



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: AARON MENDEZ OSORIO
PROFESOR GUIA: TM DR. IVAN PALOMO G.**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

AGRADECIMIENTOS

En el presente párrafo quiero agradecer a cada uno de aquellas personas que directa o indirectamente apoyaron en la finalización y aprobación de la presente memoria.

Quiero Agradecer a mi profesor guía Dr. Iván Palomo por su apoyo y tutelaje, a don Diego Alexis Mendez Gutiérrez por todos aquellos consejos y correcciones durante todo el desarrollo de la memoria. A los profesores que conformaron el comité evaluador en la defensa la presente memoria. A todos los profesores presentes durante el periodo 2016 hasta 2022 por su vocación y enseñanzas en la carrera de Tecnología Médica.

Especial agradecimiento a mi familia, mi padre, madre y hermano por el apoyo incondicional durante estos años. A mis amigos quienes también me apoyaron y compartimos juntos en especial a Javier Malpica, Claudio Martínez, Sebastián Jara, Escarlet Cerda, Janett Figueroa, Matías Troncoso y Benjamín Espinoza.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pag
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	9
METODOLOGIA DE BUSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	10
MARCO TEORICO	
1. GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS	11
1.1 Sistema de la coagulación	11
1.2 Generación de la trombosis	13
1.2.1 Alteración del endotelio	14
1.2.2 Alteración de componentes del sistema de la coagulación	16
1.2.3 Alteración de células sanguíneas	16
1.2.4 Alteración del flujo sanguíneo	18
1.3 Trombosis venosa	18
1.4 Trombosis arterial	19
2. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	20
2.1 Edad	20
2.1.1 Recién nacidos	20
2.1.2 Avanzada edad	22
2.2 Mutaciones genéticas	24
2.2.1 Factor V Leiden	24
2.2.2 Mutación del gen de la protrombina	25
2.2.3 Deficiencia de antitrombina III	26
2.2.4 Defectos en la proteína C y S	27
2.2.5 Síndrome antifosfolípidos	29
2.2.6 Hiperhomocisteinemia	31
2.2.7 Lipoproteína(a)	33
2.3 Sexo/Mujeres	35

2.4 Diabetes	37
2.5 Cáncer	40
3. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	41
3.1 Cigarrillo y aire contaminado	41
3.2 Sedentarismo e inmovilidad	44
3.3 Drogas y fármacos	45
3.3.1 Concentrado de factores coagulantes	45
3.3.2 Cortisona y ACTH	46
3.3.3 Anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal	46
3.3.4 Gonadotrofinas para embarazo asistido	46
3.3.5 Fármacos antifibrinolíticos	47
3.3.6 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	47
3.3.7 Fármacos antipsicóticos	48
3.3.8 Testosterona y otros anabólicos	48
3.3.9 Bebidas energéticas, cocaína, guaraná y alcaloides de la efedra	49
3.3.10 Tamoxifeno y componentes similares	49
3.3.11 Eritropoyetina y drogas relacionados	50
3.3.12 Inmunoglobulinas	50
3.3.13 Desmopresina	51
3.3.14 Agentes quimioterapéuticos	51
3.3.15 Preparaciones de hierbas	52
3.3.16 Heparina	52
3.3.17 Compuestos anti-VEGF	52
3.3.18 Inmunomoduladores e inmunosupresores	53
3.3.19 Sildenafil y componentes similares	53
3.3.20 Marihuana y Hashish	54
3.3.21 SÍrulumus y componentes similares	54
3.4 Alcohol y cirrosis	55
3.5 Infecciones	56
CONCLUSIONES	58
REFERENCIAS	59

INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Moléculas producidas y secretadas por el endotelio	14
Tabla 2. Resumen de valores de componentes hemostáticos en recién nacidos	21
Tabla 3. Resumen de alteraciones cualitativas de componentes coagulantes en adultos mayores	23
Tabla 4. Criterios de diagnóstico clínico y de laboratorio para síndrome antifosfolípidos	30
Tabla 5. Causas relacionadas al desarrollo de hiperhomocisteinemia	32
Tabla 6. Efectos provocados por altos niveles de lipoproteína(a) en el organismo	34
Tabla 7. Riesgo relativo de diagnóstico de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados por cáncer	40
Tabla 8. Efectos del humo del cigarrillo sobre el organismo	42
Tabla 9. Patologías prevenidas por la actividad física relacionadas a enfermedades cardiovasculares junto a sus posibles mecanismos	44

INDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Resumen de la cascada de la coagulación	12
Figura 2. Componentes de generación de trombosis	13
Figura 3. Síntesis de homocisteína	31
Figura 4. Resumen mecanismos de la diabetes sobre la generación de trombosis	39

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de enfermedades que tienen un gran impacto a nivel global, siendo una de las tres primeras causas de muerte alrededor del mundo. La trombosis pertenece a este grupo, y las causas que disparan esta enfermedad son multifactoriales, sin embargo, los factores de riesgo asociados a la producción de eventos tromboticos irrumpen y alteran los principales componentes encargados de la hemostasis sanguínea. La trombosis se puede clasificar dependiendo a que sistema afecte (arterial o venoso) y a que órgano o región vascular ocurre la oclusión. Aunque aterosclerosis comúnmente funciona de una forma diferente a la trombosis, existe una relación entre ambos donde aterosclerosis puede disparar el origen de una trombosis. Los diferentes factores de riesgo que se han registrado en la producción de una oclusión vascular pueden clasificarse de muchas formas, del cual observar si estos factores de riesgo son inevitables o evitables es particularmente interesante. Los factores de riesgos no modificables se definen como condiciones inherentes al organismo ya sea por genética o ligados al envejecimiento que no pueden ser evitados o reemplazados, pero su impacto podría ser minimizado resultando en una mejora de vida al reducir la ocurrencia de eventos tromboticos del cual encontraremos condiciones como: la edad, trombofilias, cáncer, diabetes, embarazo, menopausia, entre otros. Los factores de riesgo modificables por otra parte son condiciones ligados más bien a cultura, comportamiento, consumibles y otros factores externos que si pueden ser reemplazados o evitados completamente como seria el sedentarismo, el cigarrillo, ciertos fármacos y consumibles. Cabe recalcar que estos factores de riesgo pueden potenciarse entre si por lo que es de vital importancia el conocer su relevancia y funcionamiento sobre el organismo.

Palabras clave: Trombosis arterial, Trombosis venosa, Factores de riesgo, Enfermedades Cardiovasculares, Mecanismos de la trombosis, Triada de Virchow.

INTRODUCCIÓN

Con el avance en la tecnología, acceso a la salud, mejores condiciones de vida y por consecuencia una extensión en la esperanza de vida desarrolladas durante el siglo 20 y 21 se ha presenciado como las causas de morbilidad y mortalidad de la población ha cambiado de las enfermedades infecciosas a enfermedades crónicas o no infecciosas (1). Uno de los grupos de enfermedades más relevantes a nivel global son las enfermedades cardiovasculares, según la OMS es la principal causa de muerte a nivel mundial en donde se calcula que el 31% de todas las causas de muertes en el mundo fueron atribuidas a este en el 2015 y el 75% de ellas se produjeron en países de ingresos bajos y medios. Según datos del reporte de indicadores básicos de salud en Chile del año 2017, las defunciones ligadas al grupo de enfermedades del sistema circulatorio componen el primer puesto con un porcentaje de 26,87%. Dentro de este grupo existen subgrupos más específicos del cual destaca la enfermedad isquémica del corazón y las enfermedades cerebrovasculares que registran la mayor cantidad de defunciones. El grupo de enfermedades del sistema circulatorio o cardiovasculares compone múltiples patologías como pueden ser las cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares, cardiopatías congénitas, trombosis venosa profunda entre otros. Aunque las patologías más comunes de este grupo que terminan en defunciones son el infarto al miocardio y los accidentes cerebrovasculares (la mayoría de ellos origen aterosclerótico), el tercer lugar corresponde a la trombosis venosa profunda junto al tromboembolismo pulmonar (conocido en conjunto como tromboembolismo venoso) (2, 3). Los eventos trombóticos son bastante comunes y dependiendo a que sistema afecte (arterial o venoso), ubicación anatómica y órgano afectado se le podrá clasificar de una forma u otra como pueden ser las trombosis de venas renales, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa portal etc. Los factores de riesgo asociados a la generación de trombosis también pueden ser clasificados de diferentes formas, el cual diferenciar si la exposición de estos factores es evitable (adquiridos, ambientales) o inevitables (genéticos, vejez) serán observados en esta revisión. Debida relevancia en la mortalidad y su recurrencia en la actualidad generan que el conocer los factores de riesgo ligados a estos eventos trombóticos, su funcionamiento, las interacciones con el sistema circulatorio y su impacto en el riesgo de sufrir este cuadro la razón de ser de la siguiente revisión bibliográfica actualizada.

OBJETIVOS

1. **Objetivo general:** Compilar información actualizada de los factores de riesgos relevantes en el desarrollo de eventos trombóticos.

2. **Objetivos específicos:**
 - 2.1. Identificar los factores de riesgo de trombosis más relevantes, su clasificación y mecanismos involucrados
 - 2.2. describir el efecto fisiológico de los factores de riesgos de trombosis sobre la homeostasis vascular.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La búsqueda de información referente a temas relacionados a “factores de riesgo” y “trombosis” se realizó exclusivamente utilizando la base de datos Pubmed. Los criterios de para seleccionar y utilizar las posibles investigaciones publicadas en esta base de datos fueron los siguientes:

- Los estudios y publicaciones deben de contener datos útiles de epidemiología, relevancia, mecanismos involucrados y/o clasificaciones clínicas sobre un factor de riesgo asociado en desarrollar alguna de las manifestaciones de la trombosis.
- Las publicaciones seleccionadas referente a los factores de riesgos corresponden a estudios publicadas como mínimo desde el 2010 o posterior para asegurar que la información sea la más actualizada.
- Ciertas publicaciones anteriores al 2010 fueron utilizadas para explicar mecanismos generales bien establecidos (cascada de la coagulación).
- Se utilizo en primera instancia revisiones bibliográficas con un tema similar para reconocimiento de los factores relacionados a trombosis, posteriormente se indagó en publicaciones más especializadas correspondiente para cada factor de riesgo en específico.

Este documento busca organizar la información dividiendo los principales temas en 4 secciones, generalidades de la trombosis, factores de riesgos no modificables, factores de riesgo modificables y tratamientos disponibles para la trombosis. Cada sección contiene a su vez los factores correspondientes a su clasificación y posee una descripción general, mecanismo, relevancia, epidemiología y sistema comprometido (arterial, venoso y órganos).

MARCO TEÓRICO

1. GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS

1.1. Sistema de la coagulación

El sistema de la coagulación comprende múltiples componentes que trabajan en conjunto para prevenir pérdida de contenido sanguíneo ante una disrupción del endotelio vascular. En respuesta a una ruptura de la pared vascular las células endoteliales cercanas se activan generando una translocación de la molécula de adhesión llamada P-selectina desde su almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade hacia la membrana citoplasmática (4). Las plaquetas en circulación se encuentran con el ambiente trombogénico de la matriz endotelial. La activación de estas plaquetas moviliza también P-selectina de los gránulos α a la superficie plaquetaria que actuara como ligando para neutrófilos y monocitos, movilizando aún más plaquetas y leucocitos a las células endoteliales (4). La unión de p-selectina a los monocitos promueve la expresión de factor tisular y promueve la formación de fibrina (5). Otra proteína proveniente de los gránulos α y los cuerpos de Weibel-Palade es el factor Von Willebrand (vWF) que se unirá a los receptores $Ib\alpha$ plaquetario como puente a tejido conectivo subendotelial, además de unirse a los receptores $Iib/IIIa$ para hacer de puente en la agregación plaquetaria y plaquetas con colágeno (4, 5). Simultáneamente, el factor tisular (TF) genera un complejo con el factor VII activándolo (VIIa). El complejo TF-VIIa a su vez activa los factores IX y X (IXa y Xa respectivamente). Xa activara al factor V (Va) y este a su vez hará de cofactor junto a iones de calcio para que el factor Xa genere la conversión de protrombina (llamada también factor II) a trombina (factor IIa)(4). Esta pequeña cantidad de trombina generada produce la amplificación de este sistema al estimular aún más las plaquetas, el factor V y factor XI activado que terminará activando al factor IX. Mientras tanto en plasma el factor VIII viaja en complejo con factor von Willebrand, sin embargo, la liberación de trombina genera el desprendimiento del factor VIII activándose, lo que posteriormente termina en la unión de factor VIIIa con factor IXa que activa adicionalmente más factor X generando un ciclo (4). La generación aumentada de factor Xa junto a factor Va y los iones de calcio plasmáticos genera el complejo protrombinasa dando a lugar la producción en cantidades industriales de

trombina necesaria para la conversión de fibrinógeno a fibrina y activando el factor XIII (estabilizador de fibrina) consolidando así la formación del trombo (4, 5).

