de cohortes, retrospectivo, en el que han participado 2 hospitales públicos de la región de Murcia: el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA) y el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del área sanitaria II de la región de Murcia.

Todos los pacientes firmaron dos copias del consentimiento informado del estudio antes de la toma de muestra sanguínea, una de las cuales quedó en su poder y otra en el registro del estudio. Estos consentimientos como el resto del estudio recibieron la aprobación de los Comités Éticos de Investigación Clínica de cada uno de los hospitales antes del inicio del estudio. Se cumplimentó una hoja de recogida de datos para cada uno de los pacientes.

4.2 POBLACION DEL ESTUDIO

Se eligieron como casos los pacientes con una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón recidivante atendidos en los hospitales Santa Lucía (o en su momento, Santa María del Rosell) y Virgen de la Arrixaca. Esos pacientes deberían haber tenido una recidiva de ETEV diagnosticada objetivamente tanto durante el tratamiento del episodio índice como tras finalizar el tratamiento anticoagulante.

La cohorte de la que se eligieron esos pacientes fue aquella registrada en cada uno de los hospitales por los médicos que habitualmente atienden a estos pacientes en la Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, adscrita al Servicio de Medicina Interna. Dado que estos pacientes habían sido incluidos en el Registro RIETE, tenían recogida de forma pormenorizada todas las características clínicas, analíticas y de seguimiento que fueron útiles en nuestro estudio.

Se eligieron como controles aquellos pacientes que habiendo padecido un episodio de TVP o EP no hubieran padecido una recidiva de ETEV durante al menos dos años tras finalizar el tratamiento anticoagulante instaurado para su episodio índice.

4.3 METODOLOGIA PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS

A todos los pacientes se les recogió una muestra de sangre venosa mediante tubos *PAXgene*® en el momento de su identificación y se congelaron a -20°C. El RNA (Ácido Ribonucleico) de las muestras de los tubos *PAXgene*® se extrajo con el kit CE-certified Pagine Blood RNA Kit en todos los casos. Se realizó una cuantificación del rendimiento con el espectrofotómetro nanoDrop y se procedió a la síntesis de cDNA (Acido desoxirribonucleico complementario) con HT First Strand Kit de Qiagen. Los perfiles de expresión de los genes relacionados con la función endotelial (panel “Endotelial Cell Biology” de Qiagen) se estudiaron en “pooles” de ARN en muestras de pacientes recidiva ETEV (grupo A) y sin recidiva (grupo B). Los genes diferencialmente expresados en las comparaciones se estudiaron individualmente en cada una de las muestras.

En el laboratorio se llevó a cabo el estudio mediante un Array diseñado para Función Endotelial (RT² Profiler™ PCR Array Human Endothelial Cell Biology, Qiagen) que permite el análisis rápido y eficaz de 370 genes implicados en más de 170 rutas metabólicas. La matriz de PCR para el análisis RT² de la biología celular endotelial humana perfila la expresión de 84 genes relacionados con la biología de las células endoteliales. Las células endoteliales desempeñan un papel crítico en la progresión de procesos de enfermedad que incluyen inflamación, aterosclerosis y angiogénesis tumoral. Esta matriz incluye genes implicados en la permisibilidad y el tono del vaso, la angiogénesis, la activación de células endoteliales y la lesión de células endoteliales.

RUTA CELULAR ENDOTELIAL	GENES
Angiogénesis	ANGPT1, CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CX3CL1, EDN1, EDNRA, ENG (EVI-1), F3, FASLG (TNFSF6), FGF1, FGF2 (BFGF), FLT1 (VEGFR1), FN1, HIF1A, HMOX1, IL1B, IL6, ITGA5, ITGAV, ITGB1, ITGB3, KDR (VEGFR3), KIT (CD117), KLK3, MMP2, MMP9, NOS3 (eNOS), NPPB, NPR1, PF4, PGF, PLAU (UPA), PTGS2 (COX2), SERPINE1 (PAI-1), SPHK1, TEK (TIE-2, TIE2), THBS1 (TSP-1), TYMP, VEGFA.
Vasoconstricción y vasodilatación	ACE, AGT, AGTR1, ALOX5, APOE, CALCA, CAV1, CX3CL1, EDN1, EDN2, EDNRA, F2R (PAR1), HMOX1, ICAM1, NOS3 (eNOS), NPPB, NPR1, PTGIS, PTGS2 (COX2), SOD1.
Respuesta inflamatoria	ACE, AGT, AGTR1, ALOX5, APOE, CALCA, CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CX3CL1, EDNRA, F2R (PAR1), F3, FN1, HIF1A, HMOX1, IL1B, IL6, NPPB, PTGS2 (COX2), SELE, SPHK1, TGFB1, THBS1 (TSP-1), TNF, VCAM1.
Apoptosis	ANXA5, BAX, BCL2, BCL2L1 (BCLXL), CASP1 (ICE), CASP3, CAV1, CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CFLAR (Casper), CX3CL1, EDN1, EDNRA, FAS (TNFRSF6), FASLG (TNFSF6), FGF2 (BFGF), HIF1A, HMOX1, IL1B, IL3, IL6, IL7, OCLN, PF4, PTK2 (FAK), SPHK1, TEK (TIE-2, TIE2), THBS1 (TSP-1), TNF, TNFSF10 (TRAIL).
Moléculas de adherencia celular	ADAM17 (CD156b), AGT, BCL2, CALCA, CDH5, COL18A1, CX3CL1, ENG (EVI-1), FGF1, FN1, ICAM1, IL1B, ITGA5, ITGAV, ITGB1, ITGB3, KDR (VEGFR3), PDGFRA, PECAM1, PLAU (UPA), PLG, PTK2 (FAK), SELE, SELL (LECAM-1), SELPLG (P-Selectin), SERPINE1 (PAI-1), TGFB1, THBS1 (TSP-1), TNF, VCAM1, VEGFA, VWF.

Coagulación	ANXA5, CAV1, EDN1, F2R (PAR1), F3, FN1, MMP1, PECAM1, PF4, PLAT (TPA), PLAU (UPA), PLG, PROCR (EPCR), PTK2 (FAK), SELL (LECAM-1), SELPLG (P-Selectin), SERPINE1 (PAI-1), TEK (TIE-2, TIE2), TFPI, THBD, THBS1 (TSP-1), TIMP1, VWF
Activación plaquetaria	APOE, CX3CL1, F2R (PAR1), FN1, IL11, IL6, ITGB3, NOS3 (eNOS), PDGFRA, PECAM1, PF4, PLG, SERPINE1 (PAI-1), SOD1, TGFB1, THBD, THBS1 (TSP-1), TIMP1, VEGFA, VWF.

Tabla 31. Rutas celulares endoteliales y genes evaluados.

Se realizaron dos arrays, uno para muestras de pacientes con recidiva y otro para pacientes sin recidiva de la enfermedad. Los datos obtenidos de la qRCP (Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) para ambos arrays, fueron analizados por el software proporcionado por Qiagen mediante una comparativa entre ambas situaciones (considerando los pacientes sin recidiva como pacientes control), obteniendo la expresión alterada (down-up regulation) de los siguientes genes: IL12B (Interleuquina 12B), IL23A (Interleuquina 23A), IL25 (Interleuquina 25) y LTB (Linfotoxina Beta).

A continuación, se diseñaron los primers y sondas adecuados para cada gen para valorar paciente por paciente, si expresaban dichos genes y comprobar si la expresión de alguno de ellos era significativa.

Para los marcadores significativos se realizó una qPCR (PCR cuantitativa) para cuantificar la expresión que tenían esos 3 marcadores y se comparó la expresión de ellos entre los pacientes con recidivas y sin recidivas. La expresión de estos marcadores no siempre se obtuvo y así en algunos pacientes se identifica como =0.

El estudio comparativo se hizo en unos casos en todos los pacientes (tuvieran o no expresión de esos marcadores) y en otros casos solo en los pacientes que tenían expresión de cada uno de los marcadores (es decir, en el análisis de la IL12B se excluyeron los pacientes sin expresión en la PCR (se excluyeron los que tienen qPCR=0), en el análisis de la IL23A se excluyeron los pacientes sin expresión en la PCR (se excluyeron los que tienen qPCR=0) y de igual forma con la LTB.

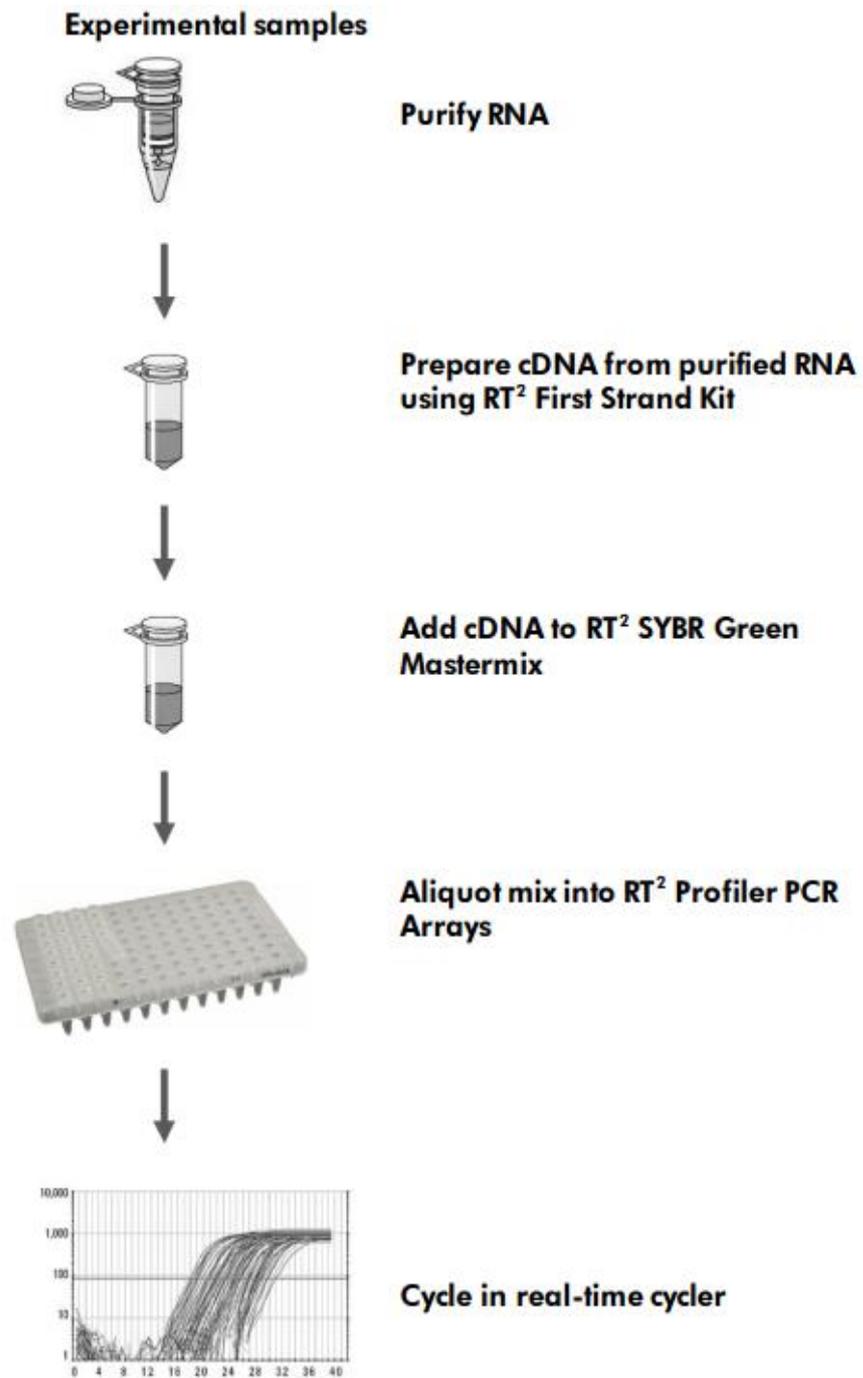


Figura 18. Esquema del proceso de laboratorio

4.3.1 Recogida de las muestras

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos para sangre *PAXgene*® que contienen un reactivo patentado que protege las moléculas de RNA de la degradación de ribonucleasas y minimiza los cambios *ex vivo* en la expresión de los genes. Antes de la extracción de RNA, las muestras estuvieron un tiempo de 2 horas a temperatura ambiente para asegurar la lisis completa de las células sanguíneas.

4.3.2 Extracción / purificación de RNA

La extracción de RNA se llevó a cabo usando *PAXgene*® *Blood RNA Kit, 50 samples, Qiagen*. La purificación comenzó con un paso de centrifugación ($t=10$ minutos, 3000-5000 xg) para obtener un pellet de ácidos nucleicos. A continuación, se lavó y resuspendió el pellet con un volumen de 4 ml de agua libre de ribonucleasas (RNFW) y se realizó de nuevo el paso de centrifugación anteriormente descrito. Se resuspendió de nuevo el pellet, pero esta vez en buffer de resuspensión usando el vórtex hasta que visualmente el pellet estuvo totalmente disuelto. A continuación, se siguió el protocolo automatizado de extracción de RNA descrito por el fabricante, utilizando el *QiaCube*®, *Qiagen*.

4.3.3 Retrotranscripción. Síntesis de cDNA

Se siguió el protocolo de síntesis de cDNA proporcionado por el kit de retrotranscripción *RT² First Strand Kit (Qiagen)*. Primero se llevó a cabo un paso de eliminación de posible DNA genómico, mezclando 0.5 µg RNA de cada muestra con RNFW y 2 µl de buffer GE (de acuerdo con las especificaciones del kit), obteniendo una mezcla de un volumen de 10 µl por muestra que se incubó durante un tiempo de 5 minutos a una temperatura de 42°C. A continuación, se pusieron en hielo las muestras durante 1 minuto. Una vez realizado este paso, se preparó el mix para la reacción de retrotranscripción en sí, según las normas del fabricante. Se añadió un volumen equivalente a 10 µl de esta mezcla a los tubos que contenían el mix para la eliminación de DNA genómico. Se incubaron las muestras en el termociclador (*Veriti™ 96-Well Thermal Cycler, Applied Biosystems*) a una temperatura de 42°C durante exactamente 15 minutos. Pasado este tiempo, inmediatamente después, se detuvo la reacción incubando las muestras a una temperatura de 95°C durante 5 minutos. Finalmente, se añadieron 91 µl RNFW a

cada muestra, obteniendo así las muestras de cDNA a una concentración óptima para realizar la RCP a tiempo real (qRCP).

4.3.4 PCR array

El termociclador utilizado para llevar a cabo la RCP (Reacción en cadena de la polimerasa) a tiempo real fue el modelo 7500 *Fast* (*Applied Biosystem*). Debido a ello, se siguieron las instrucciones propiamente descritas para el Formato C según el protocolo del fabricante. Una vez purificado el cDNA de cada una de las muestras, se hizo un *pool* o agrupación de los cDNAs de pacientes con recidiva de la enfermedad y otro para pacientes sin recidiva. A ambas agrupaciones, se les añadió 1350 μ l RT² SYBR Green ROX qRCP Mastermix (*Qiagen*) y 1248 μ l RNFW obteniendo un volumen final de 2700 μ l óptimo para formatos de placas de 96 pocillos adaptables al termociclador. Se dispensaron 25 μ l de los respectivos *pooles* en cada pocillo del array. El protocolo que se realizó para la qRCP fue el siguiente: 1 ciclo de 10 minutos a una temperatura de 95°C (activación de la *HotStar DNA Taq polimerasa*), seguido de 40 ciclos de 15 segundos a 95°C y 1 minuto a 60°C (emisión de la fluorescencia).

4.4 ANALISIS DE RESULTADOS

Se exportaron los valores de *threshold cycle* (Ct) correspondientes a cada uno de los pocillos a una hoja de cálculo Excel® para poder introducirlos en el software *SABiosciences RCP Array Data Analysis* (*Qiagen*). Mediante una comparativa entre ambas situaciones (considerando los pacientes sin recidiva como pacientes control), se identificaron aquellos genes cuya expresión era diferente en ambos grupos de pacientes.

4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

- **VARIABLES cualitativas**
 - Sexo: Varón/mujer
 - Hospital: HCUVA/HGUSL
 - Tipo de ETEV: TVP/EP
 - ETEV previa: si/no

- Causa de ETEV: idiopática, cirugía reciente, inmovilización reciente, toma de ACHOs, embarazo, viaje prolongado.
- ETEV familiar: si/no
- Trombofilia previa: si/no
- Otras comorbilidades (si/no): EII, Enfermedad reumatológica, HTA, DM, DLP, Obesidad, EPOC, FA, ICC, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus, ERC, hepatopatía crónica, infección por VIH, tabaquismo, toma de anticonceptivos orales, cáncer, presencia de trombo residual, síndrome posttrombótico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- Recidiva: Si/No
- Tipo de recidiva: TVP, EP
- Causa de recidiva: idiopática, cirugía reciente, inmovilización reciente, toma de ACHOs, embarazo, viaje prolongado.
- Anticoagulación activa: Si/no

▪ **Variables cuantitativas**

- Edad
- Peso (kg)
- Talla (centímetros)
- IMC (Índice de masa corporal)
- Tiempo total de seguimiento: días
- Tiempo de seguimiento en días tras la retirada de la anticoagulación: días

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Se obtuvieron un total de 103 pacientes.

