



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

MEDIADORES TROMBOTICOS EN ADULTOS MAYORES FRAGILES

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

**AUTOR: LEONARDO LIZANA LÓPEZ
PROFESOR GUÍA: DR. TM. EDUARDO FUENTES QUINTEROS**

**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

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi madre Carolina López y a mis abuelos Mónica y Abelardo, ya que sin su apoyo y crianza yo no habría llegado al punto de mi vida donde estoy hoy.

AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a mi profesor por la ayuda brindada
durante el tiempo que duro este trabajo*

*A mi familia, pareja y amigos que estuvieron
ayudándome y apoyándome siempre*

Al proyecto ANID-FONDECYT N°1211136

INDICE

1-	RESUMEN.....	7
2-	INTRODUCCIÓN	8
3-	OBJETIVOS	10
	3.1- Objetivo General.....	10
	3.2- Objetivos Específicos.....	10
4-	METODOLOGIA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	11
5-	MARCO TEÓRICO.....	12
	5.1- Fragilidad.....	12
	5.1.1- Fenotipo de Fragilidad de Fried.....	14
	5.1.2 – Índice de Fragilidad (Frailty Index o IF).....	15
	5.1.3 – Escala FRAIL.....	17
	5.2- Hemostasia.....	20
	5.3- Trombosis	23
	5.3.1 – Fisiopatología de la Trombosis	24
	5.3.2 – Factores de Riesgo de Trombosis.....	26
	5.4 – Mediadores Trombóticos.....	30
	5.4.1- Factor Von Willebrand (FVW).....	31
	5.4.2 - Factor Tisular (FT).....	33
	5.4.3- Trombomodulina (TM).....	35
	5.4.4 - Selectinas	36
	5.5- Fragilidad y Trombosis	37
	5.5.1 - Microvesículas circulantes (CMV).....	38
	5.5.2 - Factores de la cascada de la coagulación	41
	5.5.3 – Volumen y Función Plaquetaria.....	43
	5.5.4 – Disfunción Endotelial.....	46
	5.5.5 – Estrés Oxidativo	48
	5.5.6 – Inflamación.....	52
6-	CONCLUSIONES	55
7-	BIBLIOGRAFÍA.....	57

INDICE FIGURAS

Figura 1. Métodos de Diagnóstico del Síndrome de Fragilidad.....	10
Figura 2. Vía Extrínseca de la Coagulación	18
Figura 3. Fisiopatología de la Trombosis	21
Figura 4. Factores de Riesgo Trombosis Venosa	24
Figura 5. Mediadores Tromboticos y su utilidad	27
Figura 6. Unión de factores de la coagulación a las microvesículas derivadas de plaquetas	36
Figura 7. Alteraciones de componentes de la coagulación en el síndrome de fragilidad	39
Figura 8. Alteraciones presentes en las plaquetas de adultos mayores frágiles	42
Figura 9. Acción del ADMA en la Disfunción Endotelial	43
Figura 10. Efectos del estrés oxidativo	45

INDICE TABLAS

Tabla 1. Variables del Índice de Fragilidad (IF)	13
Tabla 2. Preguntas utilizadas en la “Escala FRAIL	15

1- RESUMEN

El Síndrome de Fragilidad es una patología geriátrica que se caracteriza por una vulnerabilidad física al estrés, genera mayor riesgo de diferentes enfermedades y complicaciones en la vida diaria, tiene estrecha relación con la trombosis debido a que estos pacientes presentan mayor riesgo de sufrir un cuadro trombótico, los adultos mayores presentan diferentes alteraciones a nivel plasmático que pueden ser predictoras de una trombosis. El objetivo de esta revisión es estudiar algunos mediadores trombóticos y las alteraciones a nivel plasmático de mayor importancia que se dan en adultos mayores con síndrome de Fragilidad y que se relacionan de cierta forma con trombosis, tales como marcadores de estrés oxidativo, alteraciones en la hemostasia y plaquetas e indicadores de inflamación.

Palabras Clave: Síndrome de Fragilidad, Trombosis, Mediadores Trombóticos, Inflamación, Estrés Oxidativo & Disfunción Endotelial.

2- INTRODUCCIÓN

En la actualidad la población mundial está envejeciendo, la OMS estima que para el 2050 el porcentaje de adultos mayores será el doble de lo que hay en la actualidad y con la edad se generan problemas de salud asociados al envejecimiento fisiológico.

La fragilidad es un síndrome geriátrico que afecta a gran parte de los adultos mayores del mundo, con 1 de cada 6 personas mayores que viven en la comunidad teniendo la característica de fragilidad, se estima que a la edad de 90 años la totalidad de las personas sufrirán de este suceso. Esta condición se caracteriza por disminución de la fuerza, resistencia y funciones fisiológicas, que condicionan a la persona a ser más vulnerable frente a eventos adversos que pudieran sucederle, siendo asociado con una menor capacidad del organismo de responder frente a situaciones de estrés.

La fragilidad produce efectos deletéreos en diferentes procesos clave que regulan la salud cardiovascular como la coagulación, la función plaquetaria, el estado de oxidación y la función endotelial, estos cambios generan un mal funcionamiento de la hemostasia, y cuando existen estos desbalances, los cuales generarán una sobre activación de este o un fenotipo procoagulante, aparecerá la Trombosis.

La Trombosis es una enfermedad multicausal y de las principales causas de muerte en el mundo, tiene diferentes desencadenantes, los cuales finalmente gatillan la formación de un trombo, que va a tener diferentes consecuencias, desde una isquemia tisular hasta la muerte.

La Fragilidad genera diferentes cambios en el organismo, estos predisponen a una gran cantidad de enfermedades, entre las que están las ECV, es por esta razón que existe la necesidad de identificar las alteraciones hemostáticas presentes en pacientes frágiles, para así

comenzar a identificar los marcadores de trombosis que se presentan y luego utilizando esta revisión como base, tener marcadores del riesgo de trombosis y prevenirla.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo General

Estudiar los mediadores trombóticos y alteraciones a nivel plasmático de adultos mayores con síndrome de Fragilidad.

3.2- Objetivos Específicos

- I. Describir las principales formas de diagnóstico clínico de síndrome de Fragilidad
- II. Identificar principales mediadores trombóticos en adultos mayores frágiles
- III. Relacionar hallazgos encontrados en personas frágiles con Trombosis

4- METODOLOGIA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En esta revisión bibliográfica se busca comprender la relación entre Síndrome de Fragilidad y Trombosis, a través de los mediadores trombóticos Trombomodulina, Factor Tisular y Factor Von Willebrand y también con la identificación de las diferentes alteraciones que se pueden encontrar en pacientes frágiles y que provoquen un estado procoagulante. Se busco en las bases de datos bibliográficas, específicamente Scielo, PubMed, PMC y Google académico, buscando estudios poblacionales de personas frágiles a las cuales se les midieron diferentes parámetros relacionados con hemostasia y trombosis, también se buscaron otras revisiones acerca de fragilidad para así ver sus listas de referencias y complementar la búsqueda.

Las palabras claves utilizadas fueron “Thrombosis” y “Frailty”, las cuales fueron combinadas entre sí y cada una por separado con las siguientes: Fisiopatología, Pathophysiology, Métodos Diagnósticos, Older people, Inflammation, Aging, Vein Thrombosis, Risk Factors