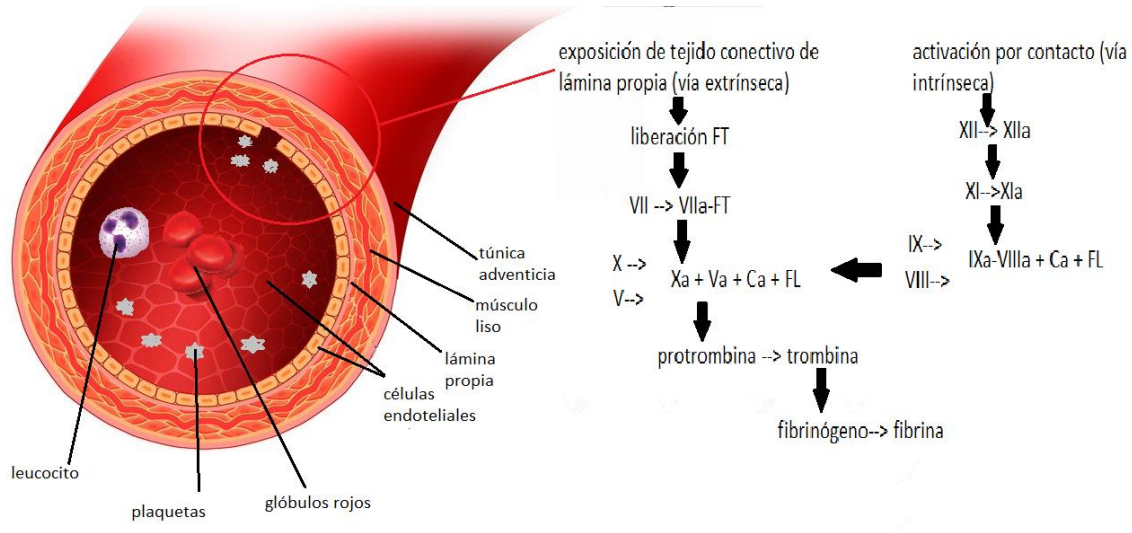


Figura 1: Resumen de la cascada de la coagulación, ante la disrupción endotelial el tejido conectivo expuesto de la lámina propia estimula un ambiente protrombótico iniciando la cascada de la coagulación. Figura de Creación propia.

Este sistema en condiciones normales previene eventos hemorrágicos, sin embargo, condiciones patológicas heredadas o adquiridas por la exposición a ciertos factores de riesgo pueden desencadenar eventos trombóticos perjudiciales.

1.2. Mecanismo de la trombosis

Los mecanismos que terminan en la generación de trombos a nivel vascular son multifactoriales y componentes como las plaquetas, células endoteliales y proteínas de la coagulación circulantes son cruciales para mediar la hemostasis y trombosis (6).

La triada de Virchow primera vez descrita en 1856 implica 3 principales factores que contribuyen a la formación de la trombosis: estasis sanguínea, daño endotelial e hipercoagulabilidad (7). Esta triada explica eficientemente los mecanismos inherentes a la generación de trombos, sin embargo, usando como base este sistema se puede derivar una forma alternativa de ver los mecanismos que generan la trombosis cuyos componentes e explicaran a continuación.

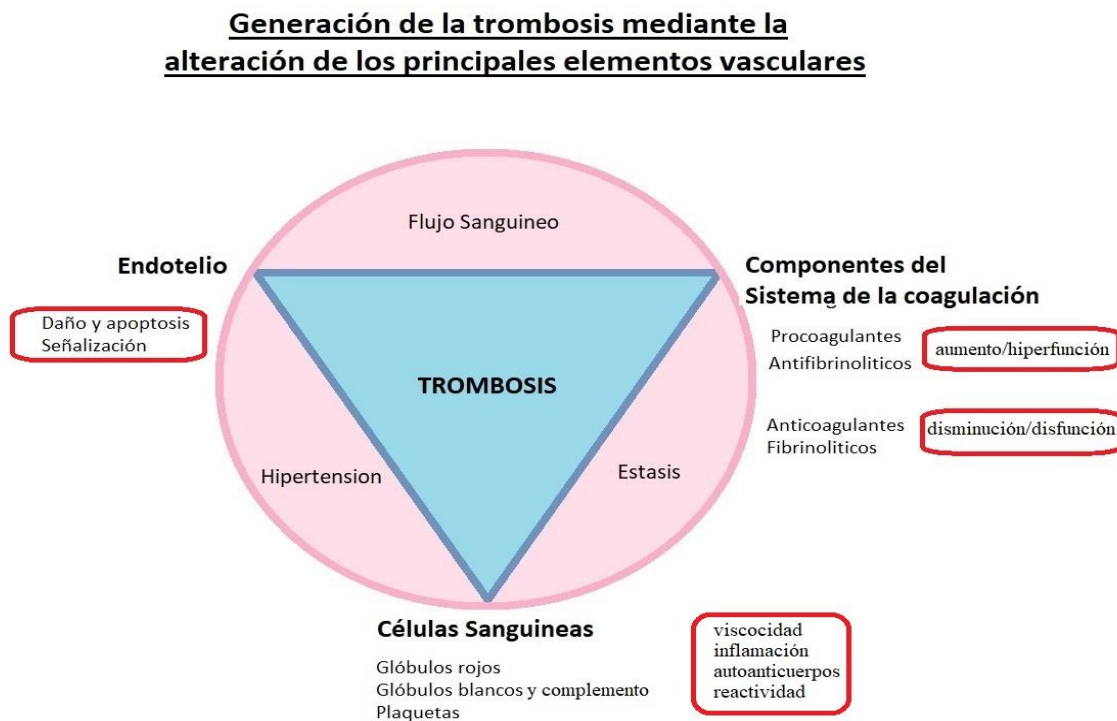


Figura 2: Esquema de los 3 principales componentes que al alterarse disparan la generación de trombosis: endotelio, células sanguíneas y componentes del sistema de la coagulación. Estos componentes en conjunto a su vez regulan y determinan el flujo sanguíneo como manifestación física del sistema con dos extremos: hipertensión y estasis de la sangre, ambos pueden generar trombosis directa o indirectamente. Creación original.

1.2.1. Alteración del endotelio

El endotelio juega un rol importante en la modulación del tono vascular al liberar una gama de factores relajantes derivados del endotelio, óxido nítrico, factores de hiperpolarización endotelio-dependiente (EDHF) así como factores de contracción (8). Es el responsable de controlar la permeabilidad, regular la inflamación, balancear la coagulación, liderar la angiogénesis entre muchos otros roles donde el calcio cumple una función de segundo mensajero crucial (9). La pared arterial se compone de tres capas, túnica adventicia, túnica media y túnica íntima (10). Túnica adventicia contiene terminaciones nerviosas, tejido adiposo perivascular y tejido conectivo como fibroblasto y colágeno (10). La túnica media contiene células del músculo liso vascular el cual regula vasoconstricción y vasodilatación por diferentes estímulos (10). La túnica íntima consiste en una monocapa de células endoteliales y tejido conectivo justo por detrás de estas células (10).

Tabla 1: Moléculas producidas y secretadas por el endotelio, Tomado y adaptado de Konukoglu (2017)(10).

Reguladores del tono vascular	
Vasodilatadores	Óxido nítrico (NO) Prostaciclina (PGI ₂) Factores hiperpolarizantes derivados del Endotelio (EDHF) Adenosina
Vasoconstrictores	Endotelina-1 (ET-1) Angiotensina II Tromboxano A ₂ Especies reactivas de oxígeno (ROS)
Balanceadores de fluidez y trombosis	
Coagulación	Cofactor heparina 2 Factor V Proteína S Proteína C

	Trombomodulina Factor tisular (FT) Factor von Willebrand (FvW)
Fibrinolisis	Activador de plasminógeno tisular (tPA) Prostaglandinas Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) Uroquinasa
Moléculas inflamatorias y de control Inmunológico	
Citoquinas	Interleuquina 1 (IL-1) Interleuquina 6 (IL-6) Interleuquina 8 (IL-8) Proteína quimioatrayente de monocitos 1
Moléculas de adhesión	Factor de crecimiento transformante (TGF) Factor de necrosis tumoral (TNF) Proteína de adhesión vascular 1 (VCAM-1) Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) Selectinas
Factores de crecimiento	Factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) Factor de crecimiento insulínico (IGF) Factor de crecimiento derivado de plaquetas

La alteración del endotelio este asociado a una constante activación de este caracterizado por recurrentes y elevados eventos proinflamatorios y procoagulantes (10). Los mayores riesgos vinculados a disfunción endotelial también incluyen reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, alteración de la respuesta del musculo liso vascular a

dilatadores, aumento de la sensibilidad y concentración de vasoconstrictores, aumento del estrés oxidativo, entre otros (10).

1.2.2. Alteración de los componentes del sistema de la coagulación

Dentro de este grupo de componentes se aglomera aquellos factores procoagulantes y anticoagulantes presentes en el sistema de la coagulación junto al sistema fibrinolítico. Dentro de los factores procoagulantes tenemos factores vitamina K dependientes como factor II, VII, IX, X, los factores de contacto XI, XII, precalicreina, quininogenos de alto peso molecular, fibrinógeno, factores V, VIII, XIII y factor von Willebrand (11, 12).

Los componentes anticoagulantes que equilibran el sistema se componen de antitrombina, α -2-macroglobulina, proteína C y S son los principales (12).

El sistema fibrinolítico también entra en este grupo y contempla componentes que promueven la fibrinólisis como aquellos que la inhiben.

Variaciones en la concentraciones o función de estos componentes como el aumento de factores procoagulantes y componentes antifibrinolíticos combinado con la disminución de componentes antitrombóticos y fibrinolíticos puede desencadenar la generación de trombos (lo que veremos en cierto uso de fármacos).

1.2.3. Alteración de células sanguíneas

Dentro de este grupo de componentes encontramos glóbulos rojos, glóbulos blancos (junto al sistema de complemento), y plaquetas.

Los glóbulos rojos pueden asociarse a trombosis en múltiples formas, dentro de ellas anomalías de tamaño, forma y viscoelasticidad están asociados a trombosis (13). Los glóbulos rojos también tienen la capacidad de adherencia al endotelio, subendotelio y a otras células que incluyen neutrófilos y plaquetas, del cual glóbulos rojos falciformes contienen receptores y ligandos que interactúan con la adhesión celular contribuyendo a la oclusión venosa (13). La liberación de hemoglobina por glóbulos rojos hemolizados puede

neutralizar el óxido nítrico, inhibir mecanismos endógenos de vasoconstricción, generar activación plaquetaria y puede potenciar la adhesión celular a la pared vascular (13). Otros mecanismos donde los glóbulos rojos participan en la coagulación son en el aumento de la generación de trombina en ciertas situaciones, la unión a fibrina en la formación del trombo y la marginación de las plaquetas, donde estas plaquetas se relegan a la pared vascular (13).

Las plaquetas son los mediadores primarios de la hemostasis y trombosis (14). La ubicación de las plaquetas al ser desplazadas hacia la pared vascular permite que estas tengan una respuesta rápida al daño vascular (14). Seguido a la firme adhesión a la matriz subendotelial expuesta, las plaquetas se someten a reclutamiento, activación y una eventual agregación para la formación del trombo (14). Mas allá del rol de hemostasis y coagulación, se ha propuesto que las plaquetas tienen un rol distintivo en la regulación y asistencia de la respuesta inmune e inflamatoria mediante las interacciones de estas con los ligando-1 de glicoproteína P-selectina (encontradas en linfocitos, neutrófilos y monocitos), receptores $\alpha_{IIb}\beta_3$, ligando CD40, moléculas de adhesión intracelular 2, receptores de quimiocinas, receptores Toll-like, entre otros (14). Existe evidencia creciente que las plaquetas contribuyen al desarrollo de patologías como trombosis arterial, trombosis venosa, trombocitopenia inducida por heparina, cáncer y anemia falciforme mediante la liberación de micropartículas plaquetarias (MPs) (14, 15).

Los glóbulos blancos es uno de los componentes reguladores de la inflamación y la respuesta inmune, en donde dependiendo el contexto del estado del organismo, se genera la transcripción de factores como el factor nuclear kB y enzimas intracelulares como proteasas caspasas involucradas en la inflamación (15), Una vez inducida la activación de moléculas de adhesión y las diferentes celular como células endoteliales, leucocitos y plaquetas, los leucocitos comienzan la migración a la zona de activación y citoquinas junto a quimiocinas inducen la producción de factor tisular por parte de los monocitos (15). La inflamación crónica puede conducir a múltiples problemas los cuales incluye el daño endotelial, aceleración de la aterosclerosis y la aparición de trombosis (15). Los autoanticuerpos también tienden a detonar daño endotelial e inflamación, esto es visto en casos de anticuerpo antifosfolípidos y anticuerpos anti-endoteliales (15)

1.2.4. **Alteración del flujo sanguíneo**

El sistema compuesto por los tres componentes anteriores definirá como se manifiesta físicamente el sistema donde la vasoconstricción y vasodilatación que controlará el radio del lumen, y la concentración de todos los componentes y células en sangre determinaran la viscosidad de la sangre. Todo lo anterior definirá la presión sanguínea en donde obtendremos dos grandes extremos del flujo sanguíneo, la hipertensión y la estasis de la sangre. En cuanto a estasis de la sangre, la trombosis venosa tiende a ocurrir en zonas de flujo lento o mecánicamente alterado, las cuales son recurrentes en los bolsillos adyacentes en las válvulas presentes en las venas profundas de las piernas (7). El microambiente producido por el lento flujo, baja tensión de oxígeno y el aumento de hematocrito puede reducir la expresión de proteínas antitrombóticas, las cuales incluye trombomodulina y receptores de la proteína C endotelial (7). La hipoxia también atrae la producción de procoagulantes como la P-selectina y células inmunológicas que producen factor tisular (7).