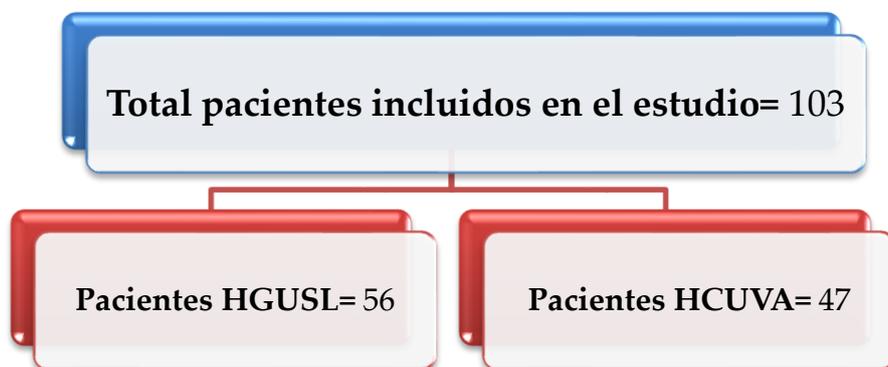


Gráfico 1. Inclusión de los pacientes en el estudio

De estos pacientes, 67 pacientes presentaron una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón recidivante y 36 pacientes presentaron una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia de pulmón no recidivante. De los pacientes incluidos, 56 pacientes recibieron tratamiento y seguimiento en el HUSL y los demás en HCUVA.

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

5.1.1 Características generales en el global de pacientes

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio pueden verse en la siguiente tabla (Tabla 32). Del global de pacientes incluidos en el

estudio, 56 (54.3%) eran varones y 47 (45.6%) mujeres (Gráfico 2), con una edad media de 62.12 años (gráfico 3).

Tanto en la representación gráfica como en el test de Kolmogórov-Smirnov se muestra que la variable edad no seguía una distribución normal.

Características basales	Total pacientes (n=103)
Sexo femenino	47
Sexo masculino	56
Edad media (años) (media \pm SD)	62.12 \pm 16.81
Edad media (años) (mediana (RIC))	67 (29)
Peso medio (kilogramos)(media\pmSD)	82.35 \pm 18.11
Talla media (centímetros) (media\pmSD)	165.30 \pm 9.84
Indice de masa corporal medio (media\pmSD)	30.25 \pm 6,54

Tabla 32. Características generales de los pacientes

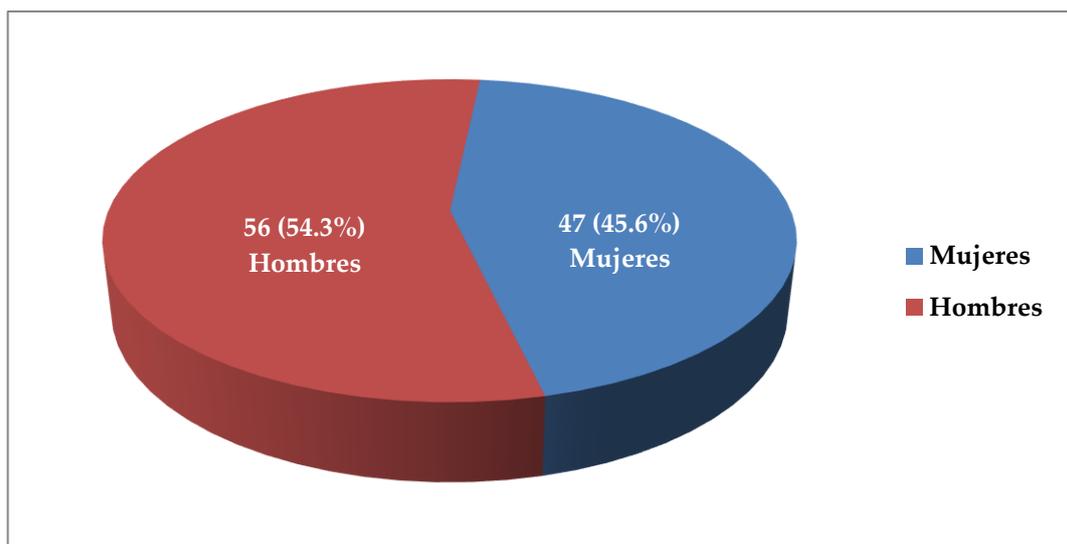


Gráfico 2. Distribución de los pacientes por sexos

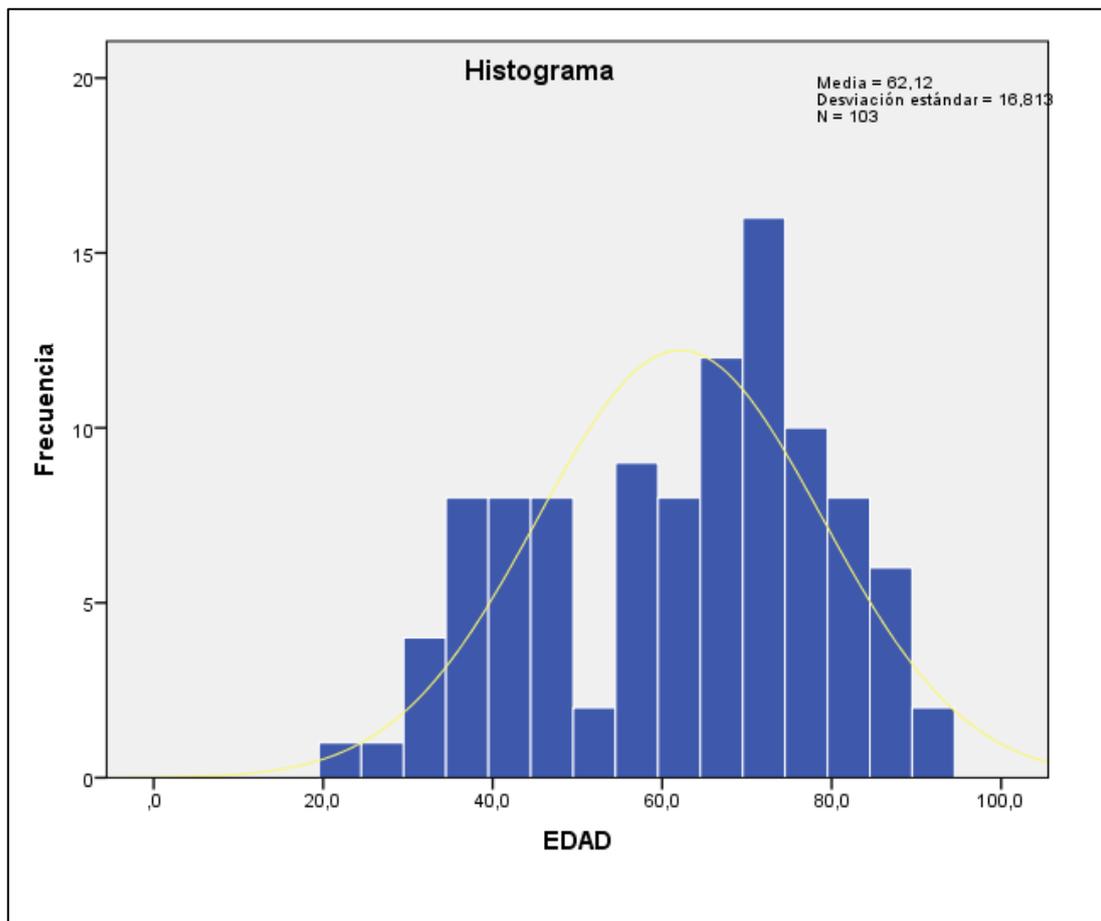


Gráfico 3. Histograma de edad

5.1.2 Forma de presentación de la ETEV

El primer episodio de ETEV se presentó como EP en 29 pacientes (28.16%), como TVP y EP de forma concomitante en 17 pacientes (16.5%) y como TVP en 57 pacientes (55.34%).

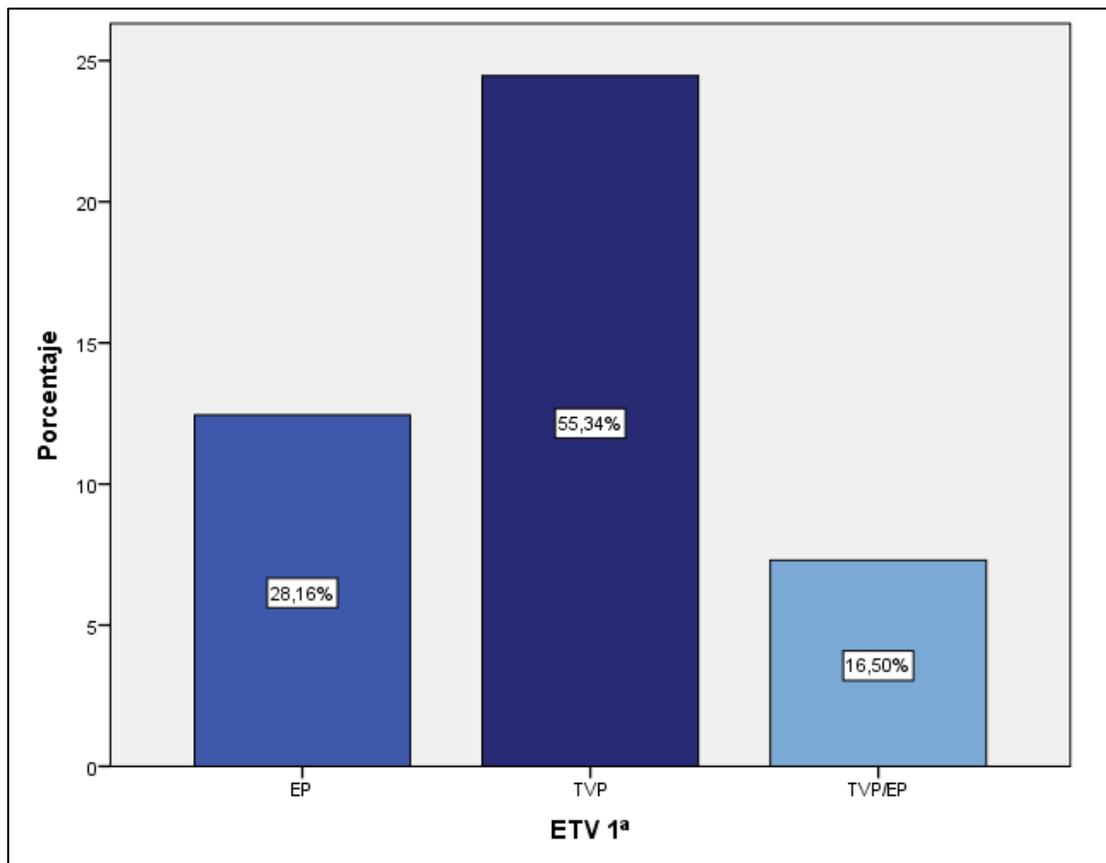


Gráfico 4. Forma de presentación del primer episodio de ETEV

5.1.3 Causa de la ETEV

En lo que se refiere a la causa del episodio de ETEV, el 81,55% de los casos fueron ETEV idiopáticas seguido, aunque con gran diferencia por los episodios postinmovilización (7,77%) y los episodios postquirúrgicos (4,85%).

Según la causa de la ETEV se tiene la distribución que se muestra en la tabla 33.

Causa	Frecuencia	Porcentaje (%)
ACHOS	4	3.88
Gestación	1	0.97
Idiopática	84	81.55
Postinmovilización	8	7.77
Postquirúrgica	5	4.85
Viaje prolongado	1	0.97

Tabla 33. Distribución según la causa de ETEV

5.1.4 Comorbilidades

Con respecto a las comorbilidades (Tabla 34), las entidades más frecuentes son los factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial (50 pacientes, 48.5%), la diabetes mellitus (14 pacientes, 13.6%), la dislipemia (30 pacientes, 29.1%), el tabaquismo (25 pacientes, 24.3%) y la obesidad (50 pacientes, 48.5%).

En lo que se refiere a las cardiopatías crónicas, 5 pacientes (4.9%) presentaban insuficiencia cardiaca congestiva, 8 pacientes (7.8%) cardiopatía isquémica y 5 pacientes padecían fibrilación auricular (4.9%).

La enfermedad renal crónica estuvo presente en el 10.7% (11 pacientes) y la hepatopatía crónica en el 1.9% (2 pacientes) mientras que el 12.6% (13 pacientes) presentaban cáncer activo al momento de la presentación del primer episodio de ETEV.

También se observó que 2 pacientes (1.9%) presentaban diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, 10 pacientes (9.7%) enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 15 pacientes (14.6%) enfermedad reumatológica.

Comorbilidad del paciente	Total pacientes (n=103)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (1.9%)
Enfermedad reumatológica	15 (14.6%)
Hipertensión arterial	50 (48.5%)
Diabetes mellitus	14 (13.6%)
Dislipemia	30 (29.1%)
Obesidad	50 (48.5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10 (9.7%)
Fibrilación auricular	5 (4.9%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	5 (4.9%)
Cardiopatía isquémica	8 (7.8%)
Arteriopatía periférica	2 (1.9%)
Hepatopatía crónica	2 (1.9%)
Enfermedad renal crónica	11 (10.7%)
VIH	0
Tabaquismo	25 (24.3%)
Anticonceptivos hormonales orales	0
Cáncer activo	13 (12.6%)
Trombosis residual	24 (23.3%)
Síndrome posttrombótico	11 (10.7%)
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	5 (4.9%)

Tabla 34. Comorbilidades de los pacientes

En cuanto a los factores de riesgo de ETEV (tabla 35), se observó que 13 pacientes (12.6%) presentaban ETEV familiar, 3 pacientes (2.9%) antecedente de trombofilia y 8 pacientes (7.8%) antecedente de ETEV (Gráfico 5).

Factor de riesgo	Total de pacientes (n=103)
ETEV previa	8 (7.8%)
ETEV familiar	13 (12.6%)
Trombofilia previa (N=30)	3 (2.9%)

Tabla 35. Factores de riesgo de ETEV en el total de los pacientes

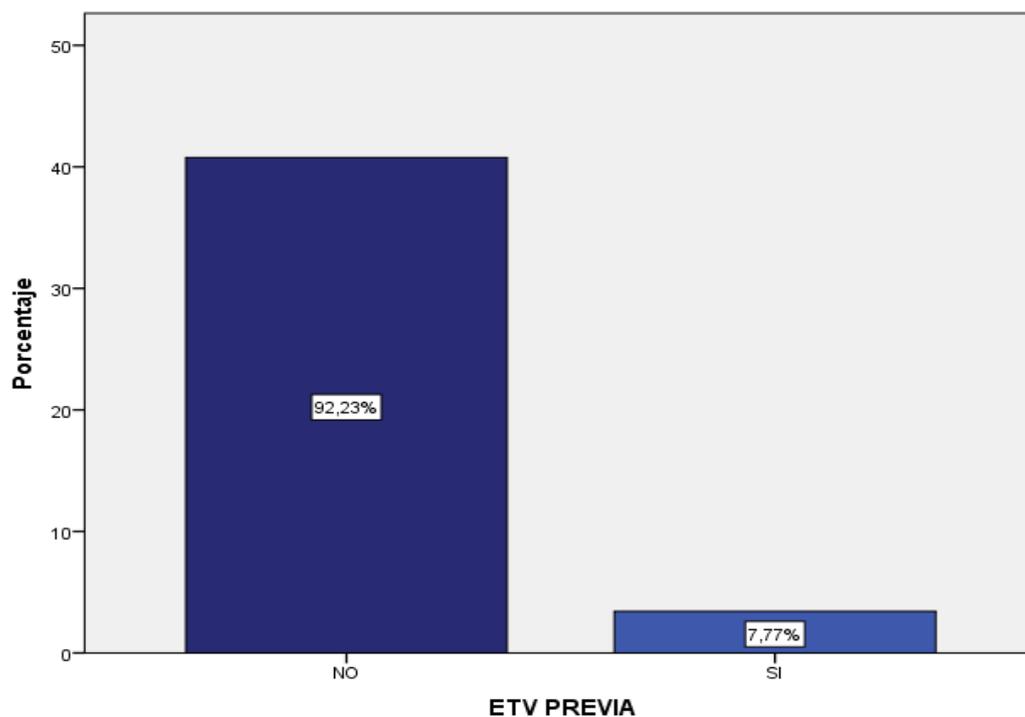


Gráfico 5. Antecedente de ETEV al momento del episodio

Como enfermedades derivadas del evento principal de ETEV (tabla 36), en 24 de los pacientes (23.3%) se observó trombosis residual, en 11 pacientes (10.7%) síndrome postrombótico y en 5 pacientes (4.9%) hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Enfermedad secundaria a ETEV	
Trombosis residual	24 (23.3%)
Síndrome postrombótico	11 (10.7%)
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	5 (4.9%)

Tabla 36. Enfermedades derivadas del evento principal de ETEV

El 91.2% de los pacientes recibieron tratamiento con fármacos antivitaminas K durante el tiempo de tratamiento del primer episodio de ETEV. El porcentaje restante recibió HBPM.

El tipo de tratamiento que recibieron los pacientes en el primer episodio se resume en la siguiente tabla:

Fármaco utilizado	
Acenocumarol	92 (89.3%)
Aldocumar	2 (1.9%)
Warfarina	1 (1%)
Bemiparina	2 (1.9%)
Enoxaparina	3 (2.9%)
Tinzaparina	2 (1.9%)
Fraxiparina	1 (1%)

Tabla 37. Fármaco utilizado como tratamiento durante el primer episodio de ETEV

5.1.5. Características generales de los pacientes sin recidiva

Del total de pacientes incluidos, 36 pacientes, con una media de edad de 61.17 años no presentaron recidiva, predominando esta característica en el sexo femenino.

Las características generales de estos pacientes se muestran en la tabla 38.

