

## **Trombosis venosa y trombosis arterial: ¿tienen un denominador común?**

COORDINADORES: J.M. SORIA. *Barcelona*  
P. MARCO. *Alicante*

### **Resumen del simposio**

Tradicionalmente, se ha considerado que la trombosis arterial y venosa son entidades separadas, y con expresión clínica diferente. Esto se ha atribuido a su localización dentro del sistema vascular, fisiopatología y situaciones o factores de riesgo ambientales y genéticos.

Sin embargo, los progresos alcanzados en el conocimiento de ambos procesos evidencian conexiones entre ambas, de forma que muchos pacientes con enfermedad tromboembólica venosa presentan factores de riesgo para padecer enfermedad isquémica coronaria o accidente vascular cerebral trombótico. Las últimas publicaciones que asocian la obesidad, o el síndrome de resistencia a la insulina con la elevación del PAI-1, con ambos tipos de manifestaciones trombóticas son una llamada de atención a una probable vía de estudio y nueva estratificación de los factores de riesgo clínicos, plasmáticos y genéticos.

En este simposio, el doctor Reverter resume de forma rigurosa la fisiología de la proteína TAFI y su implicación como nexo de unión entre la coagulación y la fibrinólisis. Analiza la relación entre las alteraciones de esta proteína y las diferentes patologías trombóticas, tanto en el territorio arterial como el venoso, estando implicados no sólo los niveles antigénicos o funcionales, sino los diversos polimorfismos que influyen en la expresión o en la funcionalidad del TAFI. Los estudios actuales son especialmente relevantes en cardiopatía isquémica y su respuesta a la trombolisis, accidente isquémico trombótico cerebral y en tromboembolismo venoso, especialmente en el riesgo de recurrencias.

El doctor Souto analiza las diferencias entre los factores ambientales, y genéticos en la trombosis arterial y venosa, como una exhaustiva revisión de la literatura, enriquecida con los datos publicados en su grupo del Hospital de Sant Pau recogidos en el proyecto GAIT. Los resultados orientan hacia factores genéticos comunes de ambas formas clínicas de presentación de la trombosis. Sin duda, un campo de investigación muy atractivo.

Por su parte, el doctor Marín expondrá su experiencia en un campo tan importante de la patología trombótica como es la fibrilación auricular. Además de exponer los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, nos dice cómo en esta enfermedad también se hace patente la triada de Virchow, especialmente interesantes son los hallazgos en las alteraciones en el endotelio y los marcadores de trombofilia presentes en los pacientes con FA, asociados a ciertos polimorfismos genéticos.

Y finaliza el simposio con la presentación del profesor G. Lowe que expondrá la relación entre la aterotrombosis y la ETV, y su expresión clínica en un mismo paciente. Indica que los hábitos de vida, factores constitucionales y enfermedades asociadas son determinantes en esta asociación. Lo hace patente en patologías como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o el síndrome del anticuerpo antifosfolípido que avalan ese concepto tan gráfico del riesgo trombótico total y que deben construir el camino a la valoración personalizada de cada paciente para diseñar el tratamiento antitrombótico a medida.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y TROMBOEMBOLIA VENOSA: ¿ESTÁ EL TAFI IMPLICADO EN SU PATOGENIA?

J.C. REVERTER CALATAYUD

M.D. TÀSSIES PENELLA

*Servicio de Hemoterapia y Hemostasia*

*Hospital Clínic i Provincial. Barcelona*

### Definición y terminología

El TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) es un zimógeno que tras ser activado por la trombina se convierte en TAFI activado, enzima que inhibe la fibrinólisis. Esta enzima fue descrita independientemente por cuatro grupos, que emplearon distintas terminologías para su identificación: carboxipeptidasa U (de inestable), carboxipeptidasa R (de arginina), carboxipeptidasa B (de amino-residuos básicos) y TAFI activado<sup>1,2</sup>. El zimógeno se denomina TAFI o procarboxipeptidasa (U, R o B). Aún no hay un acuerdo para emplear una nomenclatura común. Aunque el Comité de Nomenclatura de la *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* recomienda carboxipeptidasa U. Sin embargo, es preferible denominar las enzimas por su especificidad o por su acción catalítica general, por lo que posiblemente el término carboxipeptidasa B sería más específico<sup>1</sup>. No obstante, en la literatura médica el término TAFI se ha impuesto a los otros por ser el que describe mejor su función dentro de la hemostasia. En el presente texto emplearemos la terminología TAFI y TAFI activado para el zimógeno y para la enzima, respectivamente.

El TAFI es una metalocarboxilasa de la familia M14, subfamilia A. Se sintetiza en el hígado como un prepro péptido de 423 aminoácidos con un dominio catalítico de 309 aminoácidos<sup>2</sup>. El fragmento amino terminal se elimina durante la translocación a través de la membrana, dando lugar a la forma madura de TAFI de 401 aminoácidos y un peso molecular de 56 KDa. El TAFI es una proteína glicosilada, en la que los carbohidratos incrementan la masa total en un 20%<sup>1</sup>.

En el plasma el TAFI circula, al parecer, formando complejos con el plasminógeno<sup>1</sup>. También se ha identificado TAFI en los gránulos alfa de las plaquetas, sintetizado en los megacariocitos y liberado durante su activación<sup>1,2</sup>.

### Funciones del TAFI

El TAFI es un potente inhibidor de la fibrinólisis<sup>3</sup>. La activación del TAFI se produce por la rotura de la po-

sición Arg-92 por la trombina, la plasmina, la meizotrombina, la elastasa de los neutrófilos o la tripsina. La liberación del péptido de activación descubre el lugar de unión del sustrato. La activación del TAFI por la trombina es ineficiente y precisa de niveles altos de trombina<sup>1-3</sup>. Sin embargo, puede activarse de una forma más eficiente por el complejo trombina-trombomodulina, que incrementa su actividad catalítica aproximadamente 1.250 veces<sup>1-3</sup>. La capacidad de la plasmina de activar al TAFI es mucho menor, pero puede ser estimulada por los glicosaminoglicanos (como la heparina o los presentes en la matriz extracelular).

La fibrinólisis fisiológica se inicia cuando interactúan en la superficie de la fibrina el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el plasminógeno. Esta unión está mediada por interacciones específicas de los residuos lisina carboxi-terminales de la fibrina. Los complejos ternarios t-PA, plasminógeno y fibrina incrementan la formación catalítica de plasmina a partir del plasminógeno. El TAFI activado actúa como inhibidor de la fibrinólisis al eliminar los residuos lisina carboxi-terminales de la fibrina parcialmente degradada por la plasmina, con lo que elimina los sitios de unión del plasminógeno e inhibe, por tanto, la activación del plasminógeno por parte del t-PA<sup>4</sup>.

Tras la formación inicial del coágulo de fibrina, la trombina generada activa la vía intrínseca de la coagulación a través de la retroalimentación del factor XI, generando una mayor cantidad de trombina<sup>1,2</sup>. Esta mayor cantidad de trombina resulta en la activación del TAFI, mediada por la trombomodulina, y, por tanto, en la inhibición de la fibrinólisis.

La trombina unida a la trombomodulina activa también a la proteína C, lo que parece ocurrir simultáneamente a la activación del TAFI. El balance entre la acción anticoagulante (vía proteína C) y la antifibrinolítica (vía TAFI) de la trombina unida a la trombomodulina depende de su concentración, predominando la antifibrinolítica a concentraciones de trombina relativamente más bajas y la anticoagulante a concentraciones más altas. Así, el TAFI es un importante nexo entre la coagulación y la fibrinólisis.

Además de su acción en la fibrinólisis, el TAFI activado tiene efecto sobre la angiogénesis inhibiendo la endostatina y efecto antiinflamatorio mediado por la inactivación del C3a y C5a del complemento y de la bradisinina<sup>1,2,5</sup>.

El TAFI activado es una proteína inestable, muy sensible a la temperatura, que se inactiva por un cambio conformacional y por una posterior proteólisis. La semivida del TAFI activado a 37 °C es de 10 minutos<sup>1,2</sup>. El TAFI activado unido a la fibrina parcialmente degradada parece ser más resistente a la pérdida de actividad<sup>1,2</sup>.

La importancia clínica del TAFI no está todavía bien establecida, aunque se ha sugerido que un aumento de los niveles plasmáticos de TAFI conlleva un estado hipofibrinolítico, que se ha identificado como factor de riesgo en trombosis venosas<sup>6</sup> y se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica arterial<sup>7</sup>.