Dependiendo de en qué sistema ocurre el evento trombotico se puede clasificar en:

1.3. **Trombosis venosa**

La trombosis venosa tiende a ocurrir en donde la pared vascular en la mayoría del tiempo “normal” y sin daños, el flujo sanguíneo es lento, rico en glóbulos rojos y fibrina, la fuerza de cizalladura es baja, lo que resulta en el llamado “trombo rojo” (5, 16). La más común de la trombosis venosa profunda, del cual afecta principalmente las venas de las extremidades inferiores y rara vez ocurre en venas de los brazos, abdomen y cerebro(17). Los principales detonantes para una trombosis venosa son el bajo movimiento sanguíneo clásico de las venas, inmovilidad, el sobrepeso (del cual combina inmovilidad y un estado metabólico procoagulante), las trombofilias y el daño vascular (recurrente en uso de catéteres, extracción de sangre, cirugía) (17). El otro cuadro que compite en recurrencia con la trombosis venosa es el tromboembolismo pulmonar que consiste en la obstrucción de la circulación pulmonar por un trombo originado en otro lugar (3). El tratamiento general para la trombosis venosa es la utilización de fármacos que tengan como objetivo proteínas de la cascada de la coagulación (2).

1.4. Trombosis arterial

La trombosis arterial normalmente está ligada a la aterosclerosis. Trombosis arterial y aterosclerosis ha sido tradicionalmente considerado entidades separadas debido a que sus mecanismos son diferente (18). La trombosis es mediada por las mismas plaquetas y la fibrina (trombo), mientras que la aterosclerosis es mediada por leucocitos, células endoteliales, células del musculo liso y componentes del sistema inmune adaptativo (18). Sin embargo, cada vez es más clara la conexión que tienen estos dos eventos entre si. El detonante primario de una trombosis arterial es la ruptura de una placa aterosclerótica la cual ha sido desarrollada mediante la acumulación de lípidos y células espumosas en la pared arterial (2). Posterior a la ruptura de la placa aterosclerótica se produce un ambiente trombogénico rico en plaquetas a los que se le denomina “trombo blanco” (2, 16). La activación de la cascada de la coagulación a su vez unida a una generación de fibrina puede acelerar rápidamente una lesión aterosclerótica, este ciclo asintomático de inflamación crónica y trombosis solo es reconocido cuando se desencadena un evento catastrófico (como un infarto al miocardio o isquemia cerebrovascular) (18). El tratamiento general para la trombosis arterial es el uso de fármacos que tengan como objetivo a las plaquetas (2).

2. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Correspondiente a factores de riesgos que no pueden alterarse, ligados a la evolución del organismo (como la edad o el sexo) o producto de una mutación genética heredada o producida en el desarrollo embrionario imposible de predecir o evitar de los cuales podemos extraer:

2.1. Edad

La edad es un factor de riesgo clásico para desarrollar algún caso de trombosis venosa o arterial, curiosamente este no solo tiende a ocurrir a mayor edad sino también en los primeros meses de vida. En general la incidencia de este caso no es solo por los cambios en fisiológicos que ocurren en el organismo conforme al avance del tiempo, sino también a la coincidencia de otros factores ligados a la edad.

2.1.1. Recién nacidos

Durante el primer mes de vida la probabilidad de complicaciones trombóticas es cerca de 40 veces más alta que cualquier otra edad pediátrica (12). Los infantes tienen un sistema hemostático bastante curioso si lo comparamos al sistema hemostático adulto. Tienen una reducida síntesis de proteínas coagulantes como los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), antitrombina III, factores XI y XII que están reducidos cerca del 50%, los quininogenos de alto peso molecular (HMWK en inglés), proteína S y C reducido en 60%, un clearance acelerado de factores y ciertas diferencias en la función plaquetaria que difiere de la adulta (12, 19). El factor von Willebrand y α 2-macroglobulina esta aumentado a niveles casi al doble de una persona adulta. La capacidad producción de trombina es reducida junto a la actividad fibrinolítica (12).

Tabla 2: Resumen de componentes hemostáticos junto sus valores en recién nacidos y prematuros, el tiempo en que toma en normalizar los valores y valores de referencia en adultos. Tomada y adaptada de Bacciedoni (2016) (12).

Componente	Valor en recién nacidos	Valores recién nacidos prematuros	Tiempo en alcanzar valores normales
<i>Procoagulantes</i>			
Factor II	0,48 U/mL	0,45 U/mL	2 a 12 meses
Factor V	0,72 U/mL	0,88 U/mL	Al nacer
Factor VII	0,66 U/mL	0,67 U/mL	2 a 12 meses
Factor VIII	1,00 U/mL	1,11 U/mL	Al nacer
Factor IX	0,53 U/mL	0,35 U/mL	3 a 9 meses
Factor X	0,40 U/mL	0,41 U/mL	2 a 12 meses
Factor XI	0,38 U/mL	0,30 U/mL	1 a 2 meses
Factor XII	0,53 U/mL	0,38 U/mL	9 a 14 días
Factor XIII	0,79 U/mL	0,70 U/mL	4 a 5 días
Precalicleina	0,37 U/mL	0,33 U/mL	Mas de 6 meses
Quininogenos de alto peso molecular	0,54 U/mL	0,49 U/mL	2 a 3 meses
Factor Von Willebrand	1,53 U/mL	1,36 U/mL	5 a 6 meses
Fibrinógeno	2,83 g/L	2,43 g/L	Al nacer
<i>Inhibidores</i>			
Antitrombina	0,63 U/mL	0,38 U/mL	3 meses
α -2-macroglobulina	1,39 U/mL	1,1 U/mL	Aduldez
Proteína C	0,35 U/mL	0,28 U/mL	2 a 9 meses
Proteína S	0,36 U/mL	0,26 U/mL	3 meses
<i>Sistema fibrinolítico</i>			
Plasminógeno	1,95 U/mL	1,70 U/mL	6 a 12 meses
α -2-antiplasmina	0,85 U/mL	0,78 U/mL	3 a 4 días

PAI	6,40 U/mL	5,40 U/mL	3 a 4 días
TPA	9,60 U/mL	8,48 U/mL	3 a 4 días

A pesar del estado hemostático de los infantes, este sistema se mantiene estable en condiciones normal por bastante lábil que se vea debido que los aumentos y disminuciones de los componentes de este sistema se compensan, sin embargo, este sistema tiene poca capacidad de reserva por lo tanto los bebés prematuros o infantes enfermos son bastante vulnerables y predispuestos a tanto condiciones hemorrágicas o trombóticas (12).

Otro factor y el que más se ha asocia a casos de trombosis es el uso de catéteres en los infantes, alrededor del 90% de los eventos están relacionados al uso de cateters. Este puede causar daño mecánico a la pared vascular, reducir o interrumpir el flujo sanguíneo, pueden estar fabricados con materiales potencialmente trombogénicos o los agentes que se usan en este catéter pueden directa o indirectamente dañar la pared celular (12).

2.1.2. Avanzada Edad

Al acercarse hacia la tercera edad múltiples otros factores y comorbilidades empiezan a coincidir en esta etapa del organismo que puede multiplicar la probabilidad de desencadenar algún evento trombótico. El aumento hacia el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistemática es bien conocido como factores para aterosclerosis y trombosis venosa (20). El envejecimiento está asociado a una variedad de cambios hemostáticos de las cuales se encuentra el aumento de múltiples componentes procoagulantes como fibrinógeno, factor V, VII, VIII, IX, XI Y XII, fragmentos 1 + 2 de protrombina, factor VII activado, péptidos de activación de factor IX y X, complejo trombina-antitrombina y expresión de PAI-1 (21). Otros disminuyen como los niveles de plasminógenos del sistema fibrinolítico en adultos mayores a 75 años, y algunos se mantienen sin alteración o ligeramente aumentados como pueden ser la proteína C y S junto a la antitrombina que conforman parte del sistema anticoagulante natural del organismo (21).

En cuanto a plaquetas se ha demostrado que el recuento plaquetario suele disminuir en aproximadamente un 35% en hombres y un 25% en mujeres en comparación a la niñez, sin

embargo, a su vez que este conteo disminuye la reactividad de estas plaquetas aumenta considerablemente exponiendo a las personas de avanzada a edad a una mayor probabilidad de un evento trombótico (21). A su vez el deterioro y disfunción endotelial aumenta con la edad siendo este un gran secretor de componentes reguladores de la hemostasia como puede ser el óxido nítrico (NO). La atrofia de las fibras musculares en la pared vascular, el engrosamiento de las válvulas cambia la anatomía vascular (21).

Tabla 3: Resumen de alteraciones de los componentes de la coagulación en adultos mayores de forma cualitativa respecto a los valores normales de adulto. Tomada y adaptada de Tzoran (2018) (21).

Componente	Estado respecto a valor normal adulto
Factor II	Sin cambios
Factor V	Aumentado
Factor VII	Aumentado
Factor VIII	Aumentado
Factor IX	Aumentado
Factor X	Sin cambios
Factor XI	Aumentado
Factor XII	Aumentado
Fibrinógeno	Aumentado
Fragmentos 1+2 de protrombina	Aumentado
Fibrinopeptido A	Aumentado
Péptidos activadores de Factor IX y X	Aumentado
Complejo trombina-antitrombina	Aumentado
Proteína C	Sin cambios o ligeramente aumentado
Proteína S	Sin cambios o ligeramente aumentado
Antitrombina	Sin cambios o ligeramente aumentado
Plasminógeno	Disminuido
Inhibidor del activador de plasminógeno 1	Aumentado

2.2. Mutaciones Genéticas

2.2.1. Factor V Leiden

El Factor V Leiden es el factor de riesgo más común para tromboembolismo venoso (VTE), siendo recurrente en el 20% al 25% de pacientes con VTE y llega hasta un 50% en pacientes con trombofilia familiar (22). Este es el resultado de una sustitución de una guanina por una adenina en el nucleótido número 1691 del gen Factor V, lo que desencadena una alteración de la traducción de esta secuencia genética del factor V, generando una glutamina en vez de una arginina en el residuo aminoacídico número 506 (23). Normalmente la proteína C activada junto a su cofactor la proteína S es capaz de inactivar el factor Va y al factor VIIIa (ambos son agonistas de la coagulación) y así promover un mayor sistema anticoagulante natural (24). La proteína C activada ejerce su función al cortar los residuos conservados de arginina de estos factores para inhibir la coagulación (24), por lo tanto, el cambio sufrido en el residuo 506 que ahora es una glutamina provoca una “resistencia “a la inactivación por parte de la proteína C activada. Cabe recalcar que el factor Va tiene principalmente 3 regiones arginina las cuales esta enzima puede interactuar para generar la inactivación (R306, R506 y R679)(24), en consecuencia, la mutación Factor V Leiden corresponde más bien una “ralentización de la inactivación de factor Va” (24).

La prevalencia del Factor V Leiden varía según etnia, donde los caucásicos tienen una prevalencia del 5% aproximadamente, Hispanos con cerca del 2%, afroamericanos con un 1,2% y asiáticos con un 0,4% (23). La forma heterocigota es la más recurrente y comprende un riesgo aumentado de un evento de VTE de cerca 3 a 4 veces. La forma homocigota es increíblemente rara y se estima que el riesgo aumenta cerca de 11 veces (23).

2.2.2. Mutación del gen de la protrombina (G20210A)

La mutación del gen de la protrombina es el segundo riesgo genético más común después del Factor V Leiden (25). La protrombina es una glicoproteína K dependiente de 72 kDa sintetizada por el hígado (25, 26). Este es el precursor de una serina proteasa llamada trombina que es llevado a este estado por la intervención del factor Xa, este tiene un rol vital en la formación del coagulo de fibrina en respuesta a una herida (25, 26). La mutación de este gen es comúnmente un polimorfismo de un solo nucleótido en una región no codificante, ocurre al sustituir una guanina por una adenina en nucleótido número 20210 en la región 3' no traducida. Esta mutación causa un aumento de los niveles de protrombina en plasma (30% más en heterocigotos que en no portadores de la mutación), altos niveles del dímero D y mayor predisposición a la trombosis, fibrilación atrial, infarto al miocardio y trombosis cerebral venosa (23, 25, 26). La frecuencia de la mutación G20210A varía según la etnia siendo más frecuente en caucásicos, principalmente en Europa (0-4%) y Estados Unidos (1,6-2,4%), en Sudamérica se tienen datos de Brasil con un 0,7% aproximadamente. Es increíblemente raro en África, Asia, Australia y Amerindios (23, 25).

Se estima que la forma heterocigota (la más común) de esta mutación está asociada a 4 veces más riesgo de sufrir un evento trombótico, mientras que la forma homocigota (que es increíblemente rara) se ha calculado que llega a alcanzar hasta 7 veces de riesgo aumentado a un evento trombótico (25). Esta mutación se ha asociado tanto a trombosis de tipo arterial como venosa y se ha encontrado pacientes cursando tanto factor V Leiden y una mutación de la protrombina en forma heterocigota, aumentando el riesgo hasta un 20 veces (23, 25).