Características basales pacientes sin recidiva	Total pacientes (n=103)
Sexo femenino	22
Sexo masculino	14
Edad media (años) (media \pm SD)	61.17 \pm 16.55
Edad media (años) (mediana (RIC))	68 (31)
Peso medio (kilogramos)(media \pm SD)	83.41 \pm 16.83
Talla media (centímetros) (media \pm SD)	164.11 \pm 9.28
Índice de masa corporal medio (media \pm SD)	31.27 \pm 7.33

Tabla 38. Características generales de los pacientes sin recidiva

5.1.6 Características generales de los pacientes con recidiva

Del total de pacientes 67 pacientes sufrieron recidiva de la ETEV. Presentaban una edad media de 62.63 años. Esta característica predominó en el sexo masculino.

Las características generales de los pacientes con recidiva se pueden observar en la tabla 39.

Características basales pacientes con recidiva	Total pacientes (n=103)
Sexo femenino	25
Sexo masculino	42
Edad media (años) (media \pm SD)	62.63 \pm 17.05
Edad media (años) (mediana (RIC))	64 (29)
Peso medio (kilogramos)(media \pm SD)	81.78 \pm 18.85
Talla media (centímetros) (media \pm SD)	165.94 \pm 10.14
Índice de masa corporal medio (media \pm SD)	29.70 \pm 6,06

Tabla 39. Características generales de los pacientes con recidiva

Tras la realización de las estimaciones estadísticas (Chi-cuadrado) se ha observado que el ser varón es un factor estadísticamente significativo para la recurrencia de ETEV (p=0.039)

RECIDIVA			
SEXO	NO	SI	TOTAL
Mujer	22 (66.1%)	26 (38.8%)	48 (46.6%)
Varón	14 (38.9%)	41 (61.2%)	55 (53.4%)
	36	67	103

Tabla 40. Relación sexo/recurrencia de ETEV

De los 67 pacientes que recidivaron, 18 de ellos habían presentado su primer episodio como EP, 38 de ellos como TVP y 11 habían presentado EP/TVP de forma concomitante. De los 29 pacientes que presentaron EP como episodio índice, 18 de

ellos recidivaron como EP. Los pacientes que presentaron EP sola como episodio índice presentaron recidiva como EP en el 26.86%. Los pacientes que presentaron TVP sola como primera manifestación de la ETEV recidivaron como TVP en un 56.71%. Esta distribución se puede observar en la tabla 41.

RECIDIVA			
PRESENTACION PRIMER EPISODIO ETEV	NO	SI	TOTAL
EP	11	18	29
EP-TVP	6	11	17
TVP	19	38	57
	36	67	103

Tabla 41. Presentación del primer episodio de ETEV en pacientes con recidiva

5.1.7 Causa de la ETEV en pacientes con/sin recidiva

De los 67 pacientes que presentaron recidiva, 56 pacientes habían presentado una ETEV idiopática. Con bastante diferencia de frecuencia, 5 de los pacientes que recidivaron habían presentado una ETEV postinmovilización y 4 de ellos postquirúrgica.

En la tabla 43 se puede observar el número de pacientes que han recidivado y la causa del episodio de ETEV.

RECIDIVA			
CAUSA ETEV	NO	SI	TOTAL
ACHOS	3	1	4
POSTQUIRURGICA	1	4	5
GESTACION	0	1	1
IDIOPATICA	28	56	84
POSTINMOVILIZACION	4	5	9
	36	67	103

Tabla 42. Causa de recidiva del episodio de ETEV

5.1.8 Relación entre comorbilidad del paciente y recidiva

5.1.8.1 Trombofilia previa

Del total de los pacientes del estudio, 3 de ellos (2.9%) presentan un antecedente de trombofilia, sin que ninguno de ellos presente recidiva de la ETEV a lo largo del estudio ($p=0.016$).

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
Trombofilia previa	NO	Recuento	33	67	100
		% dentro de recidiva	91.7%	100%	97.1%
	SI	Recuento	3	0	3
		% dentro de recidiva	8.3%	0.0%	2.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 43. Relación trombofilia/recidiva

5.1.8.2 Enfermedad inflamatoria intestinal

Entre los pacientes que presentaron una recidiva, 2 de ellos (3%) tenían antecedente de EII. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.295$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
EII	NO	Recuento	36	65	101
		% dentro de recidiva	100%	97%	98.1%
	SI	Recuento	0	2	2
		% dentro de recidiva	0.0%	3.0%	1.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 44. Relación EII/recidiva

5.1.8.3 Enfermedad reumatológica

Del total del grupo 15 de los pacientes presentaban antecedente de una enfermedad reumatológica. De ellos, 8 de ellos presentaron una recidiva de ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.303$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
Enf. Reumatológica	NO	Recuento	29	59	88
		% dentro de recidiva	80.6%	88.1%	85.4%
	SI	Recuento	7	8	15
		% dentro de recidiva	19.4%	11.9%	14.6%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 45. Relación enfermedad reumatológica/recidiva

5.1.8.4 Hipertensión arterial

Un total de 48.5% (50) de los pacientes presentaban HTA. De ellos el 49.3% (33) presentaron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.844$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
HTA	NO	Recuento	19	34	53
		% dentro de recidiva	52.8%	50.7%	51.5%
	SI	Recuento	17	33	50
		% dentro de recidiva	47.2%	49.3%	48.5%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 46. Relación HTA/recidiva

5.1.8.5 *Diabetes mellitus*

Entre los pacientes que sufrieron una recidiva de la ETEV, 7 de ellos (10.4%) presentaron DM dentro de sus antecedentes. Otros 7 pacientes también tenían el antecedente sin sufrir eventos de recidiva. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.204$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
Diabetes mellitus	NO	Recuento	29	60	89
		% dentro de recidiva	80.6%	89.6%	86.4%
	SI	Recuento	7	7	14
		% dentro de recidiva	19.4%	10.4%	13.6%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 47. Relación DM/recidiva

5.1.8.6 *Dislipemia*

Se observó que los 30 pacientes (29.1%) que presentaron antecedente de DLP, 20 de ellos (29.9%) sufrieron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.825$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
DLP	NO	Recuento	26	47	73
		% dentro de recidiva	72.2%	70.1%	70.9%
	SI	Recuento	10	20	30
		% dentro de recidiva	27.8%	29.9%	29.1%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 48. Relación DLP/recidiva

5.1.8.7 Obesidad

El 50.7% (34) de los pacientes que recidivaron tenían obesidad. El 44.4% (16) de los pacientes que también presentaban obesidad como antecedente no presentaron eventos de recidiva. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.542$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
OBESIDAD	NO	Recuento	20	33	53
		% dentro de recidiva	55.6%	49.3%	51.5%
	SI	Recuento	16	34	50
		% dentro de recidiva	44.4%	50.7%	48.5%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 49. Relación obesidad/recidiva

5.185.8 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se observó que de 10 pacientes que padecían de EPOC, 4 de ellos (6%) presentaron recidiva de ETEV durante el estudio. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.080$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
EPOC	NO	Recuento	30	63	93
		% dentro de recidiva	83.38%	94.0%	90.3%
	SI	Recuento	6	4	10
		% dentro de recidiva	16.7%	6%	9.7%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 50. Relación EPOC/recidiva

5.1.8.9 Fibrilación auricular

Un total de 5 pacientes presentaban FA dentro de sus antecedentes. De estos, 3 pacientes (4.5%) presentaron un episodio de recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.808$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
FA	NO	Recuento	34	64	98
		% dentro de recidiva	94.4%	95.5%	95.1%
	SI	Recuento	2	3	5
		% dentro de recidiva	5.6%	4.5%	4.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 51. Relación FA/recidiva

5.1.8.10 Insuficiencia cardiaca congestiva

Se observó que 4 pacientes (6%) presentaban antecedentes de ICC y a su vez presentaron recidiva de la ETEV. Cinco pacientes dentro del grupo de recidiva presentaban dicho antecedente. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.472$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
ICC	NO	Recuento	35	63	98
		% dentro de recidiva	97.2%	94%	95.1%
	SI	Recuento	1	4	5
		% dentro de recidiva	2.8%	6%	4.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 52. Relación ICC/recidiva

5.1.8.11 Cardiopatía isquémica

Del total de pacientes del estudio 8 (7.8%) de ellos presentaban cardiopatía isquémica. De estos, 4 pacientes (6%) sufrieron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.353$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
CARDIOPATIA ISQUEMICA	NO	Recuento	32	63	95
		% dentro de recidiva	88.9%	94%	92.2%
	SI	Recuento	4	4	8
		% dentro de recidiva	11.1%	6%	7.8%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 53. Relación Cardiopatía isquémica/recidiva

5.1.8.12 Arteriopatía periférica

Dos pacientes (1.9%) tenían antecedente de arteriopatía periférica. Uno (1.5%) de ellos presentó una recurrencia de ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.652$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
ARTERIOPATIA PERIFERICA	NO	Recuento	35	66	101
		% dentro de recidiva	97.2%	98.5%	98.1%
	SI	Recuento	1	1	2
		% dentro de recidiva	2.8%	1.5%	1.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 54. Relación Arteriopatía periférica/recidiva

5.1.8.13 Hepatopatía crónica

Dos pacientes (1.9%) del total del grupo de pacientes presentaban hepatopatía crónica. Los dos (3%) pacientes sufrieron una recidiva de la ETEV durante el seguimiento. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.295$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
HEPATOPATIA CRONICA	NO	Recuento	36	65	101
		% dentro de recidiva	100%	97%	98.1%
	SI	Recuento	0	2	2
		% dentro de recidiva	0.0%	3%	1.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 55. Relación hepatopatía crónica/recidiva

5.1.8.14 Enfermedad renal crónica

Se observó que 11 pacientes (10.7%) tenían antecedente de ERC. De estos, 6 pacientes (9%) presentaron una recidiva de ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.440$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
ERC	NO	Recuento	31	61	92
		% dentro de recidiva	86.1%	91.0%	89.3%
	SI	Recuento	5	6	11
		% dentro de recidiva	13.9%	9.0%	10.7%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 56. Relación ERC/recidiva

5.1.8.15 VIH

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba VIH dentro de sus antecedentes.

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
VIH	NO	Recuento	36	67	103
		% dentro de recidiva	100%	100%	100%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 57. Relación VIH/recidiva

5.1.8.16 Tabaquismo

Se observó que de un total de 25 pacientes (24.3%), 16 de ellos (23.9%) presentaron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.899$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
TABAQUISMO	NO	Recuento	27	51	78
		% dentro de recidiva	75%	76.1%	75.7%
	SI	Recuento	9	16	25
		% dentro de recidiva	25.0%	23.9%	24.3%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 58. Relación tabaquismo/recidiva

5.1.8.17 ETEV familiar

El antecedente de ETEV familiar se encontraba presente en 13 pacientes (12.6%). De estos, 10 pacientes presentaron una recidiva de la ETEV durante el seguimiento. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.337$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
ETEV FAMILIAR	NO	Recuento	33	57	90
		% dentro de recidiva	91.7%	85.1%	87.4%
	SI	Recuento	3	10	13
		% dentro de recidiva	8.3%	14.9%	12,6%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 59. Relación ETEV familiar/recidiva

5.1.8.18 Anticonceptivos orales

Ninguna de las pacientes incluidas en el estudio tenía antecedente de toma de anticonceptivos durante el seguimiento.

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
ACHO	NO	Recuento	36	67	103
		% dentro de recidiva	100%	100%	100%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 60. Relación anticonceptivos orales/recidiva

5.1.8.19 Cáncer

Ocho (11.9%) de los pacientes presentaba antecedente de cáncer y sufrieron una recidiva de la ETEV. Trece pacientes (12.6%) en total presentaban antecedente de cáncer. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.776$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
CANCER	NO	Recuento	31	59	90
		% dentro de recidiva	86.1%	88.1%	87.4%
	SI	Recuento	5	8	13
		% dentro de recidiva	13.9%	11.9%	12.6%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 61. Relación cáncer/recidiva

5.185.20 Trombo residual

El 23.3% de los pacientes (24 pacientes) presentaban un trombo residual durante el seguimiento. De estos, el 20.9% (24 pacientes), presentaron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.431$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
TROMBO RESIDUAL	NO	Recuento	26	53	79
		% dentro de recidiva	72.2%	79.1	76.7%
	SI	Recuento	10	14	24
		% dentro de recidiva	27.8%	20.9%	23.3%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 62. Relación trombo residual/recidiva

5.1.8.21 Síndrome postrombótico

Once (10.7%) pacientes presentaban SPT durante el seguimiento. De estos, 7 de ellos (10.4) padecieron una recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.917$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
SPT	NO	Recuento	32	60	92
		% dentro de recidiva	88.9%	89.6%	89.3%
	SI	Recuento	4	7	11
		% dentro de recidiva	11.1%	10.4%	10.7%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 63. Relación síndrome postrombótico/recidiva

5.1.8.22 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Se observó que en un total de 5 pacientes (4.9%) presentaron HPTEC. Los cinco pacientes (7.5%) sufrieron recidiva de la ETEV. No se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0.093$)

			RECIDIVA		Total
			NO	SI	
HPTEC	NO	Recuento	36	62	98
		% dentro de recidiva	100%	92.5%	95.1%
	SI	Recuento	0	5	5
		% dentro de recidiva	0.0%	7.5%	4.9%
TOTAL		Recuento	36	67	103
		% dentro de Recidiva	100%	100%	100%

Tabla 64. Relación hipertensión pulmonar tromboembólica crónica/recidiva

5.1.9 Relación entre el tipo de tratamiento del primer episodio de ETEV y recidiva

El 92.2% (95) de los pacientes recibió tratamiento con fármacos antivitaminas K para el tratamiento del primer episodio de ETEV. Los restantes recibieron tratamiento con HBPM. No se observa una relación estadísticamente significativa que relacione el uso de un tipo de fármaco con la recidiva de la ETEV ($p=0.757$).

TTO ANTICOAGULANTE	RECIDIVA		
	NO	SI	TOTAL
ALDOCUMAR	1 (2.8%)	1 (1.5%)	2 (1.9%)
WARFARINA	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1%)
ACENOCUMAROL	34 (94.4%)	58 (86.5%)	92 (89.3%)
BEMIPARINA	0 (0%)	2 (3%)	2 (1.9%)
ENOXAPARINA	1 (2.8%)	2 (3%)	2 (1.9%)
FRAXIPARINA	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1%)
TINZAPARINA	0 (0%)	2 (3%)	2 (1.9%)
	36	67	103

Tabla 65. Relación tipo de tratamiento del primer episodio/recidiva

5.2. CARACTERISTICAS DE LOS BIOMARCADORES

Tras el estudio de “mezclas” de sueros de pacientes con recidivas frente a pacientes sin recidivas, se identificaron 3 marcadores que se expresaban más en los pacientes que presentaron una recidiva de la ETEV que en aquellos que no la padecieron. Dichos marcadores son:

- IL12B (interleuquina 12B)
- IL23A (interleuquina 23A)
- LTB (Linfotoxina B).

La representatividad de estos biomarcadores se puede valorar en el Heat map (Tabla 66) y su representación gráfica (gráfico 6).

Layo ut	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
A	ADIPO Q -1.13	BMP1 -1.29	BMP2 3.16 B	BMP3 1.18 B	BMP4 -1.29	BMP5 -1.11	BMP6 -1.19	BMP7 1.53 B	CD40L G -1.25	CD70 -1.38	CNTF -1.31	CSF1 -1.11
B	CSF2 -1.07	CSF3 -1.11	FAM3 B -1.63	FASLG 1.11	FIGF -1.30	GDF2 -1.12 A	GDF5 -1.10	GDF9 -1.45	IFNA1 -1.16 B	IFNA 2 -1.41	IFNA 4 4.30 B	IFNA5 -2.37 B
C	IFNB1 -1.10	IFNG -1.65	IL10 - 2.27 A	IL11 - 1.02	IL12A -1.58	IL12B 31.78 B	IL13 - 1.55	IL15 1.07	IL16 2.81	IL17A -1.21	IL17B -1.34	IL17C -1.00
D	IL18 3.92 B	IL19 - 1.15	IL1A -1.77 B	IL1B - 1.13	IL1RN -1.05	IL2 - 1.59	IL20 - 1.39	IL21 - 1.28	IL22 - 1.06	IL23A 21.86 B	IL24 - 1.17	IL25 - 404745. 79 A
E	IL27	IL3	IL4	IL5	IL6	IL7	CXCL8 -1.73	IL9	INHA -1.23	INHBA	LEFT Y2	LIF

	- 1.31	- 1.20 A	- 1.36	- 1.15	- 1.02 B	- 1.12 B		- 1.22		-1.11	1.06	- 1.25
F	LTA - 1.59	LTB 9.83 B	MSTN -1.77	NODA L -1.94 A	OSM -1.22	PDGF A -1.40	SPP1 -1.04	TGFA 2.10	TGFB1 -1.10	TGFB 2 -1.07	TGFB 3 -1.59	THPO -1.01
G	TNF - 1.18	TNFRSF1 1B -1.22	TNFSF 10 -1.42	TNFSF 11 -1.26	TNFSF 12 -1.22	TNFSF 13 -1.24	TNFSF1 3B -1.52	TNFSF 14 -1.01	TNFSF 4 -1.28	TNFS F8 3.27	TXLN A -1.16	VEGFA -1.45

Tabla 66. Datos del Heat map.