### Polimorfismos del gen del TAFI

El TAFI presenta una marcada variabilidad interindividual de sus niveles plasmáticos<sup>1</sup>. Los niveles de TAFI se ven poco afectados por los factores ambientales de riesgo cardiovascular<sup>1,2</sup>, estando en gran parte determinados genéticamente<sup>1,2</sup>. El gen del TAFI está localizado en el cromosoma 13q14.11, tiene un tamaño de 48 kb, contiene 11 exones y 10 intrones y su región promotora carece de la secuencia de consenso TAATA, de manera que la transcripción se inicia en diferentes lugares del gen. Se han descrito dieciséis polimorfismos en el gen del TAFI<sup>8-11</sup>. Diez de ellos están localizados en la región promotora, tres en la región 3'-UTR y tres en la región codificante del gen. Entre estos últimos, dos dan lugar al cambio de un aminoácido (505A/G→Ala147Thr y 1040C/T→Thr325Ile) y el tercero es un polimorfismo silente (+678C/T). Algunos de estos polimorfismos han sido relacionados con los niveles plasmáticos de TAFI. El C+1542G en la región 3'-UTR y el Ala147Thr fueron descritos en un primer estudio como responsables de más del 60% de la variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de esta proteína<sup>8</sup>. La frecuencia alélica para el polimorfismo C+1542G es de 0,70/0,30; y para el polimorfismo Ala147Thr es 0,76/0,24<sup>8</sup>. Los genotipos +1542CC y 147Ala/Thr están relacionados con niveles más elevados de TAFI. Ambos polimorfismos parecen tener un efecto aditivo en los niveles de TAFI, de manera que los individuos portadores a la vez de los alelos +1542CC y 147Ala/Thr tienen niveles de TAFI tres veces superiores a los individuos +1542GG y 147Ala/Ala<sup>8</sup>. Los polimorfismos de la región promotora y 3'-UTR asociados con los niveles plasmáticos de TAFI se encuentran en fuerte desequilibrio de ligamiento entre sí y con el polimorfismo Ala147Thr de la región codificante; a su vez, Ala147Thr está en desequilibrio de ligamiento con Thr325Ile. Por tanto, los niveles de TAFI parecen asociarse a haplotipos determinados.

El polimorfismo Thr325Ile (frecuencia alélica 0,64/0,36) tiene un particular interés porque se ha relacionado, además de con los niveles de TAFI, con la estabilidad del mismo, de manera que la variante 325Ile determinaría una isoforma más estable, de vida media más larga y con un efecto antifibrinolítico superior al de la isoforma 325Thr<sup>2</sup>.

### Medición del TAFI plasmático

El TAFI plasmático se ha medido de diversas maneras, lo que puede haber influido en algunos estudios en la relación evidenciada o no con las manifestaciones clínicas. Los dos métodos más habituales con los que se ha determinado son la medición del contenido antigénico, usualmente por ELISA, y la de la capacidad del plasma de generar TAFI activado tras la adición de trombina-trombomodulina<sup>2</sup>. Otros métodos que se han empleado son la cuantificación del TAFI activado circulante y del péptido de activación del TAFI liberado, o el efecto de la *potato carboxypeptidase inhibitor* (un inhibidor del TAFI) en ensayos globales de la fibrinólisis como el *clot lysis time*<sup>2</sup>.

Esta diversidad de métodos ha dificultado la comparación de estudios; y el más usado de ellos –la determinación el contenido antigénico– se ha visto influido por la evolución de la especificidad de los anticuerpos empleados. Los estudios que relacionaban los polimorfismos de TAFI con sus niveles plasmáticos se cuestionaron cuando se comprobó que la sustitución Thr325Ile tenía impacto en la inmunorreactividad de la isoforma, de modo que los ELISA comerciales disponibles hasta entonces eran sólo parcialmente sensibles para la isoforma Ile325<sup>12</sup>. Por ello, la asociación entre los polimorfismos de TAFI y sus niveles plasmáticos observados en los estudios previos podría reflejar en realidad una menor sensibilidad de los ELISA utilizados para determinadas isoformas, más que verdaderas diferencias en los niveles de expresión. Posteriormente se han desarrollado nuevos ELISA que no están influidos por los polimorfismos de TAFI. Estudios recientes que utilizan los nuevos ELISA han demostrado que los niveles plasmáticos de TAFI están influidos por sus polimorfismos, pero en un grado menor que el previamente hallado. Así, Morange *et al.*<sup>13</sup>, con el nuevo ELISA sensible para la isoforma Ile325, demostraron que los polimorfismos de TAFI explican un 20-25% de la variabilidad del mismo, en vez del 60% reportado previamente por el mismo grupo con un ELISA que detectaba parcialmente la isoforma.

### Relación con la cardiopatía isquémica y con el ictus

Los estudios epidemiológicos que relacionan los niveles de TAFI con el riesgo de enfermedad coronaria han resultado ser hasta cierto punto contradictorios; aunque normalmente los niveles altos de TAFI o los polimorfismos del gen del TAFI causantes de niveles plasmáticos más elevados se han relacionado con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria aguda<sup>2,14</sup>. Sin embargo, en un estudio (el estudio PRIME) se ha visto que los niveles muy elevados de TAFI po-

dían ser protectores para el infarto agudo de miocardio<sup>15</sup>. Además, en este mismo estudio PRIME se ha visto que la relación del angor con los niveles de TAFI era variable entre poblaciones, y solamente se daba en la población francesa, pero no en la de Irlanda del Norte<sup>16</sup>. La razón por la que los niveles de TAFI muy elevados se han asociado a un menor riesgo de trombosis arterial<sup>15,16</sup> no está clara. Se ha supuesto que este efecto no estaría relacionado con la acción del TAFI en la fibrinólisis, sino con sus efectos antiinflamatorios mediados por la inactivación de los componentes del complemento C3a y C5a y por la protección frente a la hipotensión inducida por la bradicinina<sup>5</sup>. Sin embargo, estos resultados discordantes también pueden ser debidos a diferencias en el diseño del estudio o en los métodos usados para la determinación de TAFI. Así, cuando los propios autores<sup>13</sup> reanalizaron los datos del estudio PRIME empleando un ELISA capaz de detectar todas las isoformas de TAFI, no hallaron relación de los niveles de TAFI con el angor ni con la enfermedad coronaria, tanto en franceses como en norirlandeses. Además, cuando este mismo grupo reevaluó –tras la nueva determinación del TAFI con el nuevo ELISA– sus hallazgos, en los que los niveles elevados de TAFI se habían relacionado con un menor riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>17</sup>, no se halló relación entre los niveles de TAFI y los eventos cardiovasculares evaluados.

Aunque, de forma general, los resultados de los estudios en que se han usado ELISA que detectan parcialmente alguna de las isoformas del TAFI deben ser tomados con precaución, en tres estudios que utilizan ensayos de TAFI funcional se ha hallado relación de los niveles altos con infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes<sup>18</sup>, con síndrome coronario agudo<sup>14</sup> o en pacientes con angor estable<sup>7</sup>. Sin embargo, estos estudios son retrospectivos, por lo que no se puede descartar que los niveles elevados de TAFI sean una consecuencia más que una causa de la enfermedad coronaria. Sin embargo, en el estudio de Silveira *et al.*<sup>7</sup> los niveles de TAFI se correlacionaron con los de factor VII y los de proteína C, sugiriendo un mecanismo común de modulación de los niveles de las tres proteínas.

También se ha identificado en algunos estudios<sup>7,16</sup> –pero no en todos<sup>19</sup>– correlación entre el nivel elevado de TAFI y una mayor probabilidad de reestenosis tras una intervención coronaria percutánea.

En diversos estudios se ha analizado la asociación entre polimorfismos de TAFI en enfermedad coronaria, con resultados discordantes. El alelo 147Thr del polimorfismo Ala147Thr se halló como protector del infarto de miocardio en el estudio HIFMECH<sup>15</sup>, mientras que en el estudio PRIME se relacionó con un mayor riesgo de angor en Francia, pero no en Irlanda del Norte<sup>16</sup>. Por su parte, Segev *et al.*<sup>20</sup> han encontrado relación entre el polimorfismo Thr325Ile y los niveles de

TAFI, y también con el riesgo de reestenosis a los 6 meses. De forma global, parece que los polimorfismos del TAFI se asocian a sus niveles plasmáticos, pero que su relación con la enfermedad coronaria no está tan clara<sup>13</sup>.