2.2.3. Deficiencia de antitrombina III

La antitrombina es una glicoproteína hepática secretada en plasma que normalmente llega a alcanzar la concentración de 150µg/mL (27). Esta específicamente es una serino proteasa inhibidora (SERPIN) que actúa como anticoagulante natural que inhibe múltiples enzimas generadas en la cascada de la coagulación que incluye a la trombina (FIIa), factor IXa, factor Xa y en menor medida factores XIa y XIIa (23, 28). El gen de la antitrombina está ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-25) y se ha reportado más de 250 mutaciones posibles (27, 28). La deficiencia de la antitrombina es autosómica dominante por lo que afecta a ambos sexos por igual (5). Existen 2 principales clasificaciones de la deficiencia de la antitrombina, el tipo I que hace referencia a una disminución cuantitativa de los niveles de antitrombina ya sea por menor síntesis de este o menor estabilidad plasmática (se degrada más rápido de lo normal) el tipo I está más relacionado a mutaciones de tipo nonsense, missense y hasta inserciones o deleciones cortas (23, 28). El tipo II está ligado a pérdida de funcionalidad de la antitrombina y se subdivide dependiendo a que parte funcional este fallando las cuales se encuentran su sitio activo (tipo IIa), al dominio de unión a heparina (tipo IIb) o a un grupo pleiotrópico de mutaciones que afecten al loop reactivo (IIc) (23, 28). Dependiendo del tipo (I,IIa, IIb, IIc) y si el paciente es homocigotos o heterocigotos los riesgos de un evento trombótico y la zona afectada variaran, por ejemplo portadores de la variante tipo II con mutación de missense tienen menos riesgo de trombosis que la variante tipo I con mutación nonsense, sin embargo un tipo II con mutación missense que tenga impacto conformacional en la proteína y que además sea homocigoto genera que este cuadro sea severo y de alto riesgo trombótico (27). Un evento trombótico relacionado con una deficiencia de antitrombina puede ocurrir tanto en venas como arterias, sin embargo ocurre primariamente de forma venosa debido a que una trombosis arterial la mayoría de las veces ocurre en base a una aterosclerosis subyacente (27, 28). La trombosis venosa asociada a la deficiencia a antitrombina ocurre principalmente en las extremidades inferiores (como trombosis venosa profunda) o como embolismo pulmonar y es menos recurrente en el seno cerebral, vena cava, vena mesentérica, venas renales y venas hepáticas (27, 28).

2.2.4. Defectos en la Proteína C y proteína S

Como ya hemos hablado en el factor V Leiden, la proteína C activada junto a su cofactor proteína S se encarga de inactivar el factor Va y el factor VIIIa en la cascada de la coagulación, sin embargo, en este apartado se hablará de los defectos que afectan directamente la proteína C y su cofactor.

2.2.4.1. Proteína C

La proteína C (PC) es una glicoproteína vitamina K dependiente que es sintetizada en el hígado y circula en el plasma en forma de zimógeno. La activación de este zimógeno ocurre en la superficie de las células endoteliales en el cual se necesita 2 elementos principales, la trombomodulina y el receptor endotelial de PC (EPCR) (29, 30). Una vez este zimógeno está unido a ambos en la superficie endotelial, la trombomodulina debe unirse a la trombina para amplificar activación de la Proteína C de 3 a 4 veces mientras el EPCR acelera la activación hasta 20 veces (29). Una vez activado la Proteína C (ahora llamado APC) este podrá ejercer su función de manera óptima siempre y cuando este en presencia de la Proteína S, fosfolípidos y calcio de las cuales cuyas funciones se han hablado antes como pueden ser la inactivación del factor Va y VIIIa mediante el corte de los dominios arginina correspondientes en cada factor. Junto a lo anterior se puede agregar otros roles como la inactivación del PAI-1, ejercer efectos citoprotectores y antiinflamatorias (30). El gen de la proteína C (*PROC*) está ubicado en el cromosoma 2q14.3(30). Circula a nivel plasmático a 4µg/mL en su forma de zimógeno y su forma activada (APC) llega a concentraciones 2000 veces menor (31). La deficiencia de PC ocurre al tener mutaciones en el gen *PROC* de las cuales existen descritas 160 mutaciones (30). Esta se clasifica en dos grandes grupos, la deficiencia de proteína C tipo I está ligada a bajos niveles cuantitativos de la proteína C, y el tipo II que a su vez se subdivide en el tipo IIa, que a pesar de tener concentraciones normales de la proteína esta tiene baja funcionalidad y esto es observado en los ensayos de coagulación funcional y amidolítica, o tipo IIb que es similar pero solo es observada en el ensayo de coagulación funcional (29). De lo anterior la deficiencia más común es el tipo I

con el 75% de los casos, seguido por el tipo IIa con cerca del 24% de los casos mostrando que el tipo IIb es bastante raro (29). La forma heterocigota de la deficiencia de proteína C es la más común estando presente en el 6% de los casos de trombofilia hereditaria, en el 3% de pacientes que presentan por primera vez una trombosis venosa profunda (DVT) y del 0,2 al 03% de individuos sanos (29). La forma homocigota es bastante rara debido a su severidad y oscila de entre 1 cada 500000 a 750000 nacimientos (30).

2.2.4.2. Proteína S

Al igual que la proteína C, la proteína S (PS) es una glicoproteína vitamina K dependiente sintetizada mayoritariamente en el hígado, pero también es sintetizado por otros tejidos como el endotelio, megacariocitos, osteoblastos, entre otros (32, 33). Circula en el plasma en dos formas, unida no covalentemente al componente C4b del complemento registrando cerca del 60% de toda la concentración de PS en el plasma (350nM aproximadamente), y el 40% restante está en el plasma de forma libre (140nM aproximadamente). El gen de esta proteína (*PROSI*) está ubicado en el cromosoma 3q11.2 compuesto de 80kb de longitud y conteniendo 15 exones (32, 33). PS contiene múltiples dominios con el cual puede interactuar con diferentes componentes celulares de los cuales uno de estos dominios nos es de importancia, el dominio Gla. Este dominio Gla le otorga la habilidad de interactuar con fosfolípidos de membrana de carga negativa que es crucial para las funciones de esta proteína (33). La gran mayoría de los dominios de la proteína S han mostrado importancia en la interacción como cofactor con la proteína C activada de los cuales el dominio Gla no solo se une a los fosfolípidos antes nombrados, sino también en la interacción directa con la Proteína C y el factor Va (33). Se ha registrado que la proteína S tiene función anticoagulante independiente, lo que remarca su importancia en el control de la generación de trombina y el sistema fibrinolítico (32, 33). La clasificación de esta deficiencia se resume en 3 grupos (tipo I, III y II) o 2 grupos y uno de ellos subdividido (tipo I, IIa y IIb respectivamente), ambas formas de referirse a ellos son válidas. El tipo I conlleva a una baja concentración de PS total y libre, el tipo IIa (o tipo III) una baja concentración de PS libre y el tipo II (o tipo IIb) está ligada a baja funcionalidad (32). Las

deficiencias tipo I y III de la proteína S registran la mayor prevalencia reuniendo el 95% de los casos (32).

La combinación de la deficiencia PC/PS homocigota o heterocigoto compuesto es increíblemente rara llegando a valores 1 cada 4 millones de nacimientos, el cual suele resultar en un purpura fulminalis y coagulación intravascular diseminada a las horas del nacimiento (29).

Aunque se habla principalmente de que son defectos genéticos, la deficiencia de proteína C y S también puede ser adquirida como por ejemplo en deficiencia de vitamina K, enfermedades hepáticas, uso de antagonistas de la vitamina K, síndromes autoinmunes, síndrome nefrítico, entre otros (29).

2.2.5. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Una de las trombofilias adquiridas más comunes en la generación de trombosis. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS en inglés) es un desorden sistémico autoinmune causado por la presencia persistentes de anticuerpos antifosfolípidos de las cuales se incluyen el anticoagulante lúpico, IgG y/o IgM anti- β 2-glicoproteína I y anticuerpos anticardiolipinas (34-36). Se ha encontrado que este desorden está asociado a otras patologías autoinmunes como pueden ser el lupus eritematoso sistémico, infecciones drogas y malignidades (35).

El síndrome antifosfolípido puede manifestarse en múltiples formas desde pacientes asintomáticos (portadores o “carriers”), su forma “clásica” (con trombosis arterial y venosa recurrente), afectando a mujeres embarazadas sanas (que suele a evolucionar en un aborto del feto) y en otros casos con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin manifestaciones clínicas de tipo trombóticas (35).

La prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos encontrada en la población en general ronda entre el 1 al 5%, sin embargo, solo una minoría de este porcentaje llega a desarrollar

el síndrome antifosfolípido (APS) en el cual se alcanza una incidencia de 5 de cada 100.000 personas y una prevalencia de entre 40 a 50 de cada 100.000 personas (35, 36).

Los posibles mecanismos para esta patología son la producción de anticuerpos que van directamente dirigidos a un número de proteínas plasmáticas y proteínas expresados y/o unidas a la superficie endotelial vascular o plaquetas (35).

Tabla 4: Criterios de diagnóstico clínicos y de laboratorio para el síndrome antifosfolípidos, los criterios clínicos enmarcan las consecuencias de la trombosis generada por la patología, Tomada y adaptada de Cervera (2017) (35).

Criterio clínico	Hallazgos de laboratorio
Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa confirmada en cualquier tejido u órgano	Presencia del anticoagulante lúpico detectada en plasma en 3 ocasiones en un intervalo de 12 semanas separadas entre cada detección según las directivas de The International Society of Thrombosis and Hemostasis.
Uno o más muertes espontáneas de un feto a las decima semana de gestación o posterior, donde el feto muestre morfología normal confirmada por ultrasonido	Presencia de anticuerpos anticardioplipina isotipo IgG y/o IgM en plasma o suero en un título mediano o alto (>40 GPL o MPL, o mayor al percentil número 99) en dos o más ocasiones con 12 semanas de diferencia entre detecciones mediante un método de ELISA estandarizado.
Uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o preeclampsia diagnosticada, o características de una insuficiencia placentaria.	Detección del anticuerpo Anti- β 2 glicoproteína I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma en un título mayor al percentil número 99 en dos o más ocasiones con 12 semanas de diferencia entre detecciones mediante un método de ELISA estandarizado.
Tres o más abortos espontáneos	

<p>inexplicables de forma consecutiva anterior a la décima semana de gestación, con anomalías maternas u hormonales, y excluidas causas genéticas maternas y paternas.</p>	
--	--

2.2.6. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un metabolito de la metionina y es un intermediario clave en el ciclo del folato (37). Este metabolito se sintetizado desde metionina adquirida por la alimentación, el cual puede pasar a resintetizar L-metionina mediante metilación o puede ser degradado a L-cisteína mediante transulfuración (37). Este tiene la estructura de un aminoácido y no corresponde a uno de los 20 aminoácidos esenciales (37).

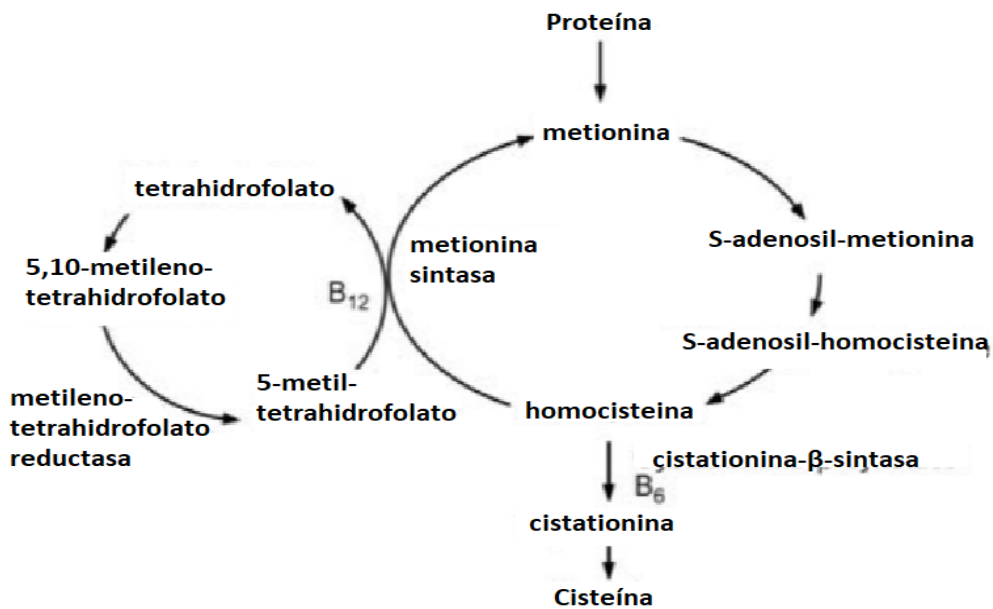


Figura 3: Esquema de la síntesis de homocisteína. Tomada y adaptada de Bozic-Mijovski (2010) (38).

La hiperhomocisteinemia corresponde a un incremento sustancial de los niveles de homocisteína en sangre, en el cual se puede catalogar en 3 tipos, hiperhomocisteinemia moderada (entre 15-30 μ mol/L), intermedia (entre 30-100 μ mol/L) o severa (sobre 100 μ mol/L) (37). Actualmente es ampliamente aceptado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo que puede generar trombofilia (38).