A: El ciclo umbral promedio de este gen fue relativamente alto (> 30) en el control o en la muestra de prueba, y fue razonablemente bajo en la otra muestra (<30). Estos datos significan que la expresión del gen es relativamente baja en una muestra y razonablemente detectada en la otra muestra, lo que sugiere que el valor real de cambio de pliegue es al menos tan grande como el resultado de cambio de pliegue calculado e informado. Este resultado de cambio de pliegue también puede tener mayores variaciones; por lo tanto, es importante tener un número suficiente de réplicas biológicas para validar el resultado de este gen.

B: el ciclo de umbral promedio de este gen fue relativamente alto (> 30), lo que significa que su nivel de expresión relativa es bajo, tanto en muestras de control como de prueba, y el valor de p para el cambio de pliegues no estuvo disponible o fue relativamente alto ($p > 0.05$). Este resultado de cambio de pliegue también puede tener mayores variaciones; por lo tanto, es importante tener un número suficiente de réplicas biológicas para validar el resultado de este gen.

C: El ciclo umbral promedio de este gen no estuvo determinado o es mayor que el valor de corte definido (valor predeterminado 35), lo que significa que su expresión no fue detectada, lo que hace que este resultado sea erróneo e imposible de interpretar.

Podemos observar este resultado en el siguiente *Heat Map* (representación gráfica de los datos, donde los valores individuales contenidos en una matriz se representan como colores).

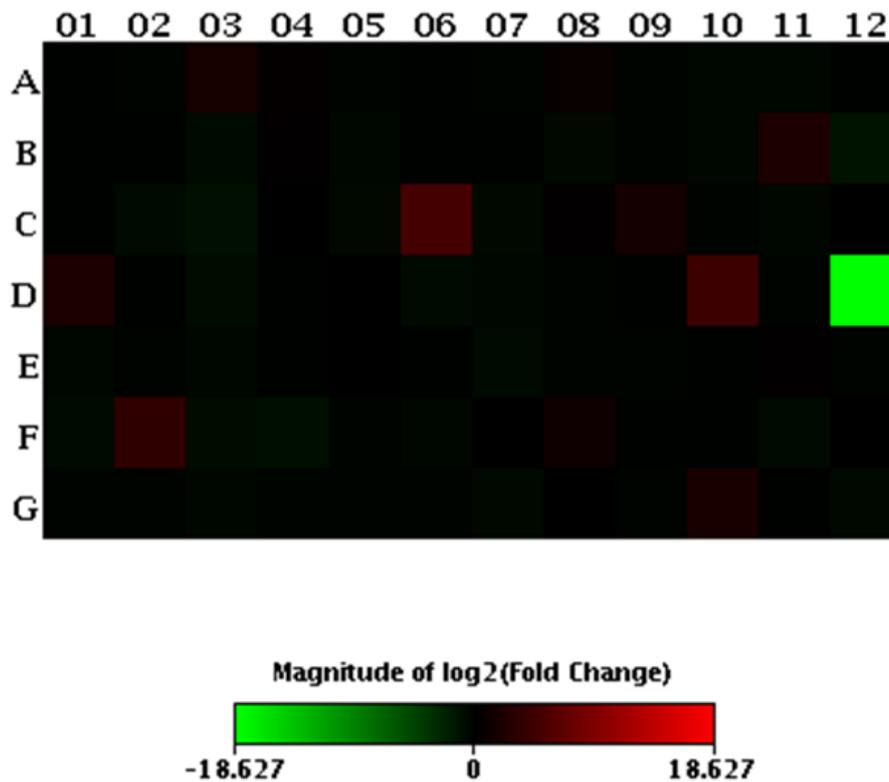


Gráfico 6. Representación gráfica del Heat map

- C06: IL12B
- D10: IL23A
- D12:IL25
- F02: LTB

A pesar del realce gráfico en el Heat map del biomarcador IL-25, se desestimó su utilización debido a que el número de ciclos de PCR para su detección era muy elevado. Esto ha hecho sospechar de la fiabilidad de su representatividad, por lo que se omitió del resto del análisis al no considerarlo significativo.

5.2.1 Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo total

	Estadístico	Error típ		
IL-12B_inc	Media	.000008843	.000007197	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	-.00000543	
		Lím. Sup	.000023119	
	Media recortada al 5%	.000001498		
	Mediana	.000001370		
	Varianza	.000		
	Desv. típ	.000073042		
	Mínimo	0E.-12		
	Máximo	.000742745		
	Rango	.000742745		
	Amplitud intercuartil	.00001896		
	Asimetría	10.140	.238	
Curtosis	102.885	.472		
IL-23A_inc	Media	.000039558	.000007425	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	.000024831	
		Lím. Sup	.000054284	
	Media recortada al 5%	.000026447		
	Mediana	.000011304		
	Varianza	.000		
	Desv. típ	.000075351		
	Mínimo	0E.-12		
	Máximo	.000356135		
	Rango	.000356135		
	Amplitud intercuartil	.000015875		
	Asimetría	2.911	.238	
Curtosis	7.915	.472		
LTB_inc	Media	.011664628	.001000735	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	.009679675	
		Lím. Sup	.013649581	
	Media recortada al 5%	.010361923		
	Mediana	.010273666		
	Varianza	.000		
Desv. típ	.010156351			
	Mínimo	0E.-12		
	Máximo	.084220987		
	Rango	.084220987		
	Amplitud intercuartil	.005992471		
	Asimetría	4.950	.238	
	Curtosis	30.936	.472	

Tabla 67. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo total

5.2.2 Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores según recidiva

NO RECIDIVA		Estadístico	Error típ
IL-12B_inc	Media	.000001282	2.94413E-7
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf 6.84347E-7 Lím. Sup .0000201880	
	Media recortada al 5%	.000001060	
	Mediana	5.96388E-7	
	Varianza	.000	
	Desv. típ	.000001766	
	Mínimo	0E.-12	
	Máximo	.000007212	
	Rango	.000007212	
	Amplitud intercuartil	.000002274	
	Asimetría	1.731	.393
	Curtosis	3.048	.768
IL-23A_inc	Media	.000026976	.000007840
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf .000011061 Lím. Sup .000042891	
	Media recortada al 5%	.000020307	
	Mediana	.000007695	
	Varianza	.000	
	Desv. típ	.000047037	
	Mínimo	0E.-12	
	Máximo	.000176951	
	Rango	.000176951	
	Amplitud intercuartil	.000015804	
	Asimetría	2.405	.393
	Curtosis	4.694	.768
LTB_inc	Media	.012866367	.002695777
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf .007393648 Lím. Sup .018339086	
	Media recortada al 5%	.010089222	
	Mediana	.009001848	
	Varianza	.000	
	Desv. típ	.016174664	
	Mínimo	0E.-12	
	Máximo	.084220987	
	Rango	.084220987	
	Amplitud intercuartil	.006989191	
	Asimetría	3.454	.393
	Curtosis	12.741	.768

Tabla 68. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo sin recidiva

De los biomarcadores expresados se obtiene que la IL-12B presenta un valor de $p= 0.444$. Así mismo, la IL-23A muestra un valor de $p= 0.216$ y la LTB con un valor de $p= 0.506$.

RECIDIVA		Estadístico	Error típ	
IL-12B_inc	Media	.000012906	.000011060	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	-.00000918	
		Lím. Sup	.000034988	
	Media recortada al 5%	.000001734		
	Mediana	.000001539		
	Varianza	.000		
	Desv. típ	.000090530		
	Mínimo	0E.-12		
	Máximo	.000742745		
	Rango	.000742745		
	Amplitud intercuartil	.000001630		
	Asimetría	8.181	.293	
Curtosis	66.954	.578		
IL-23A_inc	Media	.000046318	.000010558	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	.000025238	
		Lím. Sup	.000067398	
	Media recortada al 5%	.000032804		
	Mediana	.000013188		
	Varianza	.000		
	Desv. típ	.000086422		
	Mínimo	.000003343		
	Máximo	.000356135		
	Rango	.000352792		
	Amplitud intercuartil	.000023990		
	Asimetría	2.644	.293	
Curtosis	5.849	.578		
LTB_inc	Media	.011018917	.000539031	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Lim. Inf	.009942707	
		Lím. Sup	.012095127	
	Media recortada al 5%	.010779425		
	Mediana	.010888029		
	Varianza	.000		
Desv. típ	.004412159			

	Mínimo	.003246401	
	Máximo	.026847481	
	Rango	.023601079	
	Amplitud intercuartil	.005618287	
	Asimetría	.903	.293
	Curtosis	1.552	.578

Tabla 69. Análisis descriptivo de los valores de los biomarcadores en el grupo con recidiva

5.2.3 Comparación de medias de los valores de marcadores en paciente con/sin recidiva

RECIDIVA		N	Media	Desviación típ	Error típ de la media
IL12B_inc	NO	36	,000001282	,000001766	2,94413E-7
	SI	67	,000012906	,000090530	,000011060
IL23A_in	NO	36	,000026976	,000047037	,000007840
	SI	67	,000046318	,000086422	,000010558
LTB_inc	NO	36	,012866367	,016174664	,002695777
	SI	67	,011018917	,004412159	,000539031

Tabla 70. Comparación de medias de los valores de marcadores en paciente con/sin recidiva

Tras la realización del análisis estadístico, al comparar los 3 marcadores no se observan diferencias en sus medias

5.2.4 Comparación de medianas de los valores de marcadores en paciente con/sin recidiva

Tras el análisis de los datos a través de la prueba de medianas de muestras independientes, se ha podido determinar que las medianas de IL-12B, IL-23A y LTB son las mismas entre las categorías de recidiva, con un valor estadísticamente no significativo 0.074, 0.074 y 0.169, respectivamente.

5.2.5 Frecuencia de los marcadores que tienen expresión

5.2.5.1 Interleuquina 12B

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No expresada (0)	23	22.73	22.73
Expresada (1)	80	77.7	77.7
Total	103	100	100

Tabla 71. Frecuencia de IL-12B

5.2.5.2 Interleuquina 23A

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No Expresada (0)	1	1	1
Expresada (1)	102	99	100
Total	103	100	100

Tabla 72. Frecuencia de IL-23A

5.2.5.3 Linfotoxina B

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No expresada (0)	1	1	1
Expresada (1)	102	99	100
Total	103	100	100

Tabla 73. Frecuencia de LTB

5.2.5.4 IL-12 expresada según recidiva

RECIDIVA			
	NO	SI	Total
No expresada	17 (47.2%)	6 (9%)	23 (22.3%)
Expresada	19 (52.8%)	61 (91%)	80 (77.7%)
Total	36 (100%)	67 (100%)	103 (100%)

$p = < 0.001$

Tabla 74. IL-12 expresada según recidiva

5.2.5.5 IL-23A expresada según recidiva

RECIDIVA			
	NO	SI	Total
No expresada	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (1%)
Expresada	35 (97.28%)	67 (100%)	102 (99%)
Total	36 (100%)	67 (100%)	103 (100%)

$p = 0.350$

Tabla 75. IL-23A expresada según recidiva

5.2.5.6 LTB expresada según recidiva

RECIDIVA			
	NO	SI	Total
No expresada	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (1%)
Expresada	35 (97.28%)	67 (100%)	102 (99%)
Total	36 (100%)	67 (100%)	103 (100%)

$p = 0.350$

Tabla 76. LTB expresada según recidiva

5.2.6 Comparación de los marcadores según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.6.1 Interleuquina 12B

		RECIDIVA			
			NO	SI	Total
NIL12B_inc cuartiles. Incluidos 0	1	Recuento (% dentro de recidiva)	17 (47.2%)	8 (11,9%)	25 (24.3%)
	2	Recuento (% dentro de recidiva)	6(16.7%)	20 (29.9%)	26 (25.2%)
	3	Recuento (% dentro de recidiva)	5 (13.9%)	21 (31.3%)	26 (25.2%)
	4	Recuento (% dentro de recidiva)	8 (22.2%)	18 (26.9%)	26 (25.2%)
	Total	Recuento (% dentro de recidiva)	36 (100%)	67(100%)	103 (100%)

p=0.001

Tabla 77. Comparación de IL-12B según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

Se observan diferencias en los cuartiles y las recidivas. En el primer cuartil se observan 8 recidivas (11.9%), en el segundo cuartil un porcentaje de recidivas del 29.9% (20 recidivas), en el tercer cuartil 21 recidivas (31.3%) y en el cuarto cuartil 18 recidivas (26.9%), lo que tras la prueba de chi cuadrado nos da una significación estadística con una $p= 0,001$, indicando diferencia entre los valores de IL21B entre los cuartiles de recidiva y no recidiva.

5.2.6.2 *Interleuquina 23A*

		RECIDIVA			
		NO	SI	Total	
NIIL23A_inc cuartiles.	1	Recuento (% dentro de recidiva)	15 (41.7%)	10 (14,9%)	25 (24.3%)
Incluidos 0	2	Recuento (% dentro de recidiva)	8(22.2%)	18(26.9%)	26 (25.2%)
	3	Recuento (% dentro de recidiva)	6 (16.7%)	20 (29.9%)	26 (25.2%)
	4	Recuento (% dentro de recidiva)	7 (19.4%)	19 (28.4%)	26 (25.2%)
Total		Recuento (% dentro de recidiva)	36 (100%)	67(100%)	103 (100%)

$p=0.024$

Tabla 78. Comparación de IL-23A según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

Se observan diferencias en los cuartiles y las recidivas. En el primer cuartil se 10 recidivas (14.9%), en el segundo cuartil un porcentaje de recidivas del 26.9% (18 recidivas), en el tercer cuartil 20 recidivas (29.9%) y en el cuarto cuartil 19 recidivas (28.4%), lo que tras la prueba de chi cuadrado nos da una significación estadística con una $p= 0,024$, lo que indica que hay diferencia de los valores IL23A entre los cuartiles de pacientes con y sin recidiva.

5.2.6.3 *Linfotoxina B*

RECIDIVA					
			NO	SI	Total
NLTB_inc cuartiles. Includidos 0	1	Recuento (% dentro de recidiva)	13 (36.1%)	12 (17,9%)	25 (24.3%)
	2	Recuento (% dentro de recidiva)	9 (25.0%)	17 (25.4%)	26 (25.2%)
	3	Recuento (% dentro de recidiva)	6 (16.7%)	20 (29.9%)	26 (25.2%)
	4	Recuento (% dentro de recidiva)	8 (22.2%)	18 (26.9%)	26 (25.2%)
Total		Recuento (% dentro de recidiva)	36 (100%)	67(100%)	103 (100%)

$p=0.171$

Tabla 79. Comparación de LTB según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

No se observan diferencias de forma global en los cuartiles y las recidivas tras el análisis estadístico ($p=0.171$)

5.2.7 Distribución de los marcadores según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.7.1 *Interleuquina 12B*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	20	19.4	25	25
2	20	19.4	25	50
3	20	19.4	25	75
4	20	19.4	25	100
Total	80	77.7	100	

Tabla 80. Distribución de la IL-12B según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.7.2 *Interleuquina 23A*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	25	24.3	24.5	24.5
2	26	25.2	25.5	50
3	26	25.2	25.5	75.5
4	25	24.3	24.5	100
Total	102	99	100	

Tabla 81. Distribución de la IL-23A según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.7.3 *Linfotoxina B*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	25	24.3	24.5	24.5
2	26	25.2	25.5	50
3	26	25.2	25.5	75.5
4	25	24.3	24.5	100
Total	102	99	100	

Tabla 82. Distribución de la LTB según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.8 Comparación de los marcadores según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

5.2.8.1 Interleuquina 12B

Recidiva					
		Recuento	No	Si	Total
IL-12B inc. sin 0 cuartiles	1	% dentro de recidiva	4 (21.1%)	16 (26.2%)	20 (25%)
	2	% dentro de recidiva	5 (26.3%)	15 (24.6%)	20 (25%)
IL-12B inc. No incluidos 0	3	% dentro de recidiva	5 (26.3%)	15 (24.6%)	20 (25%)
	4	% dentro de recidiva	5 (26.3%)	15 (24.6%)	20 (25%)
Total			19 (100%)	61 (100%)	80 (100%)

Tabla 83. Comparación de la IL-12B según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula

No hay diferencias en los cuartiles y las recidivas con $p=0,976$

5.2.8.2 Interleuquina 23A

Recidiva					
		Recuento	No	Si	Total
IL-23A inc. sin 0 cuartiles IL-	1	% dentro de recidiva	14 (40%)	11 (16.4%)	25 (24.5%)
	2	% dentro de recidiva	8 (22.9%)	18 (26.9%)	26 (25.2%)
23A no incluidos 0	3	% dentro de recidiva	7 (20%)	19 (28.4%)	26 (25.2%)
	4	% dentro de recidiva	6 (17.1%)	19 (28.4%)	25 (24.5%)
Total			35 (100%)	67 (100%)	102 (100%)

Tabla 84. Comparación de la IL-23A según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

No hay diferencias en los cuartiles y las recidivas con $p=0,067$

5.2.8.3 Linfotoxina B

Recidiva					
		Recuento	No	Si	Total
LTB inc. cuartiles LTB inc. incluidos 0	1	% dentro de recidiva	12 (34.3%)	13 (19.4%)	25 (24.5%)
	2	% dentro de recidiva	9 (25.7%)	17 (25.4%)	26 (25.5%)
	3	% dentro de recidiva	6 (17.1%)	20 (29.9%)	26 (25.5%)
	4	% dentro de recidiva	8 (22.9%)	17 (25.4%)	25 (24.5%)
Total			35 (100%)	67 (100%)	102 (100%)

Tabla 85. Comparación de la LTB según los cuartiles de sus valores considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula

No se observan diferencias de forma global en los cuartiles y las recidivas con $p=0.309$

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

Este estudio tiene como objetivo determinar los factores moleculares relacionados con la recidiva tromboembólica venosa en pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores, tanto idiopática como secundaria.