Respecto a la posible relación entre el ictus isquémico y el TAFI, hay todavía menos datos. Santamaría *et al.*<sup>21</sup> hallaron que los niveles altos de TAFI funcional incrementaban unas seis veces el riesgo de padecer ictus isquémico, lo que fue corroborado por Leebeek *et al.*<sup>22</sup>. Por su parte, Montaner *et al.*<sup>23</sup> encontraron a las 24 horas de un ictus isquémico niveles de TAFI antígeno elevados, en comparación con los controles. Sin embargo, otra investigación<sup>24</sup> realizada en estudios necrópsicos en población japonesa no ha hallado relación del polimorfismo Ala147Thr ni del Thr325Ile con el infarto cerebral o la aterosclerosis. Este estudio no dispone de determinación del TAFI plasmático. Finalmente, Ladenvall *et al.*<sup>25</sup> analizaron once polimorfismos y los niveles de TAFI en relación con el ictus. Ambas mediciones de TAFI relacionaron los niveles más altos con una mayor probabilidad de desarrollar ictus isquémico, tras ajustar por los factores tradicionales de riesgo. Asimismo, los genotipos y haplotipos se relacionaron con los niveles de TAFI, pero no se halló relación entre los polimorfismos y el ictus.

## Relación con la tromboembolia venosa

En el *Leiden Thrombophilia Study*<sup>6</sup> se observó que la elevación del TAFI antígeno por encima del percentil 90 se asociaba a trombosis venosa. Sin embargo, los valores medios de la población con trombosis venosa y los de los controles no fueron diferentes. En otro estudio<sup>26</sup> no se observaron diferencias entre los niveles de TAFI de los pacientes con embolismo pulmonar demostrado y aquellos con sospecha clínica, pero en los que se descartó el embolismo.

Respecto a la asociación del tromboembolismo venoso con los polimorfismos del TAFI, Franco *et al.*<sup>9</sup> encontró relación entre el polimorfismo –438G/A (genotipos G/A o A/A) con un menor riesgo de trombosis y con niveles menores de TAFI. Esta relación fue corroborada por Zidane *et al.*<sup>27</sup>, que hallaron que los individuos –438A homocigotos tenían menos riesgo de tromboembolismo pulmonar, lo que era más marcado en mujeres que tomaban anticonceptivos orales. Sin embargo, Zee *et al.*<sup>28</sup> analizaron seis polimorfismos del TAFI en relación con el desarrollo de tromboembolismo venoso y no hallaron relación con ninguno de ellos, ni considerados individualmente ni considerados por haplotipos. Asimismo, Martini *et al.*<sup>29</sup>, en un estudio de los polimorfismos –438G/A, Ala147Thr (505 G/A) y Thr325Ile (1040C/T) en 471 pacientes con

un primer episodio de trombosis venosa, encontraron que todos ellos estaban relacionados con los niveles de TAFI, pero sólo el Ala147Thr se relacionó con el riesgo de trombosis. Sin embargo, el alelo de menor riesgo fue el 147Thr, que es el que se asoció a niveles más elevados de TAFI. Por su parte, en un estudio de trombosis intraabdominal, De Bruijne<sup>30</sup> evaluó cuatro polimorfismos de TAFI en 39 pacientes con Budd-Chiari y 85 con trombosis portal, encontrando relación de Ala147Thr con el riesgo de trombosis (menor riesgo en 147Thr homocigotos). Además, en los pacientes con trombosis venosa los niveles de TAFI antígeno elevado (por encima del percentil 75) se asociaron con una probabilidad doble de presentar recurrencias que los pacientes con niveles de TAFI inferiores<sup>31</sup>.

La especial relación de la activación del TAFI con la concentración de trombina ha llevado a hipotetizar que los niveles de TAFI podrían tener una especial relevancia en situaciones de trombofilia en las que la generación de trombina puede verse aumentada, como es el caso del factor V Leiden o de la mutación G20210A del gen de la protrombina. Además, se ha sugerido que la mayor activación del TAFI podría ser la causa del incremento de trombosis observado en los pacientes con niveles elevados de factor VIII, IX u XI<sup>1</sup>. Así, se ha demostrado una mayor activación de TAFI en el plasma de los pacientes con factor V Leiden o la mutación G20210A del gen de la protrombina. En los pacientes portadores de factor V Leiden y tromboembolismo venoso se han encontrado niveles de TAFI antígeno más elevados que en sus familiares de primer grado portadores de factor V Leiden sin trombosis<sup>32</sup>. Sin embargo, otros estudios no han mostrado asociación entre TAFI elevado y trombosis venosa en portadores de factor V Leiden o de la mutación G20210A de la protrombina<sup>33</sup>.

## Relación con la trombosis farmacológica

Se ha sugerido que los niveles de TAFI podrían determinar la respuesta al tratamiento trombolítico. En estudios experimentales de trombolisis arterial y venosa en modelos animales, se ha documentado una mejor respuesta fibrinolítica cuando se inhibía la actividad del TAFI<sup>34-37</sup>. En un modelo canino de trombolisis arterial coronaria se ha demostrado que la inhibición de la actividad carboxipeptidasa, mediante la administración de *potato carboxypeptidase inhibitor* durante la trombolisis con t-PA, disminuye el tiempo requerido para la reperfusión<sup>34</sup>. En un modelo de trombolisis yugular en conejos<sup>35</sup>, tanto la inhibición de la activación del factor XI como la del TAFI incrementaron la fibrinólisis endógena. Asimismo, en otro modelo de trombosis yugular en conejos<sup>36</sup> se ha demostrado que la inhibición

del TAFI activado incrementa la fibrinólisis inducida por t-PA. Finalmente, en un modelo de trombolisis arterial en conejos<sup>37</sup> se ha demostrado que la administración de t-PA junto con un inhibidor del TAFI activado mejoraba de forma significativa la tasa de repermeabilización. Sin embargo, en humanos no se ha encontrado relación entre los niveles de TAFI antígeno y la respuesta de recanalización de la arteria cerebral media por t-PA<sup>38</sup>.

## Conclusiones

El TAFI está implicado de una forma compleja en la regulación de la fibrinólisis fisiológica, y constituye un nexo entre la coagulación y la fibrinólisis.

Aunque hay discrepancias, que pudieran ser fundamentalmente metodológicas, los niveles de TAFI elevados parecen estar en relación con un mayor riesgo de enfermedad coronaria y, con mayor probabilidad, de reestenosis tras una angioplastia. Los polimorfismos del TAFI se asocian a los niveles del mismo, pero su relación con la cardiopatía isquémica no está tan clara. Esta aparente paradoja de que el riesgo clínico se asocie a los niveles de proteína pero no a los polimorfismos, aunque los polimorfismos se relacionen con los niveles de proteína, se observa repetidamente en diversos genes involucrados en el riesgo de enfermedad vascular arterial, lo que podría indicar la compleja modulación del fenotipo por causas no genéticas.

En la trombosis venosa, los resultados no son concluyentes, pero sugieren la posibilidad de su asociación y la de una mayor probabilidad de recidiva con niveles de TAFI elevados y con los polimorfismos que los causan.

El TAFI, por su relación con la respuesta a la trombolisis en modelos experimentales, puede constituirse en una potencial diana terapéutica en el tratamiento trombolítico.