Existen múltiples causas que pueden generar hiperhomocisteinemia que pueden ser genéticas o adquiridas (38).

Tabla 5: Causas relacionadas al desarrollo de hiperhomocisteinemia. Creación propia.

Tipo de causa	Causas específicas	Mecanismos propuestos
Genéticas	Ausencia de enzima CBS (cistationina β -sintetasa)	Aumento directo de niveles de homocisteína al no poder ser convertido a cistationina
Enfermedades asociadas	Fallo renal crónico	Reducida eliminación de homocisteína e intermediarios por vía renal
	Hipotiroidismo	Aumento en tiroiditis de Hashimoto por posible relación inflamatoria
	Anemia	Deficiencia de cofactores B12 y folato Inhabilidad de glóbulos rojos de metabolizar metionina a homocisteína.
	Tumores malignos	El metabolismo acelerado de células tumorales y su gran densidad poblacional consumen el folato y

		producen mayor cantidad de homocisteína.
Fármacos	Colestiramina Metformina	Interferencia con la absorción de vitaminas

Históricamente, la asociación entre la homocisteinuria el cual ocurre entre 1 de cada 200000 a 300000 personas en la población en general y la aterosclerosis es bien reconocida hace más de 40 años (38).

Los niveles séricos de homocisteína tiene una correlación positiva con aterosclerosis (37). El posible mecanismo contempla a la actividad protrombótica de la misma, la cual estimula la generación plaquetaria de tromboxano A₂ (37). Además, los altos niveles de homocisteína tienden a activar el factor V e interfiere con la activación de la Proteína C y la expresión trombomodulina (37).

Otro mecanismo ligado a la generación de aterosclerosis es la capacidad de la homocisteína de generar especies reactivas de oxígeno (ROS), esto debido a la estructura del metabolito que se compone de grupos sulfhidrilos auto-oxidados generando ROS y finalmente reaccionando con óxido nítrico lo que resulta en su desactivación (37).

2.2.7. Lipoproteína (a)

La lipoproteína(a) (LP(a)) es una compleja y única lipoproteína rica en colesterol. Estructuralmente comprende dos componentes, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína(a) (APO(a))(39). APO(a) es una macromolécula altamente glicosilada cuyo tamaño está determinado genéticamente y es altamente variable (39). Junto a esto APO(a) determina las características funcionales y estructurales de LP(a). El gen de la apoproteína(a) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 y varios alelos, resultando en un alto polimorfismo en los individuos (39). Curiosamente, este gen es vecino al gen que codifica la síntesis de plasminógeno y poseen una gran similitud estructural, por esta razón se dice que LP(a) pertenece a la superfamilia de genes del plasminógeno (39).

La concentración de Lipoproteína(a) esta genéticamente determinada, variando entre 1 a 1000mg/L y se mantiene estable durante el tiempo (39). A pesar de lo antes mencionado se han encontrado factores externos que pueden aumentar la concentración de LP(a) como por ejemplo ácidos grasos de origen marino como lo es el ácido eláidico, orquiectomía (extirpación de testículos) e hipotiroidismo (39). Debido a su similitud con el plasminógeno LP(a) muestra propiedades ateroscleróticas y trombóticas.

Tabla 6: Efectos provocados por altos niveles de lipoproteína(a) en el organismo. Creación propia.

Efectos ateroscleróticos	Efectos Trombóticos
Aumento de la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, P-selectina), citoquinas (IL-8, IL-1 β) y TNF- α en macrófagos.	Inhibición del factor de activación plaquetaria (PAF) mediante la unión a factor de activación plaquetaria-acetil hidrolasa (PAF-AH).
Estimulación de la secreción de proteína quimioatrayente de monocitos (MCP).	Inhibición del plasminógeno a su receptor anexina en endotelio y plaquetas previniendo la transformación de plasminógeno a plasmina.
Aumento de la oxidación de APO(a) y fosfolípidos oxidados, lo que facilita a LP(a) formar células espumosas mediante el receptor scarvenger de los macrófagos.	Inhibición de la vía de inhibición del factor tisular (TFPI).
Estimulación de la producción de PAI-1 y ROS generando daño endotelial e inhibición de NO.	Aumento de la expresión de PAI-1 mediante mecanismo dependiente de proteína quinasa C (PKC).
Proliferación del musculo liso y aumento en permeabilidad endotelial.	

2.3. Sexo / Mujeres

Se tiene bastante evidencia que las mujeres tienen una predisposición general aumentada hacia la trombosis en comparación a los hombres. La explicación de esta predisposición es debido a una mayor exposición a estrógenos a lo largo de la vida, no solo naturalmente (etapa reproductiva y embarazo), sino también de manera exógena como el uso de anticonceptivos y la terapia de reemplazo hormonal (40). Las mujeres producen naturalmente 3 tipos de estrógenos endógenos, Estrona (E1), Estriol (E3) y la más relevante para este contexto 17β -estradiol (E2) (41). Notablemente E2 es la hormona dominante en mujeres premenopáusicas (niveles de 40 a 400pg/ml) y su producción baja abruptamente posterior a la menopáusica (por debajo de 20 pg/ml), mientras tanto E1 se mantiene estable pre y post menopausia y los niveles de E3 reflejan directamente un embarazo activo al ser generado en la placenta (41).

El consumo de anticonceptivos es uno de los factores predisponentes al riesgo de trombosis que está altamente ligado a la mujer. Los anticonceptivos combinados hormonales son los medicamentos más comunes utilizados para la prevención del embarazo (41). La gran mayoría contiene formas disponibles de estrógenos como el Etinilestradiol (EE), 17β -estradiol (E2), valerato de estradiol (E2V), mestranol o progestina (40, 41). Desde su primera aparición en los años 60s se ha asociado el uso de anticonceptivos a un alto riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar y en raras ocasiones a trombosis venosa de extremidades superiores, intrabdominales, del seno cerebral y tromboflebitis superficial venosa (40). Sin embargo, las dosis de estrógenos han disminuido conforme los años con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos sin perder su efectividad en el control del embarazo.

Los mecanismos exactos por el cual los estrógenos inducen trombosis aún no se han establecido, sin embargo, múltiples estudios animales y metaanálisis en mujeres han reportado múltiples efectos en la hemostasia. Dentro de los efectos reportados en los múltiples estudios compilados por Abou-Ismaïl et al (2020) (41) encontramos:

- El conteo de plaquetas y reactividad de ellas varia bastante dependiendo de la dosis de estrógenos, entre ellas se ha visto en estudios animales que dosis superiores a 100 μ g/kg diarios por más de 10 días reduce el recuento plaquetario, mientras dosis menores a este no los afecta. En humanos los resultados también varia por lo tanto este fenómeno, aunque no indicativo de trombosis es bastante curioso.
- El factor von Willebrand aumenta notablemente en respuesta a la estimulación del endotelio y el aumento de su replicación celular por parte de los estrógenos, además el embarazo también es asociado a este aumento en factor von Willebrand junto al aumento de su vida media. En mujeres postmenopáusicas los estudios entran en conflicto en cuanto a uso de estrógenos, desde aumentos significativos del factor hasta ningún cambio observado.
- Los componentes de la cascada de la coagulación también son afectados dentro de ellos aumentos de los factores II, VII, VIII, X, fibrinógeno y una disminución del factor V se ve disminuido en mujeres. Cabe destacar que algunos estudios animales demuestran que la administración de estrógenos no altera estos componentes, sin embargo, en estudios humanos muestran una clara alteración procoagulante.
- Los componentes anticoagulantes también están disminuidos en plasma de las cuales se incluye el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y antitrombina III. Junto a lo anterior la actividad de la proteína C esta curiosamente aumentada, sin embargo, los niveles aumentados de α 1-antitripsina y α 2-macroglobulina (inhibidores de la proteína C) y una disminución de su cofactor la proteína S total y libre contrarrestan el efecto.
- Se ha reportado que los estrógenos tienen un efecto diferente en la modulación del sistema inmune y la inflamación en el cual dependiendo de la dosis y la duración de estos niveles en plasma se generará una respuesta concreta. Las bajas dosis de E2 (demostrado principalmente en píldoras) genera un efecto proinflamatorio, mientras que altas dosis (como en el embarazo) tiene un efecto antiinflamatorio. En contraste un tratamiento de corta duración de pocas horas genera un efecto antiinflamatorio

2.4. Diabetes

La diabetes mellitus es una de las patologías que más han aumentado a nivel mundial, el cual ha aumentado desde una prevalencia del 4,7% en 1980, un 8,5% en el 2014 y un 8,8% en el 2017 (42). En los países de alto ingreso económico se estima que el porcentaje de diabetes no diagnosticada puede llegar a porcentajes tan altos como del 30%. La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades caracterizada por una hiperglicemia resultante de los defectos de la acción de la insulina, de su secreción o ambos (42, 43). El criterio de diagnóstico de diabetes mellitus incluye niveles de glucosa en sangre bajo ayuno ≥ 126 mg/dL o niveles de glucosa en sangre ≥ 200 mg/dL luego de 2 horas de ingerir una carga de glucosa de 75gr. Además, se ha agregado como recomendación por la OMS la evaluación de niveles de hemoglobina glicosilada en sangre $\geq 6,5\%$ como punto de corte en el diagnóstico (43).

La condición de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es la más común a nivel mundial y es el tipo de diabetes más prevalente y engloba aproximadamente entre el 90% al 95% del total de casos a nivel mundial (42).

Los mecanismos trombóticos y ateroscleróticos asociados a diabetes se pueden resumir en:

Disfunción endotelial mediado por:

Estrés oxidativo

Estudios animales y humanos han demostrado que la constante exposición a la hiperglicemia desencadena daño endotelial al crear un desbalance entre la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y de especies reactivas del nitrógeno (RNS) (42, 43). Junto a esto la hiperglicemia también provoca el daño endotelial mediante mecanismos celulares, el cual se encuentra el aumento de la producción de “productos finales de glicosilación avanzada” (AGEs) y sus receptores (RAGEs), lo que regula una reducción en la expresión de óxido nítrico sintasa y en consecuencia la producción de óxido nítrico, un inhibidor plaquetario importante (42, 44).

Estado proinflamatorio constante de bajo grado

La activación de receptores RAGEs también aumenta la expresión de moléculas de adhesión tales como VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, endotelina-1, factor tisular y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (43). En paralelo la activación del factor nuclear kB (NF-kB) también se ve afectada, generando aún más aumento de moléculas de adhesión vascular, citoquinas (como IL-6) y quimioatrayentes que finalmente en la activación de células inflamatorias en la pared vascular (42, 44).

Las células vasculares de musculo liso las cuales solo están expuestas a la circulación cuando existe una ruptura endotelial, bajo las condiciones de diabetes mellitus generan constantemente factor tisular, y esta expresión se ve potenciado en presencia de citoquinas (44).

Daño al ADN

El estrés oxidativo generado por la severa hiperglicemia induce el daño de ADN y la producción del polímero ADP-ribosa al activar la ADP-ribosa polimerasa (PARP) junto a la reducción de la actividad de gliceraldeido-3fosfato deshidrogenasa (42).

Desregulación de la cascada de la coagulación

La expresión de PAI-1 se ve también aumentada tanto por la hiperglicemia como al insulinoresistencia, la expresión del factor von Willebrand (especialmente en diabetes mellitus tipo1) a su vez esta aumentado 1.4 veces, promoviendo un estado protrombótico (42-44).

La generación de trombina, complejos trombina antitrombina y los fragmentos de protrombina 1+2 están mucho más aumentados que en individuos sanos (42, 44).

Generalmente la insulina promueve la generación de óxido nítrico al activar eNOS mediante la vía PI3K-dependiente, sin embargo, el desbalance ocurrido en insulinoresistencia disminuye la producción de óxido nítrico, se activa la vía de las proteínas cinasas activada por mitógenos (MAPK) que en consecuencia aumenta la producción de endotelina (ET-1) promoviendo disfunción endotelial (42).

Los niveles de fibrinógeno en diabetes mellitus tipo 1 y 2 están más elevados de lo normal y existe una correlación predictiva entre niveles de fibrinógeno en plasma y calcificación de la arteria coronario en DMT1 (44). Se ha visto una correlación entre los niveles de IL-6 y la estimulación hepática para la producción de fibrinógeno (44).

Aumento de reactividad de plaquetas

El aumento en la reactividad de las plaquetas en pacientes diabéticos se debe a la exposición aguda a la hiperglicemia, induciendo la activación plaquetaria, expresión de P-selectina, excreción de tromboxano B₂ y antígeno de factor von Willebrand junto a su actividad (43). La resistencia a factores antiagregantes también se ve reducida, las cuales incluye a la insulina, óxido nítrico y PGI₂ (43). Otros mecanismos encontrados son el aumento del calcio intracelular, aumento de expresión de GP IIb/IIIa y la reducción de la fluidez de membrana plaquetaria (43).