Se trata de un análisis exploratorio, realizado a partir de los pacientes atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena a quienes se diagnosticó de TVP o EP y que hubieran padecido una recidiva de ETEV tras finalizar el tratamiento anticoagulante. Se eligieron como controles aquellos pacientes que habiendo padecido un episodio de TVP o EP no hubieran padecido de una recidiva de ETEV durante al menos dos años tras finalizar en tratamiento anticoagulante instaurado para el episodio índice. Un total de 103 pacientes fueron incluidos finalmente en el estudio.

El estudio muestra como la expresión significativa de IL-12B y IL23A se relaciona con la recidiva de la ETEV tras la finalización del tratamiento anticoagulante instaurado para el episodio índice.

Aunque es difícil comparar nuestro estudio con otros realizados, pues no existen antecedentes científicos que evalúen nuestra intención, hay algunos trabajos [288] que determinan si la expresión de algunas interleuquinas como la IL-6 y la IL-8 como marcadores de inflamación, reactantes de fase aguda o el DD en el momento del diagnóstico de la ETEV se relacionan con variables clínicas o evolutivas relevantes como la mortalidad, recurrencia, hemorragia o la posibilidad de desarrollar síndrome postrombótico. Otros modelos experimentales han evaluado marcadores inflamatorios para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar eventos clínicos adversos [289] [253] [290] [288].

La ETEV es una enfermedad multifactorial que se encuentra influenciada por diversos factores genéticos y no genéticos. Estudios familiares han estimado la heredabilidad de la ETEV en torno al 50-60%. Algunos estudios comentan que a pesar de la presencia de factores de riesgo genéticos conocidos, los antecedentes familiares siguen siendo un factor de riesgo conocido y significativo para ETEV y recurrencia, lo que sugiere la presencia de factores de riesgo genéticos adicionales

no conocidos[291]. Hasta la fecha, ningún biomarcador genético puede predecir el riesgo de recurrencia de ETEV.

El riesgo de recurrencia en la ETEV primaria no provocada es 2 a 3 veces mayor en comparación con aquella que presenta factores de riesgo transitorios o neoplasias. La ETEV recurrente está asociado con el incremento en la morbilidad y mortalidad por lo que la predicción y la prevención de la recurrencia de ETEV es indispensable. Los pacientes diagnosticados con una ETEV primaria siempre están en riesgo de recurrencia, independientemente del tiempo que haya pasado desde el episodio índice, sin embargo, el riesgo de recurrencia va disminuyendo con el tiempo[292].

Clínicamente, el 25% de los pacientes con TVP desarrollan una recurrencia ipsilateral dentro de los 10 primeros años del episodio índice con la incidencia de recurrencia más alta durante los primeros 6 a 12 meses. La ETEV recurrente puede ser mortal en 10-20% de los casos. Actualmente se sabe que, hasta un tercio de los pacientes experimentan una recurrencia en los siguientes 5 a 8 años con una tasa de mortalidad de hasta un 5% en el contexto de una recidiva, tras haber terminado el tratamiento anticoagulante estándar[52].

El riesgo de recurrencia disminuye con la anticoagulación, con un gran efecto en la fase inicial y un efecto menor en términos de prevención secundaria cuando la anticoagulación extendida se realiza. La anticoagulación extendida está asociada con un incremento del riesgo de sangrado mayor y por consiguiente de la morbimortalidad. Es necesario valorar el riesgo de recurrencia de ETEV de forma individual y las recomendaciones para profilaxis secundaria deben ser basadas específicamente en el riesgo calculado de sangrado-recurrencia.

Se han desarrollado escalas de predicción de riesgo de recurrencia para ayudar a determinar el tiempo de tratamiento anticoagulante, pero dichas escalas tienen una capacidad escasa de predecir el riesgo de sangrado, por lo que se hace necesario determinar nuevos biomarcadores para la predicción del riesgo de recurrencia.

A día de hoy se conoce una lista creciente de factores de riesgo para el desarrollo de la ETEV tanto a nivel clínico como analítico que influyen de forma determinante en su aparición y que pueden llegar a ser útiles para el establecimiento de directrices de prevención y tratamiento. Sin embargo desde el punto de vista clínico, aún existen muchos interrogantes en el conocimiento del

pronóstico, complicaciones a largo plazo y recurrencias y es a este nivel donde los marcadores de inflamación y los reactantes de fase aguda pueden desempeñar un papel importante[288].

La inflamación puede ser causa y consecuencia de la ETEV, pero actualmente el tratamiento anticoagulante no está específicamente diseñado para inhibir la inflamación (aunque la heparina tiene algunos efectos antiinflamatorios)[14]. Este proceso inflamatorio puede desempeñar un papel clave en la ETEV, induciendo un estado procoagulante a través de la acción de citoquinas y quemoquinas en monocitos y células endoteliales[289]. La orientación farmacológica selectiva de mediadores inmunológicos o antiinflamatorios en la ETEV puede ser útil para estrategias terapéuticas o profilácticas más efectivas.

Los reactantes de fase aguda y los marcadores de inflamación están implicados en la ETEV porque los procesos inflamatorios condicionan su aparición a través de la acción de las citoquinas y quemoquinas sobre las células endoteliales y los monocitos[289]. Así mismo, la inflamación de la pared venosa por sí misma, eleva de forma transitoria las concentraciones en plasma de diversos mediadores de la inflamación[293], lo que dificulta de forma importante la interpretación de estos parámetros.

En un estudio realizado por Andraska et. al[222] donde construyeron un modelo para estudiar la trombosis venosa recurrente en la VCI de modelos murinos, observaron que los marcadores fibróticos están aumentados en la trombosis crónica. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es un mediador involucrado en la remodelación del tejido y los cambios fibróticos en tejidos sometidos a reparación, encontrando incrementada la expresión de este gen en las paredes de las venas de ETEV recurrente. Adicionalmente, el TGF- β , regula la expresión del gen de la elastina, que junto con la metalopeptidasa (MMP) 2 y 9, se encuentran elevados en la trombosis recurrente[222].

En modelos experimentales de ETEV, se ha comprobado que se produce una infiltración leucocitaria precoz (día 1) en la pared del vaso y posteriormente (días 3 y 6) una infiltración monocitaria y linfocitaria. De forma paralela, se elevan los niveles plasmáticos de varias citoquinas (FNT, IL-6, IL-8, IL-10 quemoquinas como proteína quimioatrayente de monocito (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) y reactantes de fase aguda. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria y profibrótica que participa en la trombosis venosa y se ha

sugerido que participa en la recurrencia, manejando la respuesta fibrótica de la pared de la vena en condiciones de estasis. Esta interleuquina promueve la anticoagulación sin afectar la fibrinólisis mediante la estimulación de factores protrombóticos (factor VIII, plaquetas, fibrinógeno) y la reducción de los niveles de los inhibidores de la hemostasia como la antitrombina III y la proteína S[288]. La IL-8 es una citoquina que estimula la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular mediante la activación de las integrinas de la pared. Su producción está mediada por IL-1 β y el FNT α o cualquier estímulo viral o bacteriano. Existen estudios en que se demuestra que los niveles de estas IL están elevadas en la ETEVr y en la fase aguda de la enfermedad[289].

Xu et al [294], realizaron un estudio cuyo objetivo era explorar las similitudes y diferencias en el mecanismo de ETEV con un episodio único o ETEV recurrente. Para ello exploraron los datos de expresión génica generada en 63 pacientes sin ETEV como controles, así como 32 pacientes con un episodio trombótico único y 38 pacientes con ETEVr. Tras evaluar la expresión génica, se detectaron 559 y 294 genes diferenciales respectivamente. Los términos de regulación del citoesqueleto de actina enriquecido por genes regulados negativamente y la fosforilación oxidativa enriquecida por genes regulados positivamente se encontraron en las 2 formas de presentación de la ETEV. La migración transendotelial de leucocitos y la vía de señalización Jak-STAT se relacionaron con la recidiva de la ETEV. Winckers et al[295], a su vez, sugirieron que una alteración en la actividad inhibidora de la vía del FT se asociaba con un incremento significativo del riesgo de ETEVr.

Hasta el momento se han realizado multitud de estudios para valorar posibles predictores biológicos que se relacionen de forma significativa y relevante con el diagnóstico, la gravedad y la evolución de la ETEV, sin embargo, en lo que se refiere específicamente a las interleuquinas que han sido significativas en nuestro estudio no hay antecedentes científicos que las relacionen de forma directa con la enfermedad tromboembólica o su evolución, aunque sí que han sido relacionadas con el proceso inflamatorio y/o enfermedades inflamatorias. Dicha asociación entre los marcadores de inflamación y la ETEV ha sido propuesta a través de varios modelos animales[296] [290]. Así mismo, se han realizado estudios en los que se demuestra que los marcadores de inflamación están elevados en la ETEV recurrentes así como en la fase aguda de la enfermedad[289].

En un estudio realizado por Marchena et.al [288], se determinó que la IL-6 y la IL-8 así como reactantes de fase aguda, son parámetros importantes en el estudio de la fisiopatología de la ETEV aunque al momento del diagnóstico produce una información limitada en lo que respecta a la predicción de eventos pero podría servir para identificar a los pacientes con mayor mortalidad y probabilidad de desarrollar un síndrome postrombótico.

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

a. Edad

El riesgo de un primer episodio de ETEV incrementa con la edad. Los datos sobre el efecto de la edad en el riesgo de recurrencia de la ETEV son escasos y contradictorios. Beyth et al [248] realizó el seguimiento durante 6-8 años a 124 pacientes diagnosticados de ETEV, encontrando un incremento de por lo menos 4 veces el riesgo de recurrencia entre pacientes menores de 65 años. Un estudio retrospectivo con un total de seguimiento de más de 10.000 personas/año se observó que el riesgo de recurrencia de ETEV incrementaba el 17% por cada década de edad [242] [297]. Eischer et al [44] en un estudio realizado con 152 pacientes diagnosticados de ETEVr observaron que la HR de recurrencia por cada 10 años de edad fue 0.94 (IC 95%: 0.82-1.08; p=0.4), en comparación con pacientes divididos en terciles de edad (primer tercil: menores de 47 años, segundo tercil: 47-61 años, tercer tercil: mayores de 61 años. Después de 5 años de seguimiento, la incidencia acumulada de recurrencia fue 32% (IC 95%: 24%-40%) para pacientes en el primer tercil, 21 (IC95%: 15%-28%) para el segundo tercil y 33% (IC95%: 24-42%) en pacientes en el tercer tercil. La edad de nuestros pacientes en los dos grupos fue similar (media de 62.63 ± 17.05 para los pacientes con recidiva y 61.17± 16.55 para los pacientes sin recidiva) y no supuso ningún hallazgo estadísticamente significativo.

La edad media de nuestro grupo de pacientes es similar a los descrito en el resto de estudios.

b. Sexo masculino

En la literatura se ha descrito una mayor tasa de recurrencia de la ETEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en los pacientes de sexo masculino con un riesgo de recurrencia entre 1.5 y 3.6 veces mayor en los hombres que en las mujeres [249] [298] [299].

En un estudio prospectivo con 826 pacientes con ETEV no provocada y un tiempo de seguimiento de 36 meses, Kyrle et al [298], observaron una incidencia acumulada de recurrencia a 5 años del 30.7% en hombres en comparación con el 8.5% entre las mujeres ($p < 0.001$). La ETEV recurrió en 74 de 373 hombres en comparación con 28 de las 453 mujeres. El riesgo permaneció sin cambios después del ajuste por edad, la duración de la anticoagulación y la presencia o ausencia de una primera EP sintomática.

McRae et al, realizaron un metaanálisis con 15 estudios (5.416 pacientes) encontrando un riesgo relativo de recurrencia de 1.6 (IC 95%: 1.2-2 $p=0.005$) [250] tras analizar únicamente pacientes con ETEV no provocada.

Un metaanálisis publicado de 7 estudios prospectivos se planteó determinar el efecto del sexo en el riesgo de recurrencia. En los pacientes con un primer episodio de ETEV no provocada, los pacientes de sexo masculino tuvieron un riesgo de recurrencia 2.2 veces mayor que las mujeres[249].

Un estudio realizado por de Haan et al[300], planteó la hipótesis de que la predisposición masculina a la ETEVr podría estar en relación con el cromosoma Y. Tras analizar los haplogrupos de los cromosomas Y de 3742 hombres (1729 casos y 2013 controles), observaron que los portadores de haplogrupo E tuvieron la tasa de recurrencia más alta (53.5 por cada 1000 personas/año (IC 95% 33,3-86.1) mientras los portadores del haplogrupo R1a tuvieron la tasa de recurrencia más baja (24.3 por cada 1000 personas/año (IC 95% 12.6-46.6) aunque sin encontrar un efecto predisponente claro de la región masculina específica del cromosoma Y sobre el riesgo de recurrencia.

Hasta la fecha no hay una relación que explique la diferencia de riesgo en la predisposición masculina a los eventos trombóticos.

En nuestro estudio, el sexo masculino presenta un mayor riesgo de recurrencia ($p= 0.039$) que el sexo femenino, lo cual está en concordancia con otros estudios.

6.2 FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ETEV Y RECIDIVA

La TVP y la EP son manifestaciones de la misma enfermedad, pero la expresión fenotípica esta predeterminada. Los pacientes que debutan con un EP sintomática tienen mayor riesgo de recurrencia en forma de EP. Algunos estudios sugieren que el 75% de las recurrencias se presentan como EP cuando un paciente presentó su episodio inicial como EP [301]. En un metaanálisis donde se incluyeron 7 estudios y 2.554 pacientes, la tasa acumulada a 5 años de ETEV recurrente fue del 22.6%, siendo similar en los pacientes que presentaba EP sintomática y en los que presentaban TVP sintomática. Se describió un riesgo de recurrencia de EP 3.1 veces mayor en los pacientes que habían padecido EP sintomática como manifestación del primer episodio que en los pacientes que habían manifestado la ETEV como TVP proximal (HR 3.1; IC 95%: 1-9-5.1.) [279]. Este mismo estudio afirma que los pacientes con una TVP distal tienen menor riesgo de recurrencia general (4 veces) y un riesgo bajo de recurrencia como EP.

En un estudio que se realizó con 71.250 pacientes ingresados con diagnóstico de TVP (51.233) o EP (21.625), analizaron los predictores de reingreso dentro de los siguientes 6 meses al episodio índice, observando que el riesgo relativo de reingreso por TVP tras 6 meses de haber sido diagnosticado por TVP fue de 2.7. En el caso de pacientes con EP el riesgo relativo de reingreso por EP es de 4.2 [301].

En nuestro estudio, se observó que un 26.86% de los pacientes que recidivaron como EP habían presentado EP como primera manifestación. Los pacientes que presentaron TVP como manifestación de recidiva habían presentado el episodio índice como TVP. Estos datos están dentro de lo descrito en la literatura.

6.3. COMORBILIDAD Y RECIDIVA DE ETEV

Tras realizar el análisis estadística de las diferentes comorbilidades (trombofilia hereditaria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad reumatológica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, EPOC, FA, ICC, Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica, tabaquismo, cáncer, trombo residual, historia familiar de ETEV, HPTEC y síndrome postrombótico no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas que relacionen en nuestro estudio alguna de estas comorbilidades con la recidiva de la ETEV.

6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS BIOMARCADORES

6.4.1. Definición y características básicas de las citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas de bajo peso molecular (<30kD), con una vida media corta, producidas por diversos tipos de células que actúan como reguladores de la respuesta inmunitaria e inflamatoria. La actividad biológica de estas sustancias se produce a través de la interacción con receptores de membrana específicos desencadenando una serie de reacciones bioquímicas en cascada en el interior de la célula diana lo que determina su acción biológica. Las citocinas favorecen de manera sinérgica la acción de otras citocinas o bien actúan como verdaderos antagonistas de sus efectos biológicos. Es de resaltar su acción pleiotrópica sobre diversos tejidos y la producción de múltiples efectos biológicos[302].

6.4.2 Citocinas de tipo Th1 y Th2

La expresión diferencial de la cadena $\beta 2$ del receptor de la IL-12 permite caracterizar de forma diferencial las células de tipo Th1 y de tipo Th2.

Las células Th1 se expresan a través del IFN, la IL-2 y el TNF- β . Las células Th2 se expresan a través de la IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Las células dendríticas se especializan en la presentación del antígeno a las células Th. De esta forma, las células dendríticas tipo 1 secretan IL-12, lo que conduce a la diferenciación de las células Th0 en Th1, así como, la producción de IL-4 por parte de las células dendríticas tipo 2, promueve la diferenciación a células Th2.

La respuesta de tipo Th1 se caracteriza por la activación de las células natural killer y de los linfocitos T citotóxicos. Las células Th1 están involucradas en la respuesta frente a patógenos intracelulares (bacterias, parásitos y virus), así como frente a tumores. La hiperactivación de estas células está relacionada con el rechazo de órgano trasplantados y en enfermedades autoinmunes. La respuesta de tipo Th2 interviene en la erradicación de infecciones por parásitos intracelulares [302].

Las citocinas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

La asociación entre diversos marcadores de inflamación y la ETEV ha sido propuesta a través de varios modelos animales[296] [290] y se han realizado estudios en los que se demuestra que algunos marcadores de inflamación están elevados en la ETEV recurrente así como en la fase aguda de la enfermedad[289].

6.4.3 Interleuquina 12B e Interleuquina 23A en la práctica clínica

Los biomarcadores que se han sido relacionados con la recidiva de ETEV en nuestro estudio, no se han sido descritos en el ámbito de la ETEV en la literatura publicada hasta la fecha. Esto hace que no sea posible realizar análisis comparativos con nuestros hallazgos.