## Bibliografía

1. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JCM. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res* 2001; 101: 329-54.
2. Leurs J, Hendriks D. Carboxypeptidase U (TAFIa): a metallo-carboxypeptidase with a distinct role in haemostasis and a possible risk factor for thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2005; 94: 471-87.
3. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-84.
4. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by acti-

- vated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81.
5. Mosnier LO, Bruma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an instable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2445-53.
6. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855-9.
7. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Scharpe S, Stromquist M, et al. Plasma procarboxipeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 364-8.
8. Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC, Tired L, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97: 2053-58.
9. Franco RF, Fagundes MG, Meijers JCM, Reitsma PH, Lourenço D, Morelli V, et al. Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. *Haematologica* 2001; 85: 510-7.
10. Zhao L, Morser J, Bajzar L, Nesheim M, Nagashima M. Identification and characterization of two thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor isoforms. *Thromb Haemost* 1998; 80: 949-55.
11. Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FW, Bulk S, Schneider M, Boffa M, et al. A novel possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood* 2001; 98: 1992-3.
12. Gils A, Alessi MC, Brouwers E, Peeters M, Marx P, Leurs J, et al. Development of a genotype 325-specific proCPU/TAFI ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1122-7.
13. Morange PE, Tregouet DA, Frere C, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, et al. TAFI gene haplotypes, TAFI plasma levels and future risk of coronary heart disease: the PRIME study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1503-10.
14. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Borrell M, Mateo J, Ortín R, Fontcuberta J. Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004; 89: 880-1.
15. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 867-73.
16. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89: 554-60.
17. Juhan-Vague I, Morange PE; PRIME Study Group. Very high TAFI antigen levels are associated with a lower risk of hard coronary events: the PRIME Study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2243-4.
18. Zorio E, Castelló R, Falcó C, España F, Osa A, Almenar L, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolytic function and the protein C system. *Br J Haematol* 2003; 122: 958-65.
19. Cruden NL, Graham C, Harding SA, Ludiam CA, Fox KA, Newby DE. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2006; 118: 189-97.
20. Segev A, Hegele RA, Lau HK, Sparkes JD, Teitel JM, Chisholm RJ, et al. Thr325Ile polymorphism of the TAFI gene is related to TAFI antigen plasma levels and angiographic restenosis after percutaneous coronary interventions. *Thromb Res* 2004; 114: 137-41.
21. Santamaría A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, Martí-Fabregas J, et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003; 34: 2387-91.
22. Leebeek FW, Goor MP, Guimaraes AH, Brouwers GJ, Maat MP, Dippel DW, et al. High functional levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor are associated with an increased risk of first ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2211-8.
23. Montaner J, Ribó M, Monasterio J, Molina CA, Álvarez-Sabín J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1038-40.
24. Akatsu H, Yamagata H, Chen Y, Miki T, Kamino K, Takeida M, et al. TAFI polymorphisms at amino acids 147 and 325 are not risk factors for cerebral infarction. *Br J Haematol* 2004; 127: 440-7.
25. Ladvall C, Gils A, Jood K, Blomstrand C, Declerck PJ, Jern C. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 955-62.
26. Schroeder V, Kucher N, Kohler HP. Role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 492-3.
27. Zidane M, De Visser MC, Ten Wolde M, Vos HL, De Moyné W, Bertina RM, et al. Frequency of the TAFI -438G/A and factor XIIIa Val34Leu polymorphisms in patients with objectively proven pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 90: 339-45.
28. Zee RYL, Hegener HH, Ridker PM. Carboxypeptidase B2 gene polymorphisms and the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2819-21.
29. Martini CH, Brandts A, De Bruijne EL, Van Hylckama Vlieg A, Leebeek W, Lisman T, et al. The effect of genetic variants in the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene on TAFI-antigen levels, clot lysis time and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2006; 134: 92-4.
30. De Bruijne EL, Murad SD, De Maat MP, Tanck MW, Haagsma EB, Van Hoek B, et al. Genetic variation in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is associated with the risk of splanchnic vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 181-5.
31. Eichinger S, Schönauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3773-6.
32. Libourel E, Bank I, Meinardi J, Balje-Volkers CP, Hamulyak K, Middeldorp S, et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein(a) to the absolute risk of venous thromboembolism. *Haematologica* 2002; 87: 1068-73.
33. Verdú J, Marco P, García-Hernández C, Luca J. El TAFI antigénico no se encuentra elevado en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa portadores de las mutaciones factor V Leiden o protrombina 20210A. *Med Clin (Bar)* 2006; 127: 436.
34. Redlitz A, Nicolini FA, Malycky JL, Topol EJ, Plow EF. Inducible carboxypeptidase activity. A role in clot lysis in vivo. *Circulation* 1996; 93: 1328-30.
35. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, Von dem Borne PAK, Mosnier LO, Meijers JCN, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998; 101: 10-4.
36. Nagashima M, Werner M, Wang M, Zhao L, Light DR, Pagila R, et al. An inhibitor of thrombin activatable fibrinolysis

sis inhibitor potentiates tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in a rabbit jugular vein thrombolysis model. *Thromb Res* 2000; 98: 333-42.

37. Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999; 94: 2735-43.
38. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamaría E, Álvarez-Sabín J. Admisión fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1146-51.

## FACTORES GENÉTICOS COMUNES DE LA TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

J.C. SOUTO

*Unitat d'Hemostàsia i Trombosi.*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

La enfermedad tromboembólica arterial (coronaria, periférica y cerebrovascular isquémica) es claramente una entidad diferente de la enfermedad tromboembólica venosa. Las diferencias son relevantes en términos de presentación clínica, pronóstico y tratamiento; y notorias en cuanto a los factores de riesgo ambiental o procesos patológicos asociados. La enfermedad arterial aparece determinada en su mayor parte por la presencia de aterosclerosis, proceso que se desarrolla por la influencia de tabaquismo, hipertensión arterial, dieta, obesidad, diabetes mellitus y dislipemia. El tromboembolismo venoso, por su parte, se ve favorecido por circunstancias distintas, como son la inmovilización, cirugía, anticonceptivos orales, embarazo, cáncer o tratamientos quimioterápicos. Sin embargo, la formación de un coágulo patológico, bien en una arteria o en una vena, es uno de los mecanismos fundamentales en cualquier proceso cardiovascular. Esta característica común hace muy plausible la hipótesis de una base fisiopatogénica compartida para los eventos venosos y los arteriales. Aunque los factores de riesgo ambientales asociados parecen ser notablemente diferentes, los componentes genéticos responsables de la formación de coágulos en la enfermedad arterial y en la venosa podrían ser, en gran parte, compartidos.

En los últimos 10 años, múltiples estudios epidemiológicos han evidenciado una asociación clínica entre las diversas presentaciones de enfermedad isquémica arterial (coronaria, cerebral o periférica) y el tromboembolismo venoso<sup>1</sup>. Esta asociación puede, en parte, explicarse por algunos factores de riesgo clásico de aterosclerosis, como la diabetes y la obesidad<sup>2</sup> o el síndrome metabólico<sup>3</sup>, que también incrementan el riesgo de trombosis venosa.

Por añadidura, la asociación entre trombosis venosa y arterial puede también deberse a factores de riesgo exclusivamente “ambientales”, relacionados simultáneamente con las dos entidades. Entre éstos se encuentran los estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo) y las infecciones agudas<sup>4</sup>.

Sin embargo, otros factores de riesgo arterial, como tabaquismo, hipertensión, dislipemia, actividad física regular o consumo de alcohol, no parecen relacionarse con el riesgo de trombosis venosa<sup>2</sup>. Es interesante destacar que la asociación entre enfermedad arterial y trombosis venosa parece mucho más intensa en los casos de trombosis venosa idiopática o espontánea, es decir, no desencadenada por situaciones como cirugía, inmovilización, embarazo o neoplasia<sup>1</sup>. Es justamente en estos casos de trombosis venosa donde se postula una mayor responsabilidad de la constitución genética del paciente.

### ¿Hay factores de riesgo genético comunes para la trombosis venosa y la arterial?

La respuesta es, con mucha probabilidad, afirmativa. Existen cada vez más datos que indican una estrecha relación genética entre la patología tromboembólica venosa y la arterial. Para empezar a descifrar estas correlaciones genéticas hay que considerar varios fenómenos:

1. Enfermedades complejas que, a su vez, son factores de riesgo comunes para la trombosis venosa y la arterial. Por definición, estas enfermedades son el resultado de la interacción de múltiples genes y elementos ambientales. Destacan en este punto la diabetes y la obesidad. La diabetes tipo 2 tiene una heredabilidad del 26%<sup>5</sup>; y la obesidad (medida en términos de índice de masa corporal), del 35%<sup>6</sup>. Cabe recordar aquí que el concepto de heredabilidad nos indica el porcentaje de responsabilidad de la genética, por oposición a las causas o factores ambientales, en la aparición de una enfermedad. Esto supone que la misma variabilidad genética de los individuos que condiciona su riesgo de obesidad o diabetes puede contener factores genéticos de riesgo común también para la trombosis venosa y arterial.
2. Existen varios factores biológicos (también denominados fenotipos intermediarios con respecto a la enfermedad) que también influyen claramente en el riesgo de tromboembolismo arterial y venoso. Entre éstos destacan los niveles de homocisteína y factor VIII y la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF). En todos ellos se ha demostrado una notable base genética: para la homocisteína

se ha estimado una heredabilidad del 34%<sup>7</sup>; para el factor VIII, del 40%<sup>8</sup>; y para los distintos AAF, entre el 20 y el 52%<sup>9</sup>. Todos los genes que influyen en estos fenotipos son, potencialmente, factores de riesgo para la patología venosa y arterial. A día de hoy, y con excepción de los genes *MTHFR* y *NNMT* para el caso de la homocisteína<sup>7</sup> o del gen *ABO* para el factor VIII<sup>10</sup>, no se conocen otros genes reguladores de estos fenotipos intermediarios.