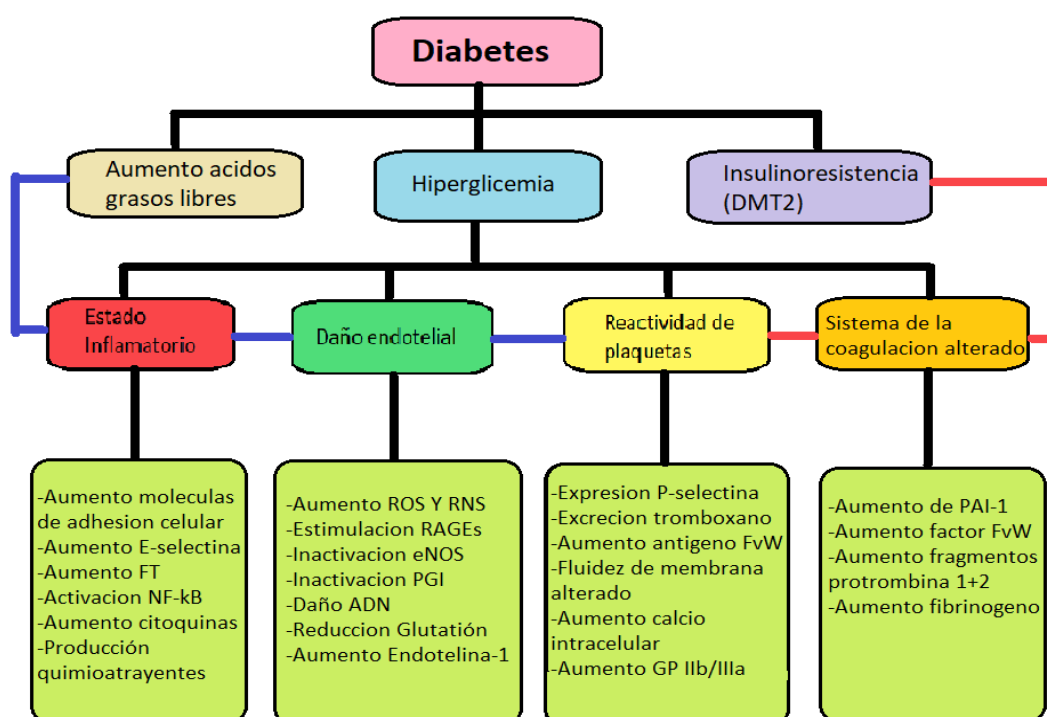


Figura 4: Tabla resumen mecanismos de la diabetes sobre la generación de trombosis.

Creación propia

2.5. Cáncer

El riesgo de desarrollar tromboembolismo tanto arterial y venosa está significativamente aumentado en pacientes con cáncer (45). El factor de riesgo más importante asociado con el desarrollo de tromboembolismo venoso (que incluye tanto trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) es el cáncer con un porcentaje de entre el 20 al 30% de los casos y teniendo un riesgo aumentado de entre 5 a 7 veces de enfrentarse a un evento trombótico que la población general (45, 46). Los riesgos de padecer tromboembolismo venoso varían dependiendo del tipo de cáncer que se trate y el estado de su progresión (45-47). Los diferentes tipos de cáncer tales como malignidades hematológicas, pancreático, pulmonar, cerebral, estomacal e intestinal son los que conllevan un alto riesgo asociado a la ocurrencia de tromboembolismo pulmonar, por otro lado, los cánceres de próstata y de mamas tienen un bajo riesgo asociado a este mismo evento (45, 46).

Tabla 7: Riesgo relativo de diagnóstico de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados por cáncer. Tomado y adaptado de Fernandes (2018)(46).

Tipo de Cáncer	Odd ratios
Malignidades hematológicas	26,2
Pulmonar	24,8
Gastrointestinal	18,9
Cerebral	8
Renal	5,8
Cutánea	3,6
Mamario	3,5
Prostático	3,4
De cuello uterino	3,3
Ovárico	2,3
De oreja, nariz y garganta	1,5
Otros	6,6

El mecanismo que dispara los eventos trombóticos se puede definir como la producción de vesículas extracelulares por parte de las células tumorales que contienen proteínas de superficie y contienen diferentes tipos de elementos como ADN, ARN, proteínas y lípidos (47). Estas vesículas tienen una actividad procoagulante intrínseca debido a su membrana cargada negativamente que le confiere una superficie catalítica para los diferentes factores vitamina K dependientes como el factor VII, IX, X y protrombina (47). Otros elementos con actividad procoagulante presentes en estas vesículas extracelulares son el factor tisular (quien detona la vía extrínseca del sistema de la coagulación), moléculas inflamatorias (al interactuar con el sistema inmune) y podoplanina (47).

Existen otros factores de riesgo que se asocian a su vez con cáncer disparando las oportunidades de sufrir un evento trombótico, entre estos se encuentran el grado del tumor, metástasis, cirugía, agentes estimulantes hematopoyéticos y quimioterapia (46).

3. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

3.1. Cigarrillo y aire contaminado

En las pasadas décadas ha aumentado más y más la evidencia que apunta a la contaminación del aire por diferentes fuentes de emisión como un factor de alto riesgo para enfermedades cardiovasculares. Dentro de estos contaminantes podemos encontrar monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, dióxido de sulfuro, ozono, partículas de plomo y el humo del cigarrillo tanto directa (fumadores) como indirecta (no fumadores)(48).

Dentro del grupo del cigarrillo como factor de riesgo este comprende un 15% de fumadores y un 85% de no fumadores que inhalan el humo ambiental (48). Dentro de los compuestos contenidos en el humo del cigarrillo se encuentran el amonio, aminas volátiles, nitrosaminas, productos descompuestos de la nicotina y aminas aromáticas, todos ellos encontrados en mayor concentración en el humo inhalado indirectamente (48).

El rol del Cigarrillo sobre trombosis arterial está bien establecido, sin embargo su rol sobre trombosis venosa no ha sido relacionada directamente y los datos son menos obvios (49).

Tabla 8: Efectos del humo del cigarrillo sobre el organismo. Tomada y adaptada de DiGiacomo (2018) (50).

Efectos ateroscleróticos	Efectos trombóticos
Disfunción endotelial mediante la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y daño directo al endotelio	Aumento de la activación y adhesión plaquetaria mediante el aumento de los niveles de tromboxano en suero.
Aumento en la rigidez vascular dificultando la dilatación vascular	Elevación de niveles de fibrinógeno y factor tisular
Constante estado de inflamación debido al aumento de marcadores como complemento C3, haptoglobina, recuento de leucocitos aumentado, factor nuclear-kB, Proteína C	

reactiva de alta sensibilidad entre otros.	
Modificación del perfil lipídico, aumento de deposición del LDL, reducción de la capacidad antioxidante.	

Existe una inmensa cantidad de literatura epidemiológica que muestra evidencia sobre la relación entre el aire contaminado (especialmente a componentes relacionados a la combustión) y las enfermedades cardiovasculares bajo exposiciones a corto y largo plazo (50).

Estudios en relación a exposición al aire contaminado a corto plazo realizados en 16 ciudades de China famosas por su densidad poblacional y contaminación ambiental mostraron una robusta asociación entre la exposición al aire contaminado y mortalidad general, cardiovascular y respiratoria (50). En contraste otro estudio realizado en la región más grande de Boston el cual goza de una relativa baja contaminación ambiental mostró una fuerte asociación a la exposición a contaminantes proveniente del tráfico 12 a 14 horas antes del accidente cardiovascular (50).

Estudios sobre exposición a la contaminación del aire a largo plazo muestra una relación aún más clara sobre su influencia en enfermedades cardiovasculares (50). Los efectos no solo se limitan a enfermedades cardiovasculares, sino también a la progresión de diabetes, obesidad e hipertensión (50).

3.2. Sedentarismo e inmovilidad

El estilo de vida sedentaria es un factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares (51). La actividad física puede mejorar los perfiles de riesgo cardiovascular, reducción de la presión arterial, glicemia, peso y perfil lipídico resultando en la reducción primaria de eventos cardiovasculares (51).

La actividad física tiene un gran impacto en la reducción de la progresión de muchas otras patologías tales como todo tipo de enfermedades cardiovasculares, renales, respiratorias, depresión, obesidad, diabetes, entre muchos más (52).

Aunque muchos estudios se centran los efectos de una actividad física moderada y/o vigorosa, cualquier aumento de la actividad física sobre las actividades de rutina diaria tienen un aumento en la salud significativas, incluso las actividades ligeras de periodos cortos de aproximadamente 10 minutos pueden reducir el riesgo de morbilidades y mortalidad (51).

Posterior a un accidente cardiovascular, la actividad física y la rehabilitación cardiaca son aún más importantes para prevenir los subsecuentes eventos cardiovasculares (51).

Tabla 9: Patologías prevenidas por la actividad física relacionadas a enfermedades cardiovasculares junto a sus posibles mecanismos. Creación propia.

Patología prevenida	Mecanismos relacionados
Enfermedad coronaria del corazón y arteriales periféricas	Aumento de la producción de NO, antioxidantes, reducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de la capacidad regenerativa del endotelio mediante aumento de precursores de células endoteliales.
Hipertensión	Efecto de hipotensión post ejercicio que involucra el sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático y factores cardiometabólicos, inflamatorios y hemostáticos.
Trombosis venosa profunda	Estimulación del bombeo muscular sobre las válvulas venosas, previniendo la acumulación de sangre en estas y mejorando el flujo sanguíneo.

3.3. Fármacos y drogas

En los últimos años ha habido una ola creciente de atención hacia reportes de fármacos que inducen trombosis (53). La práctica clínica y la sociedad en cierto modo impone el uso y a veces, el uso incorrecto o sobreuso de terapias farmacológicas. Además, múltiples drogas ilegales están siendo ampliamente usados (54).

Los fármacos y drogas relacionadas a efectos trombofilicos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

3.3.1. Concentrados de factores coagulantes

Los concentrados de fibrinógeno, preparaciones de complejo protrombina, concentrados de factor FXI y FVII activado son los más comúnmente involucrados (54). Los concentrados de factor VIII también se han asociado en menor medida a efectos trombofilicos. Los mecanismos asociados a trombofilia en estos concentrados son las altas concentraciones de estos factores de la coagulación y restos de factores activados encontrados en ellos (54). Los concentrados de factor XI son famosos por la inducción de un estado hipercoagulante, por esta razón antitrombina ha sido agregado a este producto (54). En 1993 heparina o inhibidor c1 esterasa fueron agregados a los 2 concentrados disponibles” pero a pesar de las modificaciones el concentrado sigue siendo considerado peligroso especialmente en avanzada edad y deben ser usadas cuidadosa y únicamente para tratar casos de hemorragia(54). Se ha descritos casos tanto para trombosis arterial como venosa (54). El concentrado de FVII activado no suele funcionar como se había diseñado, causando estados hipercoagulantes en zonas muy distales de la herida o zona hemorrágica dirigida (54).

3.3.2. Cortisona y ACTH

Se han encontrado reportes esporádicos de trombosis venosa inducida por la terapia de cortisona, este es especialmente relevante en terapias de largo plazo como por ejemplo artritis reumatoide o colitis ulcerativa (54). Lo mismo se puede aplicar en pacientes con el síndrome de Cushing (55). Los mecanismos relacionados a estos componentes son el aumento del factor VIII, el aumento del factor von Willebrand junto a cambios en su composición (aumentos de los dímeros de alto peso molecular) y el aumento de los niveles de PAI-1 (54, 55). Pacientes con el síndrome de Cushing o bajo terapia con cortisona por largos periodos generan un estado hipercoagulante que puede evolucionar a un evento trombótico(54). Solo se han asociado a eventos trombóticos de tipo venoso, y los posibles efectos trombóticos de la terapia con ACTH a largo plazo también se le han asociado los mismos mecanismos antes descritos (54).

3.3.3. Anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal

Los mecanismos relacionados ya han sido descritos en el apartado de “factores de riesgo no modificables Sexo/Mujeres”. Los eventos trombóticos son principalmente venosos y en menor frecuencia arterial, llegando a ser una ratio de 10 es a 1(trombosis venosa vs arterial)(54). Debido a las circunstancias de las mujeres en la terapia de reemplazo hormonal, la combinación de la terapia, la avanzada edad junto a otras posibles trombofilias (como las nombradas en “mutaciones genéticas”) dispara los riesgos de trombosis (54):

3.3.4. Gonadotrofinas para embarazo asistido

Las gonadotrofinas son ampliamente usadas para estimular la formación de ovocitos en caso de mujeres bajo técnicas de fertilización in vivo o in vitro (54). Se ha descrito casos de eventos trombóticos principalmente arteriales y en menor medida venosos en una ratio estimada de 2 es 3 (trombosis venosa vs arterial)(54, 56). Los mecanismos asociados se resumen en aumento de estradiol, aumento de factor V, aumento de fibrinógeno, aumento

de factor von Willebrand, disminución de la fibrinólisis, disminución de TPF1, disminución de la antitrombina, disminución de proteína S y aumento en la hemoconcentración (54, 56). Por esta razón mujeres con historial familiar y médico de eventos tromboticos debe ser evaluada exhaustivamente antes de realizar procedimientos de embarazo asistido (54).