Aun así, la IL-12B y la IL-23A, sí que se han visto relacionadas con procesos y/o enfermedades inflamatorias y en gran medida con su evolución y pronóstico.

Basados en esto, podríamos considerar los hallazgos de nuestro estudio como el primer paso para relacionar estos dos marcadores con la recidiva de ETEV.

-Interleuquina 12B

La subunidad beta de la IL-12 es una proteína que en el ser humano está codificada por el gen IL-12B localizado en el cromosoma 5q31.1-33.1.

La IL 12 es un heterodímero ligado por puentes disulfuro compuesto de dos subunidades, una de 40 kilodaltons (kD) (p40) similar a receptores de citocina codificada por este gen y una subunidad de 35 kD (p35) codificada por IL12A[303]. Existe una homología sustancial entre p35 e IL-6, mientras que p40 comparte homología con la porción extracelular de la cadena alfa de la IL-6R y del receptor del factor neutrofílico ciliar soluble [304]. La subunidad p40, también se produce como un componente de IL-23 y en observaciones se ha visto relacionada de forma importante con patologías como la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal y el crecimiento tumoral [305]. El receptor de señalización de superficie celular para esta IL, es un heterodímero del polipéptido IL-12R β 1, que también es un componente del receptor de IL-23 e IL-12R β 2, que se comparte con el receptor de IL-35[306]. Las principales fuentes celulares de IL-12 son macrófagos, monocitos, las células dendríticas y las células B.

Esta citoquina es expresada por macrófagos activos que sirven como un inductor esencial del desarrollo de células T helper 1 estimulando los linfocitos

naturales killer (NK) y T para que secreten IFN- γ . A su vez esta citoquina mejora la citotoxicidad de células NK y células T citotóxicas y la diferenciación de células T naive en T efectoras[307]. Todo ello confiere a la IL12 un papel principal en el desarrollo de la inmunidad mediada por células.

La familia de citoquinas IL-12 son las responsables de la generación de células T helper 1 y la secreción de IL-12 ha sido ligada con la inmunidad innata y el desarrollo de inmunidad adaptativa caracterizada por la inducción en la producción de interferón gamma[308]. En base a evidencia previa de modelos murinos, la IL-12 y subunidad p40, se han convertido en objeto de interés en varias enfermedades crónicas humanas con aspectos autoinmunes e inflamatorios, que incluyen psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y esclerosis múltiple[305].

IL-12 es una citoquina proinflamatoria secretada predominantemente por células presentadoras de antígeno en respuesta a componente microbianos detectados por receptores toll like.

La familia de citoquinas de la IL-12 incluye la IL-12, IL-23, IL-27 y recientemente IL-35. Cada una de ellas está formada por 2 subunidades, que puede formar citoquinas bioactivas o pueden compartir características entre miembros de la familia, lo que les confiere un alto potencial de interacción tanto en el contexto de unión a receptores como de interacciones moleculares[305].

a. Artritis reumatoide

Los pacientes con AR han mostrado niveles elevados de IL-12 en suero y en el líquido sinovial extraído de articulaciones inflamadas, con una relación directa entre los niveles elevados y la mayor gravedad de la enfermedad [309]. Aunque estudios recientes han mostrado que las células Th 17 se correlacionan de forma más convincente con la gravedad de la enfermedad, no se puede excluir el papel del interferón gamma inducido por la IL-12.

b. Trombosis

Desde el punto de vista hematológico, ha mostrado activar tanto la fibrinólisis como la coagulación y su administración ha sido asociada con la extensión de la trombosis y la coagulación intravascular diseminada[310]Un estudio experimental realizado por Schönfelder et al [311] mostraron que la

inhibición del receptor Tbet de la IL-12 en modelos murinos a los que se les había inducido una trombosis de la vena cava inferior por estenosis, aceleraban de forma significativa la resolución del trombo.

c. Enfermedad de Alzheimer

Estudios sobre la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer observaron que la enfermedad tiene un componente inflamatorio que se caracteriza por la regulación positiva de citoquinas proinflamatorias. Utilizando modelos de ratón con enfermedad de Alzheimer encontraron un aumento de la producción de la subunidad p40, la cual es compartida por la IL-12 y la IL-23 en la microglía[312].

d. Enfermedades infecciosas

La IL-12 es esencial en el control de patógenos intracelulares. La deficiencia de IL-12 o IL-12R lleva a deterioro de la inmunidad mediada por células y las subsecuentes enfermedades. Por el contrario la respuesta Th-1 inducida por IL-12 puede generar el inicio de respuesta de rechazo injerto contra huésped y expresión o empeoramiento de trastornos autoinmunes[308]. En los humanos, se ha descubierto que aquellos con deficiencias en la producción y señalización de la IL-12 son susceptibles a infecciones diseminadas por *Salmonella* y micobacterias, incluida la tuberculosis[307]. En estudios con ratones genéticamente modificados se ha observado que aquellos que carecen de capacidad de señalización de IL-12, exhiben mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, lo que probablemente se encuentre relacionado con el déficit de producción de interferón[313].

e. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La presencia de IL-12 parece impulsar la patogenia de la colitis experimental. Se ha visto que con anticuerpos monoclonales anti p-40 se podría aumentar la supervivencia de ratos en una forma letal de la enfermedad lo que apuntaría a una posibles función protectora de la IL-12 en los trastornos intestinales inflamatorios [314]. Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos con ustekinumab, anticuerpo monoclonal generado en ratones transgénicos inmunizados con IL-12, considerando que su mecanismo de acción se debe probablemente a la neutralización de los efectos de IL-12 e IL-23, con la consecuente inhibición de las células Th 1 y Th 17[315].

f. Cáncer

Se han observado potenciales efectos de la IL-12 en el rechazo de tumores. En un estudio se observó que animales manipulados genéticamente IL-12rb2 negativos, desarrollaban tumores espontáneos de forma frecuente [316]. La administración sistémica y local de IL-12 da como resultado la inhibición del crecimiento tumoral, lo que se combina con una mayor supervivencia tanto en tumores inducidos químicamente como en tumores espontáneos[317]. Sin embargo, la supresión del crecimiento tumoral por IL-12 depende tanto de la dosis como del tipo de tumor.

Se ha ensayado la respuesta tumoral a la administración exógena de IL-12, obteniendo los mejores resultados en el tratamiento de tumores hematológicos. Un estudio realizado a pacientes con linfoma cutáneo de células T ha mostrado regresión de las lesiones [318]. Otros ensayos clínicos en pacientes con melanoma, cáncer de ovario y cáncer de cabeza y cuello han mostrado una seguridad relativa a la administración exógena, aunque con efectos secundarios muy graves. La mayoría de los ensayos clínicos basados en IL-12 realizados hasta ahora no han demostrado una eficacia terapéutica sostenida, a pesar de algunos resultados iniciales prometedores. Claramente, la toxicidad de la IL-12 aplicada sistémicamente es un impedimento importante para el desarrollo clínico [305].

En nuestro estudio el 77.7% de los pacientes presentaron expresión para la IL-12B. Entre los pacientes que presentaron recidiva de ETEV, 91% de ellos tenían expresión de esta IL.

Al analizar los datos, considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula según los cuartiles de sus valores hay diferencias entre ellos encontrando que en el primer cuartil hay menos recidivas y los de segundo, tercer y cuarto cuartil tienen más recidivas. Al analizar este marcador según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula no encontramos diferencias en los cuartiles de sus valores y las recidivas.

-Interleuquina 23A

La IL-23 es un miembro de la familia de citoquinas IL-12 descrita por primera vez en el año 2000, que presenta importantes propiedades proinflamatorias y respuestas inflamatorias sinérgicas con la IL-12. Está expresada

principalmente por los macrófagos y las células dendríticas. Está conformada por 2 subunidades, la p40, que es común con la IL-12 y la p19 que es exclusiva.

Los inductores naturales de producción de IL-23 son las infecciones bacterianas y algunos virus, aunque puede modularse por las respuestas inmunológicas adaptativas

Es uno de los factores esenciales para la supervivencia y expansión de los linfocitos Th17. Induce la expresión de ciclooxigenasa 2, que induce a su vez la producción de prostaglandina E2, que contribuye al reclutamiento de neutrófilos estimulando a su vez la producción de IL-23 y bloqueando el eje IL-12/IFN- γ .

Tiene una importante capacidad de aumentar y promover la respuesta de T helper tipo 17. IL-23 comparte homología con IL-6 y con el factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta citoquina estimula el subconjunto de linfocitos TH17, promoviendo así tanto las respuestas tempranas a la infección microbiana como los estados autoinmunes crónicos. El principal efecto biológico que se ha identificado consiste en la estimulación de células dendríticas, la diferenciación de las células T a células T helper 17 y la producción de interferón gamma, lo que la identifica como una citoquina central en la autoinmunidad y un objetivo para el tratamiento de enfermedades inflamatorias [304].

La IL-23 es similar estructuralmente a la IL-12 así como en la habilidad de las células T de memoria para aumentar la producción y proliferación del interferón gamma, pero la habilidad de la IL-23 para inducir la IL-17 provee un papel específico en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación. A diferencia de la IL-12, la IL-23 es una citoquina dominante en el control de la inflamación de tejidos periféricos y articulaciones. Estudios realizados recientemente, relacionan el aumento de IL-23 con varias enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y esclerosis múltiple[319]. Actualmente, fármacos como el Ustekinumab que inhiben IL-12 e IL-23 al bloquear p40, se ha encontrado eficaz en la psoriasis cutánea, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn[304].

La IL-23A o subunidad α , es una subunidad de citoquina heterodimérica IL-23, que en los humanos está codificada por el gen IL-23A, compuesta por una subunidad IL-12p40 que se comparte con IL-12 y por la subunidad IL-23p19. El receptor de la IL-23 está formado por la subunidad beta-1 de IL-12 (IL-12RB1) y

una subunidad específica de IL-23 denominada IL-23R. Se ha visto que se produce en los macrófagos y células dendríticas localizadas en tejidos periféricos (piel, mucosas intestinal y pulmón) y es una parte importante de la respuesta inflamatoria a la infección. Estudios han observado que la IL-23 A, está involucrada en la respuesta inflamatoria promoviendo la MPM-9 y estimulando la producción de interferón (IFN) gamma, con lo que favorece la angiogénesis y reduce la infiltración de linfocitos T CD8[320]. El efecto de esta interleuquina se muestra tanto en el sistema inmune innato como en el adquirido. Ha sido implicada en varias enfermedades autoinmunes inflamatorias como colitis, gastritis, psoriasis y artritis [319].

a. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La EC y la CU son manifestaciones inflamatorias localizadas en el tracto gastrointestinal. Estas entidades tienen su origen en una completa mezcla de genética y respuesta inmune desregulada, provocando la destrucción de la arquitectura intestinal [305]. El intestino es el tejido que tiene los niveles más altos de expresión de la IL-23. Se ha visto que la producción excesiva de IL-23 puede constituir el mayor factor precipitante de inflamación intestinal en pacientes con EC. La masa microbiana del intestino induce una marcada secreción de IL-23, estimulando así la respuesta inmune para causar en última instancia la producción de factores antimicrobianos en la mucosa[304].

b. Esclerosis múltiple

Es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central que se basa en las células T CD4 autorreactivas que reconocen y reaccionan contra la mielina. En un estudios realizados en ratones, se ha observado que aquellos que carecen de la expresión de IL-23 eran resistentes a la inducción de la enfermedad[321].

c. Psoriasis

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. Las células T activadas pueblan la piel y secretan citocinas proinflamatorias. Niveles elevados de la expresión de IL-23A e IL-12B han sido detectados en las placas dérmicas de pacientes que padecen esta enfermedad, lo que las ha convertido en un potencial terapéutico

importante. En la actualidad, hay dos anticuerpos monoclonales anti p40 (Ustekinumab y Briakinumab) con potencial terapéutico en el tratamiento de esta entidad[322]. Datos recientes han mostrado que la IL-23 es suficiente para inducir inflamación cutánea y que las citocinas que se derivan de la activación de IL-23 son moduladores clave en la inflamación psoriásica [323].

d. Artritis

En un estudio realizado por Murphy et al[324] con ratones genéticamente modificados, donde se inducía artritis mediante colágeno tipo II heterólogo emulsionado (modelo de artritis reumatoide humana), mostró que aquellos con una ausencia específica de IL-23 no desarrollaban signos clínicos de artritis y eran completamente resistentes al desarrollo de la patología articular y ósea. Dicha resistencia fue relacionada con la ausencia de células T CD4.

e. Cáncer

En un estudio realizado por Liu et. al, observaron que una elevada expresión de la IL-23A, está asociada con el riesgo de padecer cáncer gástrico así como de su peor pronóstico[320]. En este estudio la IL-23A, parece promover el crecimiento de células en el cáncer gástrico al inducir la secreción de IL-17A y esta a su vez, favorecer la señalización en el microambiente tumoral. En microambientes locales tumorales, la activación de STAT3 conduce a la expresión de IL-23, cuyos niveles elevados se han encontrado en muchos carcinomas humanos y se relacionan con mal pronóstico [325]. Se ha demostrado el papel protumorigénico de IL-23 en varios estudios, sin embargo, hay que tener en cuenta que también hay informes que apoyan la función supresora de tumores de IL-23. Una posible explicación de estos datos contradictorios sobre el papel de la IL-23 en la tumorigénesis podría ser la cantidad de IL-23 expresada en el entorno tumoral que podría determinar el papel pro o antitumorigénico de la citocina.

En nuestro estudio el 100% de los pacientes presentaron expresión para la IL-23A. Entre los pacientes que presentaron recidiva de ETEV, 100% de ellos tenían expresión de esta IL.

Al analizar su expresión, considerando aquellos en los que la expresión del marcador es nula, según los cuartiles de sus valores hay diferencias entre ellos

encontrando que en el primer cuartil hay menos recidivas y los de segundo, tercer y cuarto cuartil tienen más recidivas. Al analizar este marcador según los cuartiles de sus valores excluyendo aquellos en los que la expresión del marcador es nula no encontramos diferencias en los cuartiles de sus valores y las recidivas.

VII - CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. Los niveles elevados de IL-12B, en el momento del diagnóstico de la ETEV tanto idiopática como secundaria podrían servir para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una recidiva tras la retirada del tratamiento anticoagulante.
2. Los niveles elevados de IL-23A, en el momento del diagnóstico de la ETEV tanto idiopática como secundaria podrían servir para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un a recidiva tras la retirada del tratamiento anticoagulante.
3. Los niveles elevados de LTB en el momento del diagnóstico de la ETEV no guardan relación con la recidiva de enfermedad tromboembólica venosa.
4. La ruta inflamatoria de la IL-12 se ha visto alterada en el estudio de los pacientes con recidiva de la enfermedad tromboembólica venosa.
5. La modulación de la respuesta inmune inflamatoria podría ser un enfoque para mejorar la terapia de la ETEV con el fin de evitar su recidiva tras la retirada del tratamiento anticoagulante.

**VIII – LIMITACIONES Y
FUTURAS LÍNEAS DE
INVESTIGACIÓN**

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1. Limitaciones del estudio

El tamaño muestral de nuestro estudio podría generar dudas acerca de la representatividad de la población incluida. Sería preciso contrastar nuestros hallazgos en muestras más grandes y representativas, datos que podrían ser valorados en un futuro cercano con los datos de los pacientes incluidos en el RIETE, registro en el que participan de forma activa los investigadores y directores de este trabajo.

A pesar de que se intentó la realización de un emparejamiento exhaustivo de los casos con los controles incluyendo, edad, género y decenio de diagnóstico, es posible que se hayan encontrado muchos genes diferencialmente expresados que no tengan que ver con el desarrollo de la recidiva tromboembólica venosa. Considerando esto, se seleccionaron aquellos genes que por su función pudieran tener un efecto relacionado con la ETEV. Aun hallándose algunos genes y vías relacionados con la aparición de la recidiva de ETEV, no todos estarán patogénicamente relacionados.

8.2 Futuras líneas de investigación

Los marcadores inflamatorios están implicados, como lo hemos visto en el desarrollo de este trabajo, en la ETEV, sin embargo, aún no está completamente claro si el proceso inflamatorio es una causa o una consecuencia de la enfermedad tromboembólica, por lo que se pueden establecer líneas de estudio que permitan establecer evidencia de esta asociación. Así mismo, aunque existen estudios de asociación genética que han establecido posibles vínculos entre las variantes genéticas y la inflamación, se pueden estructurar estudios que permitan valorar el papel de los antecedentes genéticos y algunos procesos inflamatorios en la predisposición a ETEV

Basados en los resultados de nuestro estudio quedaría por determinar si la prevención secundaria prolongada con fármacos anticoagulantes (fundamentalmente, con dicumarínicos) podría evitar la aparición de recidiva en aquellos pacientes con ETEV cuyo perfil genotípico y de expresión molecular se muestre trombogénico, si bien correspondería a un estudio prospectivo tal investigación.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio corresponden exclusivamente a una población española. No existe en la literatura ninguna publicación que haya valorado nuestros hallazgos, por lo que además de confirmar nuestros hallazgos en una muestra de mayor potencia estadística, podrían valorarse otros factores relacionados con la población, factores de riesgo de la ETEV o formas de tratamiento que pudieran generar diferencias en el riesgo de recidiva de la ETEV.