3. En el proyecto GAIT, ya en el año 2000 se reportaron unos resultados que añaden evidencias a la teoría de una base genética común para la trombosis venosa y arterial. Entre las 21 familias estudiadas con trombofilia venosa inexplicada (no debida a las causas genéticas clásicas –en 1994–, como déficits de antitrombina, proteína C o S, o presencia de la mutación FV Leiden), se investigaron un total de 400 individuos. Entre ellos se registraron 40 sujetos con tromboembolismo venoso y 17 con eventos arteriales. La base genética de la enfermedad tromboembólica –en sentido amplio venosa y arterial–, se estimó mediante una heredabilidad del 60%. Esto significa que de la variabilidad en el riesgo de enfermedad tromboembólica que se observa entre los distintos individuos, el 60% se debe a factores genéticos. Esta estimación se mantenía invariable para la trombosis venosa y la trombosis arterial analizadas como fenotipos distintos. Además, se estimó la correlación entre el riesgo de trombosis venosa y el riesgo de trombosis arterial, consideradas como dos patologías diferentes, con el resultado de una correlación genética no distinta de 1. Este dato implica que los genes subyacentes al riesgo de trombosis venosa son prácticamente comunes a los responsables de la trombosis arterial<sup>11</sup>.
4. Algunos polimorfismos genéticos, con alta prevalencia en la población general, como *F12 C46T* y el grupo sanguíneo ABO son factores de riesgo en las distintas presentaciones de la enfermedad tromboembólica. Históricamente, el grupo ABO fue el primer factor genético asociado con la enfermedad coronaria y la aterosclerosis<sup>10</sup>. Recientemente se ha establecido su influencia en la trombosis venosa<sup>12,13</sup>. Otros estudios, también muy recientes, han establecido que los individuos homocigotos para la mutación *F12 C46T* son más propensos a sufrir eventos trombóticos venosos<sup>14,15</sup>, ictus<sup>16</sup> o enfermedad arterial coronaria<sup>17</sup>.
5. El proyecto EPCOT, que incluye a más de 1.600 individuos con trombofilia venosa (déficits de antitrombina, proteína C, proteína S, mutación FV Leiden y mutación PT20210A), ha reportado un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio y de ictus isquémico en esta población, en comparación con controles sin trombofilia<sup>18</sup>. También un

reciente metaanálisis sobre el riesgo de enfermedad coronaria, que incluía un total de 66.155 casos y 91.307 controles, encontró que los portadores de las mutaciones FV Leiden y PT20210A tenían un riesgo muy moderado, pero significativamente aumentado, de sufrir un infarto de miocardio o estenosis coronaria. Los valores de RR estimados son de 1,17 y de 1,31, respectivamente para FV Leiden y mutación PT20210A<sup>19</sup>.

A pesar de los argumentos señalados, es evidente que todavía están por descubrir la mayor parte de los genes y sus variantes de riesgo que definen la base común de la enfermedad trombótica. El efecto de los polimorfismos mencionados (*FVL*, *PT20210A*, *F12 C46T* y *ABO*) explicará, en el mejor de los casos, una parte mínima del riesgo. La tarea científica pendiente es, por tanto, enorme.

En los últimos 7 años se han desarrollado estrategias de búsqueda genómica para detectar los genes y sus variantes polimórficas responsables de la patología cardiovascular<sup>20</sup>. Los resultados son todavía bastante pobres, a pesar de haberse detectado varios locus en diferentes regiones cromosómicas. Ninguno de estos locus ha sido debidamente replicado en estudios similares, y no existe constancia de estudios clásicos que evalúen su impacto en la población general. Esto nos debe hacer comprender la enorme dificultad intrínseca para detectar determinantes genéticos de una enfermedad tan sumamente compleja como la cardiovascular (Figura 1). Además, está aún por definir la verdadera aplicación práctica de todo este prolijo conocimiento. Algunas voces recientes cuestionan su utilidad, sobre todo en el campo de la enfermedad arterial<sup>21</sup>, e incluso postulan la imposibilidad de predecir, en cualquier enfermedad compleja como la que nos ocupa, el riesgo individual<sup>22</sup>. Sin conocer este riesgo genético en cada individuo, tal vez se pierda el fundamento para el establecimiento de profilaxis o terapias individualizadas. Otros autores, sin embargo, postulan con argumentos muy considerables la necesidad de seguir avanzando en el conocimiento detallado de las bases genéticas en todas las enfermedades complejas<sup>23</sup>.

En conclusión, la información científica disponible sugiere que existen factores genéticos comunes para la trombosis venosa, la enfermedad coronaria y el ictus isquémico. Estos genes son apenas conocidos, aunque parece que el polimorfismo *ABO* y el polimorfismo *C46T* en el gen estructural del factor XII forman parte de la fisiopatología común de la enfermedad cardiovascular. La extrema complejidad de este grupo de enfermedades hace difícil la detección de nuevos factores genéticos de riesgo, como se demuestra por el relativo fracaso de unos 20 estudios globales del genoma en busca de genes ligados a la patología tromboembólica<sup>20</sup>.



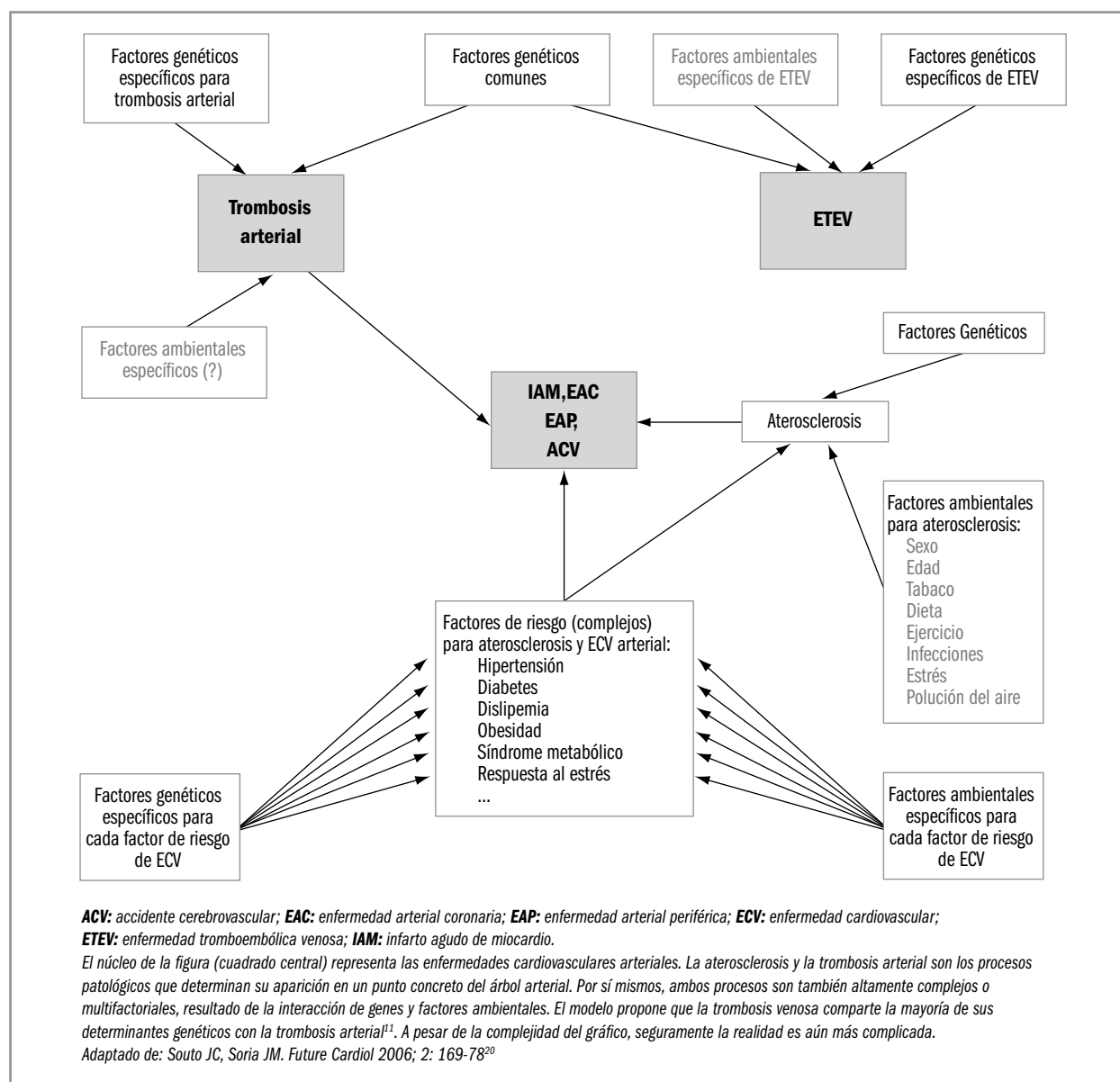


Figura 1. Complejidad de la enfermedad cardiovascular.