3.3.5. Fármacos antifibrinolíticos

Existen principalmente dos tipos de fármacos antifibrinolíticos, aquellas con actividad anti-plasmina y aquellas con actividad anti-activadoras, las cuales estas últimas son las más estudiadas debido a su presentación oral y por ende una mayor recurrencia en el uso común (54). Los fármacos ácido E-aminocaproico y ácido tranexámico son los más comunes y son utilizados como tratamiento para la menorragia (54, 57). Los casos de trombosis son principalmente venosos y pueden ocurrir incluso en pacientes con desordenes hemorrágicos congénitos (54).

3.3.6. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos existen dos principales tipos, aquellos que inhiben ciclooxigenasa 1 y 2, y aquellos que únicamente inhiben ciclooxigenasa 2 del cual este último también llamado inhibidor COX-2 fue desarrollado con el objetivo de eliminar los efectos secundarios gástricos producido por los inhibidores COX-1 y COX-2 antes mencionados (54, 58). Desafortunadamente los inhibidores COX-2 resultaron tener efectos adversos que aumentan la incidencia de contraer trombosis arterial, de las cuales destaca el infarto al miocardio, y por esta razón en el 2004 se tuvo que retirar el fármaco rofecoxib de los mercados, sin embargo, algunos de ellos aún son comercializados (54, 58). Los mecanismos que disparan este efecto son el desbalance de la proporción prostaciclina a tromboxano en el cual este último aumenta considerablemente produciendo una reduce capacidad fibrinolítica (54). Debido a que las plaquetas es el principal productor de tromboxano, la sangre arterial mucho más rica en plaquetas que la sangre venosa es la principal recurrencia del evento trombotico (54).

3.3.7. **Fármacos antipsicóticos**

Existen reportes de un gran aumento en la prevalencia de trombosis venosa profunda en usuarios de fármacos antipsicóticos (54, 59). Estos fármacos son utilizados frecuentemente por la población general para el tratamiento de la náusea, vómito y el vértigo (54). Las complicaciones apuntan principalmente a los hombres y el principal responsable sugerido es la clozapina (54). No se ha encontrado una relación concreta con el uso de este fármaco y la trombosis arterial (54). La información obtenida de los reportes no es del todo concisa debido a problemas en validar la información obtenida de los pacientes, junto a esto tampoco se tiene claro los mecanismos que detonen el evento trombotico, sin embargo, se sugiere que la activación plaquetaria debido al aumento de serotonina y niveles de prolactina, posibles aumentos de los niveles de anticuerpos antifosfolípidos, y la estasis producto de la vasodilatación están implicados (53, 54, 59).

3.3.8. **Testosterona y otros anabólicos**

Las sustancias androgénicas tienen un doble efecto en la coagulación sanguínea, por un lado, aumenta la producción de PAI-1 que por ende disminuye la fibrinólisis y por otra parte aumenta tanto la activación plaquetaria como los niveles de factores de la coagulación en sangre (54). El uso y prescripción de la testosterona a hombres mayores de 40 años ha aumentado significativamente, mostrando un paralelismo de eventos tromboticos con el uso de estrógenos en mujeres (60). Este efecto de la testosterona y componentes similares es bien demostrado en pacientes con hemofilia B Leiden, en el cual pacientes con esta variante en su pubertad presentan tendencias hemorrágicas menos severas debido al aumento de factor IX asociada a la testosterona (54).

El componente androgénico danazol contrario al resto de componentes tiene una actividad fibrinolítica, sin embargo, este medicamento se ha visto implicado en eventos tromboticos tanto arteriales como venosa, esto debido a una neutralización o sobrepaso total de este efecto por el gran incremento de los niveles de factores de la coagulación (54).

3.3.9. **Bebidas energéticas, cocaína, guaraná y alcaloides de la efedra**

Estos componentes se han conglomerado en una misma sección debido a la similitud de sus efectos la cual destaca principalmente que todos tienen un efecto muy potente en el sistema nervioso simpático (54).

Las bebidas energéticas en general comparten componentes similares como lo son la cafeína, sodio, taurina, complejo vitamina B, L-carnitina, guaraná y ginseng(54, 61). Ninguna de las sustancias por separado se les puede asociar con trombosis, sin embargo, la mezcla de estos componentes si se ha asociado a patologías cardíacas, arritmias, trombosis coronaria aguda e infarto cardiaco (54).

Efedra (Xenadrine) fue vetado de los Estados Unidos en el 2004, junto a esto un componente similar a este (sinefrina) ha sido utilizado en estas bebidas para fisicoculturistas reportando eventos de infarto al miocardio (54, 62). En el contexto de su uso tanto la hipertensión como la vasoconstricción pueden contribuir a sus efectos(54).

La cocaína es bien conocida por sus efectos tóxicos sobre el ritmo cardiaco y se han reportado múltiples eventos de trombosis aguda (54, 63). Junto a esto se plantea que la vasoconstricción y la activación plaquetaria intervienen en los eventos(53). Arterias de gran calibre como la aorta, iliaca o renal se han visto involucradas (54, 63).

Los efectos asociados de todos estos componentes se resumen en daño endotelial, angiítis y activación plaquetaria (54).

3.3.10. **Tamoxifeno y componentes similares**

El tamoxifeno es el fármaco prescrito más utilizado para la prevención y tratamiento del cáncer de mama del cual su uso se puede extender hasta 5 años (54, 64). Las complicaciones trombóticas reportadas por el uso de este medicamento son principalmente venosas y en segundo plano arteriales, en el cual además se ha sido demostrado que este fármaco detona eventos de trombosis venosa profunda en pacientes con trombofilias congénitas (54). Los mecanismos asociados no han sido clarificados, sin embargo, se han

propuesto mecanismos tales como reducción de antitrombina y actividad de proteína C, activación plaquetaria y reducción de TFPI (53, 54, 64).

Raloxifeno y el nuevo inhibidor aromatasa son componentes similares al tamoxifeno con efectos trombóticos menos marcados (54).

3.3.11. Eritropoyetina y drogas relacionadas

La disponibilidad de eritropoyetina recombinante y otros estimulantes eritropoyeticos ha permitido el tratamiento de múltiples anemias causadas por falla renal, malignidades y desordenes hematológicos (54, 65). Se ha reportado eventos trombóticos arteriales y venosos por igual y todo apunta principalmente al aumento de la viscosidad de la sangre gracias al incremento de la masa eritrocitaria (54). La terapia ha reportado un aumento en la mortalidad por infarto al miocardio (54). Se ha postulado que las posibles causas se asociarían a un aumento en el número de plaquetas y glóbulos, aumento de plaquetas activas, cambios en el balance vasoconstricción/vasodilatación que conlleva a mayor resistencia vascular, y efectos en el endotelio que producen la liberación de factor VIII y factor von Willebrand (31, 53, 54).

Los agentes agonistas de los receptores trombopoyeticos (romiplostim y eltrombopag) han sido introducidos para el tratamiento de trombocitopenias crónicas inmunes, sin embargo, se le ha asociado al igual que la eritropoyetina a eventos trombóticos (54, 66).

3.3.12. Inmunoglobulinas

La administración intravenosa de inmunoglobulinas (Ig) de forma prolongada ha sido asociada para trombosis arterial y venosa (54). Esta ocurrencia suele pasar principalmente en pacientes con purpura trombocitopénica inmune pero también en otras condiciones (54). Los mecanismos asociados se reducen a un aumento de la viscosidad de la sangre, contaminación de la preparación de Ig con factor XI, el aumento del número de plaquetas durante tratamiento y posible uso de corticoides paralelo a la terapia (53, 54).

3.3.13. **Desmopresina**

1-Deamino-8d-arginina vasopresina o también llamada desmopresina ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de hemorragias, el cual además su uso ha sido propuesto para el tratamiento de desórdenes hemorrágicos congénitos y adquiridos basados en su capacidad de liberar factor von Willebrand y factor VIII desde el endotelio (54, 67). Sin embargo, se ha reportado eventos de oclusión arterial en pacientes sanos y con pacientes con hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (54). Las complicaciones son mayoritariamente arteriales, relegando los eventos trombóticos venosos a casos muy raros (54). Las causas corresponden a la liberación masiva de factor von Willebrand y factor VIII desde el endotelio, junto a una activación plaquetaria mediada por dímeros de alto peso molecular (54, 67).

3.3.14. **Agentes quimioterapéuticos**

Agentes como mitomicina C, bleomicina, cis-platino, L-asparaginasa y otros han sido asociados usualmente a trombosis venosa, del cual todos estos componentes comparten como mecanismo el daño endotelial (54). En adición existen otros mecanismos específicos para cada componente en el cual destaca la capacidad de inhibición de anticoagulantes hepáticos por parte de L- asparaginasa, la capacidad inhibitoria de la fibrinólisis de la mitomicina C junto a reducción de prostaciclina y toxicidad al endotelio, y el aumento de la producción del factor de necrosis tumoral que conlleva activación endotelial por parte de cis-platino (53, 54).

Talidomida es un fármaco inmunomodulador retirada del mercado en 1961 por alta teratogenicidad y que actualmente ha sido utilizada para el tratamiento de mielomas y enfermedades autoinmunes (54). Este fármaco se le ha asociado principalmente a trombosis venosa y en segundo plano a trombosis arterial, cuyos mecanismos se resumen en activación plaquetaria y reducción de los niveles de trombomodulina (53, 54).

3.3.15. Preparaciones de hierba

Se ha reportado de que preparaciones de plantas que contengan alcaloides de pirrolizidina han causado daño endotelial que subsecuentemente puede desencadenar un evento trombótico venoso (54). La causa reside en la metabolización de la pirrolizidina en pirroles, que son altamente tóxicos y es bien conocido en causar daños hepáticos (54).

3.3.16. Heparina

Uno de los componentes más conocidos y utilizados como un anticoagulante sorprendentemente se le ha asociado con eventos protrombóticos. La expresión clínica de los efectos trombóticos de la heparina es representada por la “trombocitopenia inducida por la heparina”, regularmente en pacientes en hemodiálisis (54). La causa de este tipo de trombocitopenia es debido a un mecanismo inmunológico el cual consiste en la formación de anticuerpos contra el complejo PF4-heparina y los trombos suelen generarse principalmente en el sistema arterial, pero con bajas ocurrencias en el sistema venoso (53, 54, 68). Se solía pensar que la heparina no fraccionada era la única causante de los eventos (principalmente las extraídas de conejas), sin embargo, la heparina de bajo peso molecular e incluso penta-sacarido sintético (fondaparinux) que mimetiza estructuralmente la zona de unión a antitrombina de la heparina han sido asociados a la trombocitopenia en menor medida (54).

3.3.17. Compuestos anti-VEGF

Los anti-VEGF han sido ampliamente usados para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, el cual consiste en repetidas dosis del fármaco por vía intravítrea (internamente dentro del ojo) (54). Los casos son principalmente arteriales y no existen datos claros sobre su patogenia, sin embargo, se teoriza que, en cierto punto de las repetidas dosis, parte del fármaco se infiltra a circulación sanguínea reduciendo los niveles de VEGF en sangre (54). Los bajos niveles de VEGF en sangre normalmente se asocia a daño endotelial, disrupción endotelial por apoptosis, activación y adhesión plaquetaria (53, 54).

Entre los fármacos más conocidos ranibizumab tiene mayor incidencia de trombosis arterial que bevacizumab (54).

3.3.18. Inmunomoduladores e inmunodepresores

Las preparaciones de interferón han sido utilizadas como un inmunomodulador tratante de casos de hepatitis C en combinación con ribavirin, el cual concentra una considerable cantidad de reportes de trombosis venosa en la retina atribuida a un efecto adverso exclusivo del fármaco debido a la ausencia de reportes sobre otras áreas afectadas (54). Las causas que se han asociado a este fenómeno son las alteraciones de los niveles de VEGF, ya que la administración de anti-VEGF muestra ser beneficiosa, y finalmente la acumulación de inmunocomplejos en las venas de la retina (54).

La ciclosporina es un fármaco inmunodepresor utilizado principalmente para el trasplante de órganos(54). Reportes indican la aparición de trombosis venosa mediada por activación plaquetaria y daño endotelial (53, 54).

3.3.19. Sildenafil y componentes similares

Sildenafil es un fármaco utilizado para la disfunción eréctil ha sido reportado consistentemente en la producción de trombosis arterial, relegando a la trombosis venosa a ocurrencias muy raras (54). Muchos de estos casos conllevan de forma concomitante el uso de otros productos y/o estados asociados como factor de riesgo (cocaína, cigarrillo, marihuana, hipertensión, hipercolesterolemia, etc)(54). Las causas aparentes son clásicas, desde hipertensión, desvío de sangre de las arterias coronarias y espasmos para oclusiones arteriales, aumentos en guanosa monofosfato cíclico (cGMP) que interfiere con la función endotelial, y finalmente estasis mediada por vasodilatación en venas (53, 54).

3.3.20. Marihuana y Hashish

La droga ilícita más utilizada globalmente, la cual usualmente se fuma en forma de cigarrillo y se define que genera un efecto eufórico (54). Paralelamente la droga conocida como hashish contiene múltiples cannabinoides el cual la más importante radica en el tetrahidrocannabinol (54). Fumar cannabis se ha asociado a efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, sistema respiratorio y el sistema cardiovascular(54). Se ha reportado una gran cantidad de casos de síndromes coronarios agudos, principalmente en hombres, donde la formación de trombos en las arterias coronarias ha sido demostrada por resonancia magnética o biopsia (54). Por otro lado, trombosis de origen venoso es excepcionalmente raro (54). Los mecanismos propuestos como causante de los eventos trombóticos arteriales se resumen en la activación plaquetaria, daño endotelial y una mayor demanda de oxígeno gatillada por la taquicardia (54, 69).