En la actualidad a pesar del potencial que se ha encontrado en la implementación de pruebas diagnósticas de laboratorio relacionadas con la inflamación, se requieren estudios futuros con tamaños de muestra más grandes que permitan abordar las propiedades del proceso inflamatorio, su intensidad y duración y su relación en el riesgo de un episodio de ETEV y/o su recurrencia.

Ante los hallazgos de la probable relación entre la actividad inflamatoria de la COVID-19 y la ETEV, podría valorarse si la identificación de las diferentes citoquinas y sus interacciones con otros componentes de la cascada inflamatoria, así como la modulación de la respuesta inmune inflamatoria podría ser un enfoque para disminuir la incidencia y recurrencia de la terapia de la ETEV.

Dado el probable aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19 secundario a la ETEV, se podría valorar el efecto de los tratamientos estudiados para la COVID-19 (antiinflamatorios e inmunomoduladores) en el tratamiento de la ETEV no relacionada con la COVID-19.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Longo, DL, Kasper, DL, Jameson, JL, Fauci, AS, Hauser, SL, Loscalzo, J. Harrison. Principios de Medicina Interna. vol. 1. 18th ed. México: McGraw Hill; 2012.
- [2] Kasper Dennis, Fauci Anthony, Hauser Stephen, Longo Dan, Jameson Larry, Loscalzo Joseph. Harrison. Principios de Medicina Interna. vol. II. 19th ed. McGraw Hill; 2016.
- [3] C. Rozman Borstnar, F. Cardellacha López. Farreras Rozman Medicina Interna. 18th ed. Elsevier; 2016.
- [4] Reverter Calatayud J.C, Vicente García V. Enfermedades de la hemostasia. Farreras Rozman Med. Interna, vol. II. 18 edición, 2016, p. 1601–95.
- [5] Arteaga IMA. Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. Univ Médica 2013;54:338–52.
- [6] Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. Rev Esp Cardiol 2007;60:1217–9. <https://doi.org/10.1157/13113924>.
- [7] Chung I, Lip GYH. Virchow's triad revisited: blood constituents. Pathophysiol Haemost Thromb 2003;33:449–54. <https://doi.org/83844>.
- [8] Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107:19-16. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>.
- [9] Jezovnik MK, Fareed J, Poredos P. Patients With a History of Idiopathic Deep Venous Thrombosis Have Long-Term Increased Levels of Inflammatory Markers and Markers of Endothelial Damage. Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb 2017;23:124–31. <https://doi.org/10.1177/1076029616670259>.
- [10] Margetic S. Inflammation and haemostasis. Biochem Medica 2012;22:49–62.
- [11] De Caterina R, D'Ugo E, Libby P. Inflammation and thrombosis - testing the hypothesis with anti-inflammatory drug trials. Thromb Haemost 2016;116:1012–21. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0246>.

- [12] Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2018;6:142. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>.
- [13] Bernard J, Yi ES. Pulmonary thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution. *Hum Pathol* 2007;38:871–7. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.017>.
- [14] Saghadzadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol* 2015;28:655–65. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>.
- [15] Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004;2:619–22. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00689.x>.
- [16] Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol J Int Union Angiol* 2007;26:306–11.
- [17] Zapponi KCS, Mazetto BM, Bittar LF, Barnabé A, Santiago-Bassora FD, De Paula EV, et al. Increased adhesive properties of neutrophils and inflammatory markers in venous thromboembolism patients with residual vein occlusion and high D-dimer levels. *Thromb Res* 2014;133:736–42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.035>.
- [18] van Minkelen R, de Visser MCH, Houwing-Duistermaat JJ, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. Haplotypes of IL1B, IL1RN, IL1R1, and IL1R2 and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1486–91. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.140384>.
- [19] Halici B, Sarinc Ulasli S, Günay E, Nural S, Sen S, Akar O, et al. Assessment of inflammatory biomarkers and oxidative stress in pulmonary thromboembolism: follow-up results. *Inflammation* 2014;37:1186–90. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9844-y>.
- [20] Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1:127–40. <https://doi.org/10.1159/000216922>.
- [21] Varma MR, Varga AJ, Knipp BS, Sukheepod P, Upchurch GR, Kunkel SL, et al. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat. *J Vasc Surg* 2003;38:1090–8. <https://doi.org/10.1016/S0741>.

- [22] Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1777–83. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242859>.
- [23] Bakirci EM, Topcu S, Kalkan K, Tanboga IH, Borekci A, Sevimli S, et al. The role of the nonspecific inflammatory markers in determining the anatomic extent of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2015;21:181–5. <https://doi.org/10.1177/1076029613494469>.
- [24] González-Ordóñez AJ, Fernández-Carreira J-M, Fernández-Alvarez CR, Venta Obaya R, Macías-Robles MD, González-Franco A, et al. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated with venous thromboembolism. *Haematologica* 2003;88:1035–43.
- [25] Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Front Med* 2018;5:147. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>.
- [26] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1467–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.075>.
- [27] Henke PK. Plasmin and matrix metalloproteinase system in deep venous thrombosis resolution. *Vascular* 2007;15:366–71. <https://doi.org/10.2310/6670.2007.00050>.
- [28] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- [29] Guyton A.C, Hall J.E. *Tratado de fisiología médica*. 12th ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
- [30] Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clínica* 2008;131:2–9. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(08\)76442-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(08)76442-X).

- [31] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3–14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>.
- [32] Ahmad A, Sundquist K, Zöller B, Svensson PJ, Sundquist J, Memon AA. Association between TLR9 rs5743836 polymorphism and risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1491-3>.
- [33] Sierra Aisa C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz JC. Trombofilia y trombosis. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* 2016;12:1284–92. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.022>.
- [34] Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The Study of Men Born in 1913." *Arch Intern Med* 1997;157:1665–70.
- [35] Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127:1631–6. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1631>.
- [36] Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M, RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med* 2008;19:443–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.026>.
- [37] Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA, Adarraga D, Hirmerova J, Del Toro J, et al. A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. *Am J Med* 2015;128:90.e9-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.023>.
- [38] Calvo Romero JM. [Recurrence risk in venous thromboembolic disease after anticoagulation discontinuation]. *Med Clin (Barc)* 2013;140:310–3. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.06.023>.
- [39] Reiner MF, Stivala S, Limacher A, Bonetti NR, Méan M, Egloff M, et al. Omega-3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:47–56. <https://doi.org/10.1111/jth.13553>.

- [40] Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Seasonal variations in fatal pulmonary embolism. Several mechanisms contribute. *BMJ* 1995;310:129.
- [41] Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ* 1996;312:284–5.
- [42] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I4-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>.
- [43] Fernández Capitan MC. Extended anticoagulation in venous thromboembolism disease. In favour. *Rev Clin Esp* 2017;217:359–64. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.017>.
- [44] Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:366–70. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181c29e31>.
- [45] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006;91:1046–51.
- [46] White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998;128:737–40.
- [47] Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305–7.
- [48] Herrmann FH, Koesling M, Schröder W, Altman R, Jiménez Bonilla R, Lopaciuk S, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genet Epidemiol* 1997;14:403–11. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(1997\)14:4<403::AID-GEPI5>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(1997)14:4<403::AID-GEPI5>3.0.CO;2-3).
- [49] Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna* 2003;20:05–10.
- [50] Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978–81.
- [51] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I22-30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78>.

- [52] Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147:766–74.
- [53] 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. *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.
- [54] Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2017;154:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.04.002>.
- [55] Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534–47. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.008>.
- [56] Maestre Peiró A, González Gasch A, Monreal Bosch M. Actualización en la estratificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar agudo sintomático. *Rev Clínica Esp* 2017;217:342–50. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.018>.
- [57] Yoo HHB, Queluz THAT, El Dib R. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010019.pub2>.
- [58] Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Current Controversies in Pulmonary Embolism Imaging and Treatment of Subsegmental Thromboembolic Disease. *J Emerg Med* 2017;52:184–93. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.08.021>.
- [59] Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006>.
- [60] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010;149:824–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x>.

- [61] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357–61.
- [62] Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emami S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21:722–7. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x>.
- [63] Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245–8.
- [64] Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128–34.
- [65] Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728>.
- [66] Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369–90.
- [67] Vicente García V. Trombosis. *Farreras Rozman Med. Interna*, vol. II. 18th ed., Elsevier; 2016, p. 1711–9.
- [68] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729–36. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.729>.
- [69] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183–8.
- [70] 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. *Arch Intern Med* 2002;162:1182–9.
- [71] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with

- enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2003;14:341–6.
- [72] Aldington S, Pritchard A, Perrin K, James K, Wijesinghe M, Beasley R. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. *Intern Med J* 2008;38:133–5. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01597.x>.
- [73] Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg* 1957;45:209–36.
- [74] Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I—incidence and predisposing factors. *Br Med J* 1976;1:1178–81.
- [75] Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003;163:2771–4. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2771>.
- [76] Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001;357:1485–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04645-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04645-6).
- [77] van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008;168:21–6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.5>.
- [78] Owings JT, Gosselin R. Acquired antithrombin deficiency following severe traumatic injury: rationale for study of antithrombin supplementation. *Semin Thromb Hemost* 1997;23 Suppl 1:17–24.
- [79] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e23. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>.
- [80] Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002;53:142–64.
- [81] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical*

- Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793–800. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909093411103>.
- [82] Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:92–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.1.92>.
- [83] Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:380. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182994c43>.
- [84] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49–52.
- [85] Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187–96.
- [86] Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680–90.
- [87] Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Epistemonikos* n.d. /es/documents/5bd060e4a1dc5f43be0706ae6ad6783aa41e2f74 (accessed January 2, 2018).
- [88] Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154545.84124.AC>.
- [89] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
- [90] Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaider A, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous

- thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem* 2007;53:1235–43. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.085068>.
- [91] Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, LE Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH* 2011;9:1119–25. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04254.x>.
- [92] Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, Villalobos L, Luis J, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol* 2008;44:160–9. <https://doi.org/10.1157/13116604>.
- [93] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
- [94] Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199:S3-10. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>.
- [95] Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008;19:135–40. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007030308>.
- [96] Ocak G, Verduijn M, Vossen CY, Lijfering WM, Dekker FW, Rosendaal FR, et al. Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8:2428–35. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04048.x>.
- [97] Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi018>.
- [98] Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, deFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M, et al. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Vasc Med Lond Engl* 2014;19:33–41. <https://doi.org/10.1177/1358863X14520869>.

- [99] Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93–102. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>.
- [100] Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2012;125:709–16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.004>.
- [101] García Raso A, Ene G, Miranda C, Vidal R, Mata R, Llamas Sillero MP. [Association between venous thrombosis and dyslipidemia]. *Med Clin (Barc)* 2014;143:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.024>.
- [102] Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:695–701. <https://doi.org/10.1111/jth.13640>.
- [103] Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010;121:1896–903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460>.
- [104] Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2010;149:273–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08086.x>.
- [105] Mahmoodi Bakhtawar K., Cushman Mary, Anne Næss Inger, Allison Matthew A., Bos Willem Jan, Brækkan Sigrid K., et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism. *Circulation* 2017;135:7–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024507>.
- [106] Anand SS. Smoking: A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. *Circulation* 2017;135:17–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025024>.
- [107] Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424–6.
- [108] Kleber F-X, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with

- heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614–21. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.189>.
- [109] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524–8; quiz 1680. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x>.
- [110] García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V, Forner MJ. Enfermedad tromboembólica venosa y cirrosis hepática. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2008;100:259–62.
- [111] Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010;137:1145–9. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2177>.
- [112] Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med* 2005;63:129–36.
- [113] Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDs* 2008;22:771–8. <https://doi.org/10.1089/apc.2008.0010>.
- [114] Szlauer A, Mielimonka A, Głowacki R, Borowczyk K, Stachniuk J, Undas A. Protein N-linked homocysteine is associated with recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2015;136:911–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.002>.
- [115] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl* 2010;375:657–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2).
- [116] Koutroumpakis EI, Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:461–8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343886>.
- [117] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97–101.

- [118] Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J* 2015;13:14. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0044-2>.
- [119] Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16:435. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0435-y>.
- [120] Borjas-Howard JF, Leeuw K de, Rutgers A, Meijer K, Tichelaar VYIG. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Autoimmune Diseases: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 2019;45:141–9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1661387>.
- [121] Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:4865–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3875>.
- [122] Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:743–52. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.122>.
- [123] Kantar RS, Haddad AG, Tamim H, Jamali F, Taher AT. Venous thromboembolism and preoperative steroid use: analysis of the NSQIP database to evaluate risk in surgical patients. *Eur J Intern Med* 2015;26:528–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.06.005>.
- [124] Parkin L, Balkwill A, Sweetland S, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. Antidepressants, Depression, and Venous Thromboembolism Risk: Large Prospective Study of UK Women. *J Am Heart Assoc* 2017;6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005316>.
- [125] Rosa Salazar V, Valderrama O, Pilar S del, Contreras H, Encarnación M, García Pérez B, et al. Multidisciplinary Management of Paget-Schroetter Syndrome. A Case Series of Eight Patients. *Arch Bronconeumol Engl Ed* 2015;51:e41–3. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.05.026>.
- [126] Gil Martín AR, Carreras Aja M, Arrieta Ardieta I, Labayen Azparren I. Síndrome de Cockett o de May-Thurner o síndrome de compresión de la vena ilíaca. *Radiología* 2014;56:e5–8. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2011.12.011>.

- [127] Rojas Gutiérrez Andrés, Rosa Salazar Vladimir, Otálora Valderrama Sonia, García Méndez María del Mar, Hernández Contreras María Encarnación, García Pérez Bartolomé. *J Hematol Thromb* 2015;1:1–3.
- [128] Alonso-Fernández A, Suquia AG, de la Peña M, Casitas R, Pierola J, Barceló A, et al. OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE. *Chest* 2016;150:1291–301. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.011>.
- [129] Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601–2.
- [130] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018;16:231–41. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>.
- [131] López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>.
- [132] Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Mestre-Gómez B, Torres-Macho J. Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change. *Rev Clínica Esp Engl Ed* 2020;220:459–61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.05.007>.
- [133] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395:1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- [134] Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.
- [135] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [136] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- [137] Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated

- severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18:1743–6. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
- [138] Poissy Julien, Goutay Julien, Caplan Morgan, Parmentier Erika, Duburcq Thibault, Lassalle Fanny, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation* 2020;142:184–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
- [139] Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM195401282500404>.
- [140] Kahn SR, Joseph L, Abenhaim L, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost* 1999;81:353–7.
- [141] Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:206–12. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1398>.
- [142] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl* 1995;345:1326–30.
- [143] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet Lond Engl* 1997;350:1795–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3).
- [144] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153>.
- [145] Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010;363:266–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0907731>.
- [146] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.
- [147] Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in

- pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229–34. <https://doi.org/10.1160/TH07-05-0321>.
- [148] Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2131>.
- [149] Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197–200.
- [150] Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709–18. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>.
- [151] Perrier A, Roy P-M, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier A-L, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.09.041>.
- [152] Stein PD, Willis PW, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47:218–23.
- [153] Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807–9, A10.
- [154] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
- [155] Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based

- Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e351S-e418S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2299>.
- [156] Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med* 2004;117:676–84. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.021>.
- [157] Schutgens REG, Haas FJLM, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:653–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05515.x>.
- [158] Aguilar C, del Villar V. Diagnostic performance of D-dimer is lower in elderly outpatients with suspected deep venous thrombosis. *Br J Haematol* 2005;130:803–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05686.x>.
- [159] Soto, M. Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. SEMI; 2009.
- [160] Nieto Rodríguez JA, Ramírez Luna JC. Anticoagulant therapy duration. In favour of short-term courses. *Rev Clin Esp* 2017;217:365–9. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.012>.
- [161] Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007;35:1937–41. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000277044.25556.93>.
- [162] Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, Priest DL, Knighton RA, Brown JW, et al. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 1990;175:639–44. <https://doi.org/10.1148/radiology.175.3.2188293>.
- [163] Lensing AW, Doris CI, McGrath FP, Cogo A, Sabine MJ, Ginsberg J, et al. A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:765–8.
- [164] O’Loughlen S, Hall GJ, Zeiadin N, Milne L, Mussari B. Adventitial Cystic Disease of the Common Femoral Vein-A Rare Mimic of Deep Venous Thrombosis: A Case Report. *Ann Intern Med* 2016. <https://doi.org/10.7326/L15-0532>.

- [165] Ordi J, Salmerón L, Acosta F, Camacho I, Marín N, investigators of the ESPOT-TVP study. [Study of prognostic factors and prevalence of post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2016;146:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.030>.
- [166] Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:299–304. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.09.010>.
- [167] Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992;67:8–12.
- [168] Moody AR, Pollock JG, O'Connor AR, Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 1998;209:349–55. <https://doi.org/10.1148/radiology.209.2.9807558>.
- [169] Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89–98.
- [170] Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455–60. <https://doi.org/10.1148/radiol.2272011139>.
- [171] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052367>.
- [172] Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009;50:1987–92. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.061606>.
- [173] PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.

- [174] Sostman HD, Jablonski KA, Woodard PK, Stein PD, Naidich DP, Chenevert TL, et al. Factors in the technical quality of gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism in PIOPED III. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:303–12. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9820-7>.
- [175] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–69, 3069a–3069k. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- [176] Sanjuán P, Rodríguez-Núñez N, Rábade C, Lama A, Ferreiro L, González-Barcala FJ, et al. Probability scores and diagnostic algorithms in pulmonary embolism: are they followed in clinical practice? *Arch Bronconeumol* 2014;50:172–8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.11.008>.
- [177] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
- [178] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-862OC>.
- [179] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>.
- [180] Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033–73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.

- [181] Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157–64.
- [182] Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost JTH* 2011;9:1500–7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x>.
- [183] Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1941–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.072>.
- [184] Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation* 1994;89:1449–68.
- [185] Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandalà M, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006;130:1808–16. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1808>.
- [186] Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Hoffman LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146:211–22.
- [187] Rosovsky R, Merli G. Anticoagulation in Pulmonary Embolism: Update in the Age of Direct Oral Anticoagulants. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:141–51. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.003>.
- [188] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>.
- [189] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-e43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>.
- [190] Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>.