## Bibliografía

1. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1886-90.
2. Tsai A, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
3. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914-8.
4. Lowe GDO. Arterial disease and venous thrombosis: are they related, and if so, what should we do about it? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1882-5.
5. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance – a population-based twin study. *Diabetologia* 1999; 42: 139-45.
6. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273-6.
7. Souto JC, Blanco-Vaca F, Soria JM, Buil A, Almasy L, Ordóñez-Llanos J, et al. A genomewide exploration suggests a new candidate gene at chromosome 11q23 as the major determinant of plasma homocysteine levels: Results from the GAIT Project. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 925-33.
8. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Garí M, Martínez E, Mateo J, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation* 2000; 101: 1546-51.
9. Souto JC, Borrell M, Buil A, Llobet D, Felices R, Forner R, et al. Heritability of plasma antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemostas* 2003; 1 (Suppl 1): OC 368.
10. Souto JC, Almasy L, Muñoz-Díaz E, Soria JM, Borrell M, Bayén L, et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von willebrand factor, factor VIII, and APTT. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2024-8.

11. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship with physiological risk factors: the GAIT Study. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1452-9.
12. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallve C, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 93: 468-74.
13. Morelli VM, De Visser MCH, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 183-5.
14. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaría A, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46 C→T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 899-904.
15. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dauzat M, et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 700-7.
16. Santamaría A, Mateo J, Tirado I, Oliver A, Belvis R, Martí-Fàbrega J, et al. Homozygosity of the T allele of the 46 C→T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for ischemic stroke in the Spanish population. *Stroke* 2004; 35: 1795-9.
17. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Mateo J, Tirado I, Soria JM, Fontcuberta J. Homozygosity of the T allele of the 46 C→T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for acute coronary artery disease in the Spanish population. *Haematologica* 2004; 89: 878-9.
18. Vossen CY, Rosendaal FR; EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 916-8.
19. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT, Keavney BD, Lowe GDO, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651-8.
20. Souto JC, Soria JM. Plasma homocysteine and the genetics of cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2006; 2: 169-78.
21. Reitsma PH. No praise for folly: genomics will never be useful in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 454-7.
22. Buchanan AV, Weiss KM, Fullerton SM. Dissecting complex disease: the quest for the Philosopher's Stone? *Int J Epidemiol* 2006; 35: 562-71.
23. Ioannidis JP. Commentary: grading the credibility of molecular evidence for complex diseases. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 572-8.

## **FIBRILACIÓN AURICULAR Y MARCADORES PROTROMBÓTICOS: UN MODELO MIXTO ENTRE EMBOLIA ARTERIAL Y TROMBOSIS VENOSA**

F. MARÍN<sup>1</sup>, A. GARCÍA HONRUBIA<sup>2</sup>, S. MANZANO<sup>1</sup>, V. ROLDÁN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Alicante

<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Murcia

## **Introducción**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común. Se estima que su prevalencia en población general es del 0,4% al 1,0%. Esta prevalencia aumenta con la edad, de un 0,1% en menores de 55 años al 10% en mayores de 85 años<sup>1</sup>. Distintas entidades clínicas, tanto cardíacas como extracardiacas, se asocian al desarrollo de FA. Entre ellas debemos destacar las valvulopatías (en especial la enfermedad de la válvula mitral), insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. La FA se asocia a un empeoramiento en la calidad de vida. La mayoría de los síntomas se describe como palpitaciones, dolor torácico, mareo, disnea y fatigabilidad. Tras ajustar por la presencia de cardiopatía estructural y otras comorbilidades, la FA se asocia a un aumento de la mortalidad total, fundamentalmente en mujeres<sup>2</sup>. Además, la presencia de FA es un factor de primer orden de muerte y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>3,4</sup>.

## **Fibrilación auricular y riesgo embólico**

Probablemente la complicación más notable de la FA es el embolismo sistémico, en especial el ictus, que puede constituir incluso la primera manifestación de una arritmia no conocida. Entre los pacientes con FA no valvular su incidencia se estima en un 5% año, es decir, entre 4 y 5 veces la de la población sin FA. Uno de cada 6 ictus ocurre en pacientes con FA. Sin embargo, en la FA de origen reumático el riesgo de ictus es mucho mayor (incluso de 17 veces). Ciertamente el riesgo es muy heterogéneo, y se ha identificado la presencia de diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como ecocardiográficos. Los factores de riesgo clínicos incluyen la valvulopatía reumática, prótesis valvulares, los antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad avanzada, sexo femenino, diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica; y con respecto a los factores de riesgo ecocardiográficos, se registran la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la presencia de trombo intracavitario, el ecocontraste espontáneo, la baja velocidad de flujo en el interior de la orejuela izquierda y la presencia de una placa en aorta torácica complicada<sup>5</sup>.

## **Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular**

Como se demostró mediante diferentes estudios aleatorizados con placebo reevaluados en un posterior metaanálisis, el tratamiento anticoagulante previe-

ne el riesgo de embolia<sup>6</sup>, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, ya que ha mostrado una reducción del riesgo relativo en torno al 65%. El efecto beneficioso del tratamiento antiagregante no está completamente demostrado, estimándose la reducción del riesgo relativo en un 22%<sup>7</sup>. En prevención secundaria el tratamiento anticoagulante es claramente superior. Pero han existido algunas dudas en prevención primaria, sobre todo en población anciana por el riesgo hemorrágico<sup>8</sup>. Sin embargo, la alta prevalencia de factores de riesgo embólico en esta población<sup>9</sup> y un amplio estudio muy reciente apoyan el tratamiento anticoagulante, incluso en pacientes ancianos<sup>10</sup>.

El tratamiento anticoagulante no es inocuo, asociándose con un riesgo hemorrágico no despreciable, fundamentalmente asociado a la edad y a la intensidad de la anticoagulación<sup>11</sup>. Así, es crucial estimar el riesgo de embolia de forma individual en cada paciente, para poder determinar el beneficio del tratamiento antitrombótico en cada caso. Se han propuesto muchas escalas de estratificación, basadas en los diferentes factores de riesgo<sup>5</sup>. Los diferentes ensayos aleatorizados utilizaron sus propias escalas de riesgo, aunque –debido probablemente al limitado tamaño muestral– el grado de confianza de éstas no fue alto. Con posterioridad se ha planteado un nuevo índice basado en un metaanálisis de estos estudios<sup>12</sup>; este índice, sin embargo, adolece de una limitación importante: la de estar basado en población seleccionada para un estudio aleatorizado, que muchas ocasiones no representa a la población de la práctica clínica diaria. Por ello, se ha desarrollado recientemente una nueva escala, basada en un estudio poblacional: escala de riesgo CHADS2<sup>13</sup>, que muy probablemente permite una mejor estratificación del riesgo embólico de nuestros pacientes.

### Fisiopatología de la embolia en la fibrilación auricular

La patogénesis de la embolia es compleja. Como ya describió Virchow en el siglo XIX en su famosa tríada para la formación de un trombo, es necesaria la presencia de alteraciones en el flujo, alteraciones en la pared del vaso y alteraciones en los constituyentes sanguíneos. Aunque originalmente Virchow se refería a la trombosis venosa para enumerar su tríada, sus tesis podrían ser totalmente válidas en la trombosis arterial. Los tres brazos de la tríada se verifican en la FA.