3.3.21. Sirulimus y componentes similares

Sirulimus, un antibiótico utilizado como inmunosupresor, y el agente quimioterapéutico paclitaxel han recibido gran atención en el uso de stents liberadores de fármacos (de las ingles DES) para intervenciones coronarias (54). Esta habilidad de inhibir la inflamación y la acción proliferativa ha permitido la reducción de las reacciones inflamatorias por el contacto con el metal presentes en los stents metálicos (del inglés BMS)(54). Sin embargo, DES se ha visto involucrado en trombosis y oclusión de arterias coronarias, del cual el mecanismo principal de estos eventos se ha asociado a una hipersensibilidad local y una inflamación crónica, reducción de VEGF renal, y finalmente incremento en la producción de factor tisular (53, 54, 70).

3.4. Alcohol y cirrosis hepática

La cirrosis, particularmente en su estado descompensado, es caracterizado por una profunda y compleja alteración hemostática que son tanto protrombóticas como hemorrágicas, por lo que en teoría podría conducir a eventos trombóticos y hemorrágicos (71). La etiología de la cirrosis varía geográficamente, desde alcoholismo, hepatitis C, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, entre otros (72). La reducción de componentes procoagulantes y anticoagulantes, junto el aumento de los niveles del factor VIII y factor von Willebrand (importantes componentes procoagulantes) indican una tendencia a la hipercoagulabilidad (71). El ambiente de baja presión, baja velocidad del flujo sanguíneo y alto volumen hemodinámico resulta en un ambiente único (73). En pacientes con cirrosis el desarrollo de trombosis de la vena porta se le atribuye a la estasis del flujo sanguíneo provenientes de una avanzada hipertensión portal acompañada del desarrollo espontáneo de derivaciones portosistémicas (conexión anormal del sistema portal hacia circulación evitando la detoxificación del hígado)(73).

El consumo de alcohol por otro lado, no se ha podido asociar a ningún tipo de evento trombótico. Ciertos estudios indican que tienen un efecto protrombótico causante de tromboembolismo venoso, mientras otros no logran demostrar una asociación (74). En el estudio analítico realizado por Hanna et al, el consumo de alcohol de forma crónica no se correlaciona con una mayor probabilidad de sufrir un evento trombótico comparado con pacientes no alcohólicos, de los cuales para trombosis venosa profunda los pacientes alcohólicos tenían la mitad de probabilidad de sufrir trombosis venosa profunda y un riesgo similar de sufrir tromboembolismo pulmonar que los pacientes no alcohólicos (74).

3.5. Infecciones

Las infecciones sistémicas y localizadas aumentan el riesgo de sufrir trombosis entre 2 a 20 veces y es un factor de riesgo independiente que puede provocar eventos como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (75). La ventana de mayor riesgo es durante el periodo de infección activa o las semanas posteriores a esta (75). Todo tipo de infección puede elevar los riesgos de sufrir un evento trombótico, sin embargo, algunas tienden a poseer mayores probabilidades de causarlos que otros (75). La activación del sistema de la coagulación también ha sido documentada por agentes no bacterianos como virus, protozoos, hongos y espiroquetas (76). El riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso se ve aumentado en casos de neumonía, infecciones del tracto urinario sintomático, periodontitis, gingivitis, infecciones intrabdominales e infecciones sistémicas del sistema circulatorio(75). Los agentes más comunes en causar algún tipo de trombosis son *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, el virus Epstein-Bar, el virus del herpes, citomegalovirus, viruela, varicela, ébola, influenza, dengue y el VIH (75). Los mecanismos asociados a la generación de trombosis por infecciones son debido a la inducción de la inflamación con depósitos de fibrina intravascular, liberación de factor tisular por daño endotelial, inhibición de proteína C y S, elevación de PAI-1, la liberación de citoquinas (principalmente IL-6) (76).

Uno de las amenazas emergentes de la pandemia de Covid-19 es la capacidad de SARS-CoV-2 de causar trombosis arterial y venoso tanto en macro como microcirculación (77). El sitio de unión de para este virus suele ser el pulmón, el cual mediante su proteína S puede unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) dentro del mismo órgano (77, 78). ACE2 puede ser expresado no solo por el pulmón sino también por otros tejidos y órganos como corazón, cerebro, riñón, testículos, endotelio, entre otros(77, 78). La infección por SARS-Cov-2 por ende genera un aumento de angiotensina II y disminuye los niveles del péptido angiotensina 1-7 que posee una importante actividad antiinflamatoria y antitrombótica en el endotelio(78). En consecuencias múltiples

mecanismos como la generación de ROS, reducción de óxido nítrico, daño endotelial, activación y elevación de factor von Willebrand, tormenta de citoquinas, acumulación de trampas de neutrófilos extracelular (NETs), reactividad de plaquetas y activación de la vía de proteínas quinasas inducidas por mitógenos (MAPKs)(78).

CONCLUSIONES

A pesar de las interacciones entre los diferentes sistemas y componentes que mantienen estable la circulación sanguínea, cualquier cambio o combinación de estos pueden irrumpir en esta estabilidad presente en el organismo. Cada uno de los factores de riesgo documentados alteran cuantitativa y/o funcionalmente algunos de estos componentes ya sea de forma directa o indirecta, y la presencia de varios de estos factores de riesgo se potencian entre sí. Como resultado se es de vital importancia minimizar los efectos producidos por aquellos factores de riesgo no modificables debido a que nuestra tecnología en la medicina actual aun no nos permite la erradicación de todos estos riesgos. Por otra parte, el conocimiento sobre aquellos factores modificables que si se pueden evadir cobra gran relevancia en la búsqueda de alternativas y la evasión de eventos trombóticos en pacientes sanos. La promoción del conocimiento es clave y con esto en mente la recopilación de toda aquella información recabada hasta la actualidad puede ayudar a que toda esta información llegue a la una nueva audiencia y pueda ser utilizada como guía para no solo otras investigaciones, sino también impactar en la realización de políticas a nivel nacional para minimizar el impacto de estos factores de riesgo en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
2. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-8.
3. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549-64.
4. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int*. 2006;10 Suppl 2:S2-4.
5. Palomo González I, Pereira Garcés JI, Palma Behnke J. Hematología : fisiopatología y diagnóstico. Talca, Chile: Talca, Chile : Universidad de Talca; 2005.
6. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38(11):785-91.
7. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S276-s84.
8. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e14.
9. Dalal PJ, Muller WA, Sullivan DP. Endothelial Cell Calcium Signaling during Barrier Function and Inflammation. *Am J Pathol*. 2020;190(3):535-42.
10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40.
11. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327-58.
12. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):159-66.
13. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017;130(16):1795-9.
14. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):526-48.
15. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478-93.

16. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2008;140(5):488-95.
17. Thachil J. Deep vein thrombosis. *Hematology.* 2014;19(5):309-10.
18. Jackson SP. Arterial thrombosis--insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.* 2011;17(11):1423-36.
19. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S33-s6.
20. Poredoš P. Interrelationship between venous and arterial thrombosis. *Int Angiol.* 2017;36(4):295-8.
21. Tzoran I, Hoffman R, Monreal M. Hemostasis and Thrombosis in the Oldest Old. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(7):624-31.
22. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16.
23. Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vasc Med.* 2018;23(4):388-99.
24. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016;91(1):46-9.
25. Poudel S, Zeb M, Kondapaneni V, Gutlapalli SD, Choudhari J, Sodiya OT, et al. Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. *Cureus.* 2020;12(12):e11984.
26. Ahmed SA, Hameed SA, Hussien BM, Salihi A. Prevalence of the prothrombin G20210A mutation among ischemic stroke patients. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2020;12(3):227-30.
27. Bravo-Pérez C, Vicente V, Corral J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):397-405.
28. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Ann Pharmacother.* 2016;50(9):758-67.
29. Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency - practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(4):459-67.
30. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(10):1281-5.

31. Lang TC, Zhao R, Kim A, Wijewardena A, Vandervord J, McGrath R, et al. Plasma protein C levels are directly associated with better outcomes in patients with severe burns. *Burns*. 2019;45(7):1659-72.
32. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008;14(6):1222-8.
33. Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):176-84.
34. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;31(6):406-17.
35. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-s7.
36. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021;198:213-21.
37. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res*. 2018;41(4):372-83.
38. Božič-Mijovski M. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48 Suppl 1:S89-95.
39. Labudovic D, Kostovska I, Toseska Trajkovska K, Cekovska S, Brezovska Kavrakova J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) - Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep*. 2019;120(2-3):39-51.
40. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(2):217-25.
41. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;192:40-51.
42. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121.
43. Westein E, Hofer T, Calkin AC. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect? *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(12):1245-60.
44. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davì G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129(3):371-7.

45. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620954282.
46. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JLJ, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151).
47. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020;225:33-53.
48. Franklin BA, Brook R, Arden Pope C, 3rd. Air pollution and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40(5):207-38.
49. Al-Nasser B. Influence of Tobacco Smoking on Perioperative Risk of Venous Thromboembolism. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(1):11-6.
50. DiGiacomo SI, Jazayeri MA, Barua RS, Ambrose JA. Environmental Tobacco Smoke and Cardiovascular Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;16(1).
51. Orkaby AR, Forman DE. Physical activity and CVD in older adults: an expert's perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(1):1-10.
52. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143-211.
53. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-induced thrombosis: an update. *Drug Saf.* 2013;36(8):585-603.
54. Girolami A, Cosi E, Tasinato V, Santarossa C, Ferrari S, Girolami B. Drug-Induced Thrombophilic or Prothrombotic States: An Underestimated Clinical Problem That Involves Both Legal and Illegal Compounds. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(7):775-85.
55. Girolami A, de Marinis GB, Bonamigo E, Treleani M, Vettore S. Arterial and venous thromboses in patients with idiopathic (immunological) thrombocytopenia: a possible contributing role of cortisone-induced hypercoagulable state. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(6):613-8.
56. Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res.* 2013;131 Suppl 1:S1-3.
57. Meaidi A, Mørch L, Torp-Pedersen C, Lidegaard O. Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100882.

58. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf.* 2014;37(11):897-902.
59. Di X, Chen M, Shen S, Cui X. Antipsychotic use and Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* 2021;296:113691.
60. Freedman J, Glueck CJ, Prince M, Riaz R, Wang P. Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res.* 2015;165(5):537-48.
61. Grasser EK, Miles-Chan JL, Charrière N, Loonam CR, Dulloo AG, Montani JP. Energy Drinks and Their Impact on the Cardiovascular System: Potential Mechanisms. *Adv Nutr.* 2016;7(5):950-60.
62. Flanagan CM, Kaesberg JL, Mitchell ES, Ferguson MA, Haigney MC. Coronary artery aneurysm and thrombosis following chronic ephedra use. *Int J Cardiol.* 139. Netherlands: Published by Elsevier Ireland Ltd.; 2010. p. e11-3.
63. Sharma T, Kumar M, Rizkallah A, Cappelluti E, Padmanabhan P. Cocaine-induced Thrombosis: Review of Predisposing Factors, Potential Mechanisms, and Clinical Consequences with a Striking Case Report. *Cureus.* 2019;11(5):e4700.
64. Ceran C, Aksam E, Aksam B, Yenidünya S, Suludere Z, Demirseren ME. Tamoxifen-Related Thrombosis: An Experimental Study in Rat Venous Microvascular Anastomosis Model. *Ann Plast Surg.* 2017;78(2):213-6.
65. Zhao J, Xu Y, Xie J, Liu J, Zhang R, Yan X. Roxadustat Does Not Affect Platelet Production, Activation, and Thrombosis Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(10):2523-37.
66. Nguyen TT, Palmaro A, Montastruc F, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Signal for Thrombosis with Eltrombopag and Romiplostim: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Within VigiBase®. *Drug Saf.* 2015;38(12):1179-86.
67. Waheed W, Aljerdi S, Decker B, Cushman M, Hamill RW. Cerebral venous thrombosis associated with thyrotoxicosis, the use of desmopressin and elevated factor VIII/von Willebrand factor. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
68. Zhou P, Yin JX, Tao HL, Zhang HW. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;504:73-80.
69. Dahdouh Z, Roule V, Lognoné T, Sabatier R, Grollier G. Cannabis and coronary thrombosis: What is the role of platelets? *Platelets.* 2012;23(3):243-5.

70. Sane M, Dighe V, Patil R, Hassan PA, Gawali S, Patravale V. Bivalirudin and sirolimus co-eluting coronary stent: Potential strategy for the prevention of stent thrombosis and restenosis. *Int J Pharm.* 2021;600:120403.
71. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(2):442-53.
72. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312-24.
73. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1582-99.e1.
74. Hanna K, Khalid A, Hamidi M, Gries L, Haddadin Z, Kulvatunyou N, et al. Chronic Alcohol Consumption and Risk of Deep Venous Thrombosis: A Propensity-Matched Analysis. *J Surg Res.* 2019;244:251-6.
75. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol.* 2019;10:2569.
76. Levi M, van der Poll T, Schultz M. Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):506-14.
77. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 2020;127(4):571-87.
78. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143-60.