- [191] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>.
- [192] Winter M-P, Schernthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:1531–40. <https://doi.org/10.1111/jth.13741>.
- [193] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S–e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>.
- [194] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809329>.
- [195] Expósito MC. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. *Av En Diabetol* n.d.:17–20. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)61004-6](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)61004-6).
- [196] Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994;154:282–8.
- [197] Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:57–65. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5578-5>.
- [198] Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD002783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002783.pub4>.
- [199] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788–830. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f>.
- [200] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC

- (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834>.
- [201] Zektser M, Bartal C, Zeller L, Nevzorov R, Jotkowitz A, Stavi V, et al. Effectiveness of Inferior Vena Cava Filters without Anticoagulation Therapy for Prophylaxis of Recurrent Pulmonary Embolism. *Rambam Maimonides Med J* 2016;7. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10246>.
- [202] Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:353–66. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1188-4>.
- [203] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409–15. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380701>.
- [204] Mellado M, Pijoan JI, Jiménez D, Muriel A, Aujesky D, Bertolotti L, et al. Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2440–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.039>.
- [205] Ghazvinian R, Gottsäter A, Elf JL. Efficacy and safety of outpatient treatment with direct oral anticoagulation in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1607-9>.
- [206] Roy P-M, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;155:92–100. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.001>.
- [207] Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–52.
- [208] Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26–31. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>.

- [209] Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, Tiberio G, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost JTH* 2005;3:703–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01167.x>.
- [210] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673–84.
- [211] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91–9.
- [212] Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.04.017>.
- [213] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
- [214] Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031>.
- [215] Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang I-K. [Heparin-induced thrombocytopenia]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1071–82.
- [216] Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost JTH* 2006;4:759–65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>.
- [217] Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1415–23. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2002\)126<1415:PCMALT>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2002)126<1415:PCMALT>2.0.CO;2).
- [218] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on

- Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-337S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.311S.
- [219] Wik HS, Ghanima W, Sandset PM, Kahn SR. Scoring Systems for Postthrombotic Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:500–4. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599142>.
- [220] Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter MP, Schubert U, Voswinckel R, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:810–9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302991>.
- [221] Baglin T. What happens after venous thromboembolism? *J Thromb Haemost JTH* 2009;7 Suppl 1:287–90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03409.x>.
- [222] Andraska EA, Luke CE, Elflin MA, Henke SP, Madapoosi SS, Metz AK, et al. Pre-Clinical Model to Study Recurrent Venous Thrombosis in the Inferior Vena Cava. *Thromb Haemost* 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1645855>.
- [223] Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2011;53:500–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.050>.
- [224] Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698–707.
- [225] Bittar LF, Silva LQ da, Orsi FL de A, Zapponi KCS, Mazetto B de M, Paula EV de, et al. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe post-thrombotic syndrome. *PloS One* 2020;15:e0227150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227150>.
- [226] Tick LW, Doggen CJM, Rosendaal FR, Faber WR, Bousema MT, Mackaay AJC, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8:2685–92. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04065.x>.
- [227] Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a

- recommendation for standardization. *J Thromb Haemost JTH* 2009;7:879–83. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x>.
- [228] Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248–52. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>.
- [229] Lattimer CR, Kalodiki E, Azzam M, Geroulakos G. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014;2:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.06.003>.
- [230] Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, MacKinnon B, Magier D, Hirsh J. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2000;160:669–72.
- [231] Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost JTH* 2006;4:907–8. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01824.x>.
- [232] Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl* 1997;349:759–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)12215-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)12215-7).
- [233] Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2014;383:880–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61902-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61902-9).
- [234] Farrell JJ, Sutter C, Tavri S, Patel I. Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:623–31. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.22>.
- [235] Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost JTH* 2005;3:2671–6. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01648.x>.

- [236] Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508–18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309>.
- [237] Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565>.
- [238] Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2013;22:258–64. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003513>.
- [239] Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2015;24:263–71. <https://doi.org/10.1183/16000617.00000815>.
- [240] Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>.
- [241] Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>.
- [242] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761–8.
- [243] Garcia DA. Review: D-dimer concentrations predict risk of recurrent VTE after anticoagulant therapy is stopped. *Evid Based Med* 2009;14:59. <https://doi.org/10.1136/ebm.14.2.59>.
- [244] Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:451–9. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S83718>.
- [245] Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19–25.

- [246] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054444>.
- [247] Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769–74.
- [248] Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031–7.
- [249] Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813. <https://doi.org/10.1136/bmj.d813>.
- [250] McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2006;368:371–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69110-1).
- [251] Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678–83. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1678>.
- [252] Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779–87, 787.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.026>.
- [253] Barnes DM, Wakefield TW, Rectenwald JE. Novel Biomarkers Associated with Deep Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Biomark Insights* 2008;3:93–100.
- [254] Coleman DM, Wakefield TW. Biomarkers for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6:253–7. <https://doi.org/10.1517/17530059.2012.692674>.
- [255] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014;124:196–203. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-548065>.

- [256] Kurklinsky AK, Kalsi H, Wysokinski WE, Mauck KF, Bhagra A, Havyer RD, et al. Fibrin d-dimer concentration, deep vein thrombosis symptom duration, and venous thrombus volume. *Angiology* 2011;62:253–6. <https://doi.org/10.1177/0003319710382416>.
- [257] Kearon C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:27–34. <https://doi.org/10.7326/M14-1275>.
- [258] Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;94:969–74. <https://doi.org/10.1160/TH05-02-0095>.
- [259] Bjøri E, Johnsen HS, Hansen J-B, Braekkan SK. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. *J Thromb Haemost JTH* 2017. <https://doi.org/10.1111/jth.13648>.
- [260] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214>.
- [261] Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost JTH* 2012;10:1019–25. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>.
- [262] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2008;179:417–26. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080493>.
- [263] Páramo Fernández José A., REverter Calatayud Joan Carles. Manual práctico de escalas y algoritmos en hemostasia y trombosis. Grupo acción Médica; 2013.
- [264] Jilma B, Kovar FM, Hron G, Endler G, Marsik CL, Eichinger S, et al. Homozygosity in the single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-

- selectin gene associated with recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006;166:1655–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1655>.
- [265] Rao RM, Clarke JL, Ortlepp S, Robinson MK, Landis RC, Haskard DO. The S128R polymorphism of E-selectin mediates neuraminidase-resistant tethering of myeloid cells under shear flow. *Eur J Immunol* 2002;32:251–60. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200201\)32:1<251::AID-IMMU251>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200201)32:1<251::AID-IMMU251>3.0.CO;2-0).
- [266] Cochery-Nouvellon E, Vitry F, Cornillet-Lefebvre P, Hezard N, Gillot L, Nguyen P. Interleukin-10 promoter polymorphism and venous thrombosis: a case-control study. *Thromb Haemost* 2006;96:24–8. <https://doi.org/10.1160/TH06-01-0027>.
- [267] Kooiman J, den Exter PL, Kilicsoy I, Cannegieter SC, Eikenboom J, Huisman MV, et al. Association between micro particle-tissue factor activity, factor VIII activity and recurrent VTE in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:323–30. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1180-z>.
- [268] Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtierio P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004;124:504–10.
- [269] Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5–9.
- [270] Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457–62. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430702>.
- [271] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352–61. <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2352>.
- [272] Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJM, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299:1306–14. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1306>.

- [273] Zee RYL, Bubes V, Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2009;402:189–92.
- [274] van Hylckama Vlieg A, Flinterman LE, Bare LA, Cannegieter SC, Reitsma PH, Arellano AR, et al. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:806–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000682>.
- [275] Tan M, Mos ICM, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol* 2011;153:168–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08578.x>.
- [276] Del Río Solá ML, González Fajardo JA, Vaquero Puerta C. [Identifying clinical risk factors in recurrent idiopathic deep venous thrombosis]. *Med Clin (Barc)* 2016;146:254–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.10.031>.
- [277] Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008;112:511–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131656>.
- [278] Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Le Gal G, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2014;111:172–9. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0336>.
- [279] Douketis J, Kearon C, Bates S, Duku E, Ginsberg J. Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism. *JAMA J Am Med Assoc* 1998;279:458–62. <https://doi.org/10.1001/jama.279.6.458>.
- [280] Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118:4992–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-357343>.
- [281] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous

- thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035422>.
- [282] Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
- [283] Potaczek DP, Jankowska EA, Wypasek E, Undas A. Iron deficiency: a novel risk factor of recurrence in patients after unprovoked venous thromboembolism. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:159–65. <https://doi.org/10.20452/pamw.3311>.
- [284] Rectenwald JE, Myers DD, Hawley AE, Longo C, Henke PK, Guire KE, et al. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost* 2005;94:1312–7. <https://doi.org/10.1160/TH05-06-0426>.
- [285] Memon AA, Sundquist J, Zöller B, Wang X, Dahlbäck B, Svensson PJ, et al. Apolipoprotein M and the risk of unprovoked recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133:322–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.006>.
- [286] Planquette B, Ferré A, Peron J, Vial-Dupuy A, Pastre J, Mourin G, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. *Thromb Res* 2016;148:70–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.10.030>.
- [287] Bouman AC, McPherson H, Cheung YW, Ten Wolde M, Ten Cate H, Ariëns R a. S, et al. Clot structure and fibrinolytic potential in patients with post thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2016;137:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.013>.
- [288] Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, et al. [Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters]. *An Med Interna Madr Spain* 1984 2006;23:105–10.
- [289] van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, van Deventer SJ, Reitsma PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000;83:536–9.

- [290] Metz AK, Diaz JA, Obi AT, Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Venous Thrombosis and Post-Thrombotic Syndrome: From Novel Biomarkers to Biology. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2018;14:173–81. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-3-173>.
- [291] Sundquist K, Sundquist J, Svensson PJ, Zöller B, Memon AA. Role of family history of venous thromboembolism and thrombophilia as predictors of recurrence: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost JTH* 2015;13:2180–6. <https://doi.org/10.1111/jth.13154>.
- [292] Ahmad A, Sundquist K, Palmér K, Svensson PJ, Sundquist J, Memon AA. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:216–26. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1762-7>.
- [293] Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Uum SHM, van der Ven-Jongekrijg J, van der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002;35:701–6. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.121746>.
- [294] Xu D, Xu R, He L, Xu T, Zhang Z, Han D, et al. Comparison of Pathogenic Mechanisms Underlying Single and Recurrent Venous Thromboembolism Based on Gene Expression Profiling. *Ann Vasc Surg* 2016;36:252–9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.05.088>.
- [295] Winckers K, Ten Cate-Hoek AJ, Beekers KCM, Erkens P, Hamulyák K, Ten Cate H, et al. Impaired tissue factor pathway inhibitor function is associated with recurrent venous thromboembolism in patients with first unprovoked deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost JTH* 2012;10:2208–11. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04884.x>.
- [296] Wakefield TW, Greenfield LJ, Rolfe MW, DeLucia A, Strieter RM, Abrams GD, et al. Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1993;69:164–72.
- [297] Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res* 2015;136:298–307. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.030>.

- [298] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032959>.
- [299] Kyrle DPA. Risk assessment for recurrent venous thrombosis 2010;376:8.
- [300] de Haan HG, van Hylckama Vlieg A, van der Gaag KJ, de Knijff P, Rosendaal FR. Male-specific risk of first and recurrent venous thrombosis: a phylogenetic analysis of the Y chromosome. *J Thromb Haemost JTH* 2016;14:1971–7. <https://doi.org/10.1111/jth.13437>.
- [301] Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407–14.
- [302] Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral* 2002;39:63–71.
- [303] Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O’Shea JJ. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:361–8.
- [304] Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier M-C. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011;43:503–11. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.577093>.
- [305] Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25:415–21. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.017>.
- [306] Vignali DAA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol* 2012;13:722–8. <https://doi.org/10.1038/ni.2366>.
- [307] Garnier P, Mummery R, Forster MJ, Mulloy B, Gibbs RV, Rider CC. The localisation of the heparin binding sites of human and murine interleukin-12 within the carboxyterminal domain of the P40 subunit. *Cytokine* 2018;110:159–68. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.014>.
- [308] Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, Ma W, Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:40–52. <https://doi.org/10.2174/187152809787582507>.
- [309] Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537–45. <https://doi.org/10.1172/JCI36389>.

- [310] Hirano SA, Mason AR, Warthan MM, Pariser RJ. Mondor disease in a patient with psoriasis treated with an anti-interleukin 12/interleukin 23 investigational drug. *Arch Dermatol* 2010;146:1049–50. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.232>.
- [311] Schönfelder T, Brandt M, Kossmann S, Knopp T, Münzel T, Walter U, et al. Lack of T-bet reduces monocytic interleukin-12 formation and accelerates thrombus resolution in deep vein thrombosis. *Sci Rep* 2018;8:3013. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21273-5>.
- [312] Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, Obst J, Kälin RE, Lopategui-cabezas I, et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med N Y* 2012;18:1812–9. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2965>.
- [313] Shtrichman R, Samuel CE. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:251–9. [https://doi.org/10.1016/s1369-5274\(00\)00199-5](https://doi.org/10.1016/s1369-5274(00)00199-5).
- [314] Becker C, Dornhoff H, Neufert C, Fantini MC, Wirtz S, Huebner S, et al. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol Baltim Md 1950* 2006;177:2760–4. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.2760>.
- [315] Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV, Fleming MPP, Rust N, Singh B, Mortensen NJ, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2011;208:1127–33. <https://doi.org/10.1084/jem.20101712>.
- [316] Airolidi I, Di Carlo E, Cocco C, Sorrentino C, Fais F, Cilli M, et al. Lack of Il12rb2 signaling predisposes to spontaneous autoimmunity and malignancy. *Blood* 2005;106:3846–53. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2034>.
- [317] Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:155–68. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(01\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(01)00032-6).
- [318] Rook AH, Wood GS, Yoo EK, Elenitsas R, Kao DMF, Sherman ML, et al. Interleukin-12 Therapy of Cutaneous T-Cell Lymphoma Induces Lesion Regression and Cytotoxic T-Cell Responses. *Blood* 1999;94:902–8. https://doi.org/10.1182/blood.V94.3.902.415k23_902_908.

- [319] Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology* 2012;135:112–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x>.
- [320] Liu C, Zhang Y, Zhan J, Zhao Y, Wan Q, Peng H, et al. Interleukin-23A is associated with tumor growth in Helicobacter-pylori-related human gastric cancer. *Cancer Cell Int* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/s12935-014-0104-x>.
- [321] Becher B, Durell BG, Noelle RJ. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J Clin Invest* 2002;110:493–7. <https://doi.org/10.1172/JCI15751>.
- [322] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet Lond Engl* 2008;371:1675–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60726-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60726-6).
- [323] Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201–6. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0397-0>.
- [324] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951–7. <https://doi.org/10.1084/jem.20030896>.
- [325] Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006;442:461–5. <https://doi.org/10.1038/nature04808>.

X - ANEXOS

Anexo 1: Informe del comité ético de investigación clínica**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud, junto con los miembros de dicho Comité en reunión celebrada el 23 de julio de 2014:

Dr. J. Antonio Álvarez Gómez, Dr. en Medicina y Jefe del Serv. Anestesia. Presidente.
Dr. Miguel Pérez Guillermo García, Dr. en Medicina, Jefe del Serv. De Anatomía Patológica. Vicepresidente.

D^a M^a Carmen Mira Sirvent, Lda. en Farmacia y Jefa del Serv. Farmacia.

D^a M^a Dolores Meroño Rivera, Diplomada Enf. y Coord. Docencia y Calidad Enf.

D. José M. Bueno Ortiz, Facultativo Centro de Salud de Fuente Álamo.

Dr. Arturo J. Brugger Auban, Catedrático de Farmacología Clínica, especialista en Farmacología Clínica.

Dr. Francisco Javier Gil Sánchez, Dr. en Medicina y Facultativo adscrito al S^o MIV.

D. Diego Garcerán Gacia. Licenciado en Derecho.

D^a Ruth Lilliana Manrique Medina, Lda. en Medicina y Cirugía, Técnico de Salud Gerencia de A. Primaria de Cartagena.

D. Francisco Sánchez Rodríguez, Ldo. en Farmacia, adscrito a la GAP Área II.

D. Juan Carlos Gil Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía.

Dr. Blas García Rojo, Doctor en medicina Adjunto Serv. de Anestesiología.

D. José M. Allegue Gallego; Ldo. Medicina, especialista en Medicina Intensiva.

D. Antonio Santacruz Siminiani, Ldo. Medicina, especialista en Neumología

D^a Laly Gómez Sannicolás, Aux. Administrativa y Secretaria del CEIC.

CERTIFICA:

Que este comité ha evaluado la propuesta del Promotor, **para que se realice el ensayo clínico:**

CÓDIGO: ReBemol **Promotor:** D. Javier Trujillo Santos **EudraCT:** pdte. tramite

TÍTULO: Influencia del tratamiento con bempiparina en pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores sobre diferentes perfiles bioquímicos (inflamatorios, endoteliales y de hemostasia) y clínicos, y su influencia, junto a diversas características moleculares, en el desarrollo del trombo residual, de la recidiva tromboembólica venosa, la calidad de vida y el síndrome postrombótico: **Estudio ReBemol.**

Considera que:

1. Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
2. La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.



Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

E.C. 2014-15 ReBemol.doc

1 de 2



3. Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este comité, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

D. Antonio Javier Trujillo Santos, Adjunto al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía.

Lo que firmo en Cartagena, 01 de agosto de 2014



Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