#### Alteraciones en el flujo sanguíneo

En primer lugar, existe estasis en el flujo, condicionada por la pérdida de la contracción auricular, disminución



Figura 1. Ecocardiografía transesofágica. Trombo (flecha) en el interior de una orejuela izquierda dilatada.

del gasto cardíaco, lo que lleva a un enlentecimiento del flujo en la aurícula, en particular en el interior de la orejuela. Así, la orejuela izquierda es el origen de la mayoría de las embolias que ocurren en la FA (Figura 1). No es raro encontrar trombos en ella o ecocontraste espontáneo en aquellos pacientes con FA que han sufrido recientemente un ictus<sup>14</sup>. Además, en pacientes en FA sin ictus reciente, la presencia de trombo en el interior de la aurícula izquierda o la orejuela se asocia de forma independiente con el desarrollo de un fenómeno embólico<sup>15</sup>.

#### Alteraciones en la pared vascular

En la FA también se advierte una alteración de la pared del vaso, el segundo brazo de la tríada. Se ha demostrado una disfunción endotelial en los pacientes con FA<sup>16</sup> y cómo la concentración de factor von Willebrand, un marcador reconocido de disfunción endotelial, se asocia a las complicaciones cardiovasculares de pacientes en FA<sup>17</sup>, pudiendo tener un valor añadido a la hora de estratificar a nuestros pacientes<sup>18</sup>. Por otra parte, en la FA se ha observado una dilatación de la aurícula izquierda, lo que puede favorecer las alteraciones del flujo en su interior. En este proceso de remodelado intersticial participan de manera activa el sistema de las metaloproteinasas. Se han descrito modificaciones en el patrón de inhibición y activación de las diferentes metaloproteinasas en la FA<sup>19</sup>. Un dato interesante es que el sistema de las metaloproteinasas podría condicionar una activación en el sistema hemostático en estos pacientes<sup>20</sup>.

#### Alteraciones en los constituyentes de la sangre

En la FA se ha descrito un estado hipercoagulable<sup>21</sup>, que parece ser independiente de la presencia de otras situaciones clínicas, como la hipertensión o la edad

avanzada, que acompañan frecuentemente a esta arritmia<sup>22</sup>. Dicho estado hipercoagulable mejora tras el tratamiento anticoagulante<sup>21</sup>. También se ha observado en la FA un estado hipofibrinolítico<sup>23</sup>, así como activación de la función plaquetaria<sup>24</sup>.

Dicho estado hipercoagulable podría estar asociado a un mayor riesgo embólico, y así su determinación en el laboratorio podría dar una información adicional a la actual estratificación clínica de riesgo. Sin embargo, en el único realizado con una muestra importante de pacientes, aunque los valores del fragmento 1+2 de la protrombina se asociaron a un peor pronóstico, en el análisis multivariante perdió su significación<sup>25</sup>. Se ha sugerido que la población incluida era de bajo riesgo, y esto motivó una deficiente potencia estadística que condicionaba el resultado del estudio multivariante. Posteriormente, un interesante estudio, con menor número de pacientes, mostró que tanto los valores de dímero D previos a la anticoagulación como aquellos obtenidos al conseguir una anticoagulación estable son predictores de eventos embólicos en el seguimiento<sup>26</sup>.

### Polimorfismos hemostáticos y riesgo embólico

Existen pocos estudios que hayan explorado la influencia genética en el riesgo embólico, siendo sus resultados, además, heterogéneos. Los estudios sobre el riesgo embólico y la presencia del factor V Leiden<sup>28,29</sup> han dado resultados negativos, mientras que los que han analizado el polimorfismo G20210A de la protrombina han mostrado datos controvertidos<sup>28,29</sup>. Adicionalmente, se ha observado cómo el polimorfismo Thr312Ala-fibrinógeno se ha asociado a una mayor mortalidad en aquellos pacientes con FA que han sufrido un ictus<sup>30</sup>.

Este polimorfismo parece modificar la acción del factor XIII, condicionando una mayor susceptibilidad a la embolización en los trombos originados en la orejuela. Nuestro grupo ha publicado cómo el polimorfismo Val34Leu del factor XIII se asocia de forma independiente al estado inflamatorio observado en la FA, y potencialmente podría influir en su estado protrombótico<sup>31</sup>. Más recientemente hemos observado cómo el alelo Ins -323 del polimorfismo -323 decanucleótido Del/Ins del factor VII se asocia a una menor concentración de fragmento 1+2 de la protrombina y reduce el riesgo embólico a la mitad en los pacientes con FA<sup>32</sup>.

Por otra parte, se han estudiado diversos polimorfismos respecto a su posible efecto farmacogenético<sup>33</sup>. Se ha publicado su influencia con respecto a la estabilidad del efecto antitrombótico<sup>34</sup>, así como a los requerimientos en la dosis del cumarínico<sup>35</sup>.

### Un modelo mixto entre embolia arterial y trombosis venosa

La formación del trombo en la FA y su posterior embolización es, por tanto, un proceso muy complejo, en el que participan multitud de factores y están implicados diversos sistemas. Aunque la trombosis ocurre dentro del sistema arterial, las condiciones hemodinámicas de la aurícula izquierda, y en particular de la orejuela, se asemejan más a una trombosis producida en el sistema venoso. Además, el hecho de que el lugar de origen del trombo esté muy alejado del lugar donde se manifiesta la complicación clínica es completamente diferente en el caso de la cardiopatía isquémica, donde el lugar de la localización de la placa vulnerable condiciona la aparición del síndrome coronario agudo. Además, hoy sabemos que las plaquetas juegan un papel secundario en la producción del trombo en la FA, lo que confirma la falta de eficacia clínica en el tratamiento antiplaquetario a la hora de reducir las complicaciones embólicas.

### Conclusiones

Los pacientes con FA presentan un alto riesgo embólico, fundamentalmente en presencia de los factores de riesgo clínicos identificados. Se ha descrito cómo la disfunción endotelial en estos pacientes tiene un valor predictivo de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Por otra parte, se ha descrito un estado hipercoagulable, que podría tener un valor adicional a la hora de la estratificación de riesgo. Sin embargo, no se ha establecido la utilidad en la práctica clínica diaria de la determinación del factor von Willebrand (como marcador de daño endotelial) o de dímero D (como marcador del estado hipercoagulable). Son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes para valorar la utilidad de estos marcadores, así como valorar adecuadamente el papel de los polimorfismos genéticos.

### Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración de Rocío González-Conejero, Javier Corral y Vicente Vicente en el estudio del papel de los polimorfismos genéticos en la fibrilación auricular, así como la contribución de Gregory Lip al estudio de los diferentes biomarcadores.

### Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults:

- national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
3. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
4. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di LA, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
5. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370: 604-18.
6. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118: 321-33.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 847-67.
8. García-Honrubia A, Roldán V, Sogorb F, Marín F. Antiplatelet versus anticoagulant therapies in advanced age: an unfinished task. *Int J Cardiol* 2006; 110: 271-2.
9. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936-43.
10. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
11. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
12. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
13. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
14. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 452-9.
15. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, Brainin M, Finsterer J, Schneider B, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
16. Sklaidis EL, Zacharis EA, Tsetis DK, Pagonidis K, Chlouverakis G, Yarminitis S, Hamilos M, Manios EG, Vardas PE. Endothelial cell function during atrial fibrillation and after restoration of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1330-3.
17. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with non valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-5.
18. Lip GY, Lane, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 2294-300.
19. Mukherjee R, Herron AR, Lowry AS, Stroud RE, Stroud MR, Wharton JM, Ikonomidis JS, Crumbley AJ, Spinale FG, Gold MR. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 532-7.
20. Marín F, Roldán V, Climent V, García A, Marco P, Lip GY. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? *Stroke* 2003; 34: 1181-6.
21. Roldán V, Marín F, Blann AD, García A, Marco P, Sogorb F, Lip GYH. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24: 1374-80.
22. Roldán V, Marín F, Martínez JG, García-Herola A, Sogorb F, Lip GYH. Relation of interleukin 6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 881-2.
23. Roldán V, Marín F, Marco P, Martínez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 136: 956-60.
24. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Platelets and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 2233-42.
25. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GYH, Bovill EG. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation. Correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 1999; 30: 2547-53.
26. Vene V, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1163-72.
27. Pengo V, Filippi B, Biasiolo A, Pegoraro C, Noventa F, Illice S. Association of the G20210A mutation in the factor II gene with systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 545-7.
28. Poli D, Antonucci E, Cecchi E, Betti I, Valdre L, Mugnaini C, Alterini B, Morettini A, Nozzoli C, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: high prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1158-62.
29. Carter AM, Catto AJ, Grant PJ. Association of the  $\alpha$ -Fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2423-6.
30. Marín F, Corral J, Roldán V, González-Conejero R, del Rey ML, Sogorb F, Lip GYH, Vicente V. Factor XIII Val34Leu polymorphism modulates the prothrombotic and inflammatory state associated with atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 699-704.
31. Roldán V, Marín F, González-Conejero R, Corral J, García-Honrubia A, Lip GYH, Vicente V. Influence of factor VII -323 polymorphism in the prothrombotic state in atrial fibrillation. Implications in ischaemic stroke risk. *Eur Heart J* 2007; 28 (Abstract suppl): 76-77.
32. Marín F, Roldán V, González-Conejero R, Corral J. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 357-64.
33. Roldán V, Corral J, Marín F, Vicente V, González-Conejero R. Effect of factor VII -323 Del/Ins polymorphism on diurnal variation of FVIIc and INR in steady anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2264-5.
34. González Conejero R, Corral J, Roldán V, Ferrer F, Sánchez Serrano I, Sánchez Blanco JJ, Marín F, Vicente V. The genetic interaction between VKORC1 c1773t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response to acenocoumarol. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1701-6.

## VENOUS THROMBOEMBOLISM AND ATHEROTHROMBOSIS: COMMON CLINICAL AND BIOLOGICAL RISK FACTORS

G.D.O. LOWE

*Professor of Vascular Medicine. University of Glasgow.  
Scotland, United Kingdom*

### Introduction

Pathological, therapeutic and epidemiological studies are increasingly emphasising the similarities between arterial and venous thrombosis, including common risk factors<sup>(1)</sup>. Similarities in risk factors probably explain a large part of the association between arterial and venous thrombosis in epidemiological studies<sup>(1,2)</sup>.

### Age

One factor promoting both arterial and venous thrombosis<sup>(3,4)</sup> which has increased greatly over the last half-century is the median age of the population, due largely to reduced risk of premature death from infection and undernutrition<sup>(5)</sup>. There is an exponential increase in risk of both arterial and venous thrombotic events with age<sup>(3,4)</sup>. Possible mechanisms include: cumulative effects of causal risk factors (e.g. tobacco-smoking, blood pressure and cholesterol) on the arterial wall; decreased regular exercise and increasing periods of immobility (the latter increases venous stasis in the lower limb and hence the risk of venous thrombosis); and systemic hypercoagulability<sup>(6)</sup>.

### Immobility

Another shared risk factor which has increased greatly over the last half century is the major decline in regular physical activity in the general population<sup>(5)</sup>. Industrialisation and socio-economic changes promote immobility through use of private transport, sitting watching television or personal computer screens, and reduced regular leisure-time activity. Epidemiological studies have shown that the latter is strongly related to both risk of arterial thrombosis, and systemic hypercoagulability and inflammation<sup>(7)</sup>. Immobility also increases venous stasis in the lower limb, predisposing to venous thrombosis.

### Obesity, metabolic syndrome and diabetes

The combination of decreased regular exercise, and increased commercial promotion of a high fat diet, has led to a global epidemic of obesity, the metabolic syndrome (hypertension, dyslipidaemia, hyperglycaemia, hyperinsulinaemia), and type 2 diabetes mellitus<sup>(8)</sup>. Obesity, metabolic syndrome and diabetes increase the risk of arterial thrombosis<sup>(8,9)</sup>, most likely due to their many adverse effects on the arterial wall, as well as their systemic effects on inflammation, hypercoagulability and hypofibrinolysis<sup>(10-13)</sup>. Several epidemiological studies have also documented associations between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes with venous thrombosis<sup>(14-17)</sup>.

### Cancer

Cancer has long been recognised as a risk factor for both arterial and venous thrombosis<sup>(18)</sup>. Possible mechanisms include local effects of solid tumours on vessels (compression, invasion), immobility for venous thrombosis, and systemic hypercoagulability induced by the tumour or by treatments such as chemotherapy<sup>(18)</sup>.

### Oestrogens

Pregnancy, combined oral contraceptives, and oral hormone replacement therapy increase the risks of both arterial and venous thrombosis<sup>(19)</sup>, probably due to systemic hypercoagulability (especially in women with thrombophilias). However, screening for thrombophilias in these situations does not appear cost-effective<sup>(20)</sup>.

### Infections

Acute and chronic infections increase the risk of both arterial and venous thrombosis<sup>(21,22)</sup>. Possible mechanisms include systemic hypercoagulability, and immobility for venous thrombosis.

### Trauma and surgery

Trauma and surgery are well-established risk factors for venous thrombosis<sup>(3)</sup>, due to immobility and systemic hypercoagulability. There is increasing interest

in the increased risk of arterial thrombosis following surgery, especially in patients with clinical evidence of arterial disease<sup>(23)</sup>. This can be reduced by careful assessment of such patients and their medications (including aspirin) prior to surgery<sup>(23)</sup>.

## Thrombophilias

Congenital thrombophilias are established risk factors for venous thrombosis, especially during periods of increased risk such as pregnancy, COC use, HRT use and surgery<sup>(19,20)</sup>. There has been increasing interest in their association with arterial thrombosis. While further studies are required, recent meta-analyses suggest that the two common prothrombotic genetic mutations (factor V Leiden and the prothrombin G20120A mutation) are associated with increased arterial thrombotic risk<sup>(24)</sup>. However, these associations are about tenfold weaker than their associations with risk of venous thrombosis (odds ratio about 1.2-1.3, compared to 2-3). These genetic mutations are associated with the phenotype of resistance to activated protein C, which has recently been associated with risk of arterial thrombosis<sup>(25)</sup>. Acquired thrombophilias –lupus anticoagulants, hyperhomocystinaemia, and polycythaemias including polycythaemia vera– increase the risk of both arterial and venous thrombosis.

## Smoking, blood pressure and cholesterol

The effects of smoking, blood pressure and cholesterol on risk of arterial thrombosis are usually attributed to their adverse effects on the arterial wall, promoting atherosclerosis, plaque rupture and superadded arterial thrombosis. There is conflicting evidence from epidemiological studies on the association between smoking, blood pressure or cholesterol and risk of venous thrombosis. Age and obesity (major risk factors for venous thrombosis as noted above) are major potential confounders, because smokers are overall younger (due to increased risk of premature death) and less obese than non-smokers.

## Conclusion

There is increasing evidence that arterial and venous thrombosis share several cardiovascular risk factors. Furthermore, global changes in population age, immobility and obesity are increasing the likelihood that risk

factors are shared. The clinical message for haematologists is that patients with arterial or venous thrombosis increasingly share risk factors, hence clinical management of thrombosis should address the “total thrombotic risk” (arterial and venous) of the individual patient. This should be considered when evaluating (and discussing with the patient) secondary prevention with antithrombotic therapies.

## References

1. Lowe GDO. Arterial disease and venous thrombosis: are they related, and if so, what should we do about it? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1882-5.
2. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1886-90.
3. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1970.
4. Nieto FJ. Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century. *Am J Publ Hlth* 1999; 89: 292-4.
5. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005; 365: 1099-104.
6. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 982-7.
7. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785-90.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
9. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl): 19G-26G.
10. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Philippou H, Lane DA, Morrison CE. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997; 97: 785-97.
11. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med* 2000; 32: 78-84.
12. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease. *Diabetologia* 2004; 47: 1557-65.
13. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005; 181: 101-8.
14. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.

15. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity. Risk factors for VTE among middle-aged men. "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999; 159: 1886-90.
16. Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and VTE Incidence. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
17. Ageno W, Prandoni P, Romauldi E, Chirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914-8.
18. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. From Trousseau to targeted therapy; new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1456.
19. Greer IA, Ginsberg J, Forbes CD (eds). *Women's Vascular Health*. London: Arnold; 2007.
20. Lowe GDO. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006; 133, 232-50.
21. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-18.
22. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-9.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Stable Angina. A national clinical guideline (SIGN 96)*. Edinburgh: SIGN; 2007. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
24. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT, Keavney BD, Lowe GDO, Collins R, et al. Seven haemostatic polymorphisms and coronary disease: a meta analysis comprising 66155 cases and 91307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651-8.
25. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 2005; 112: 3080-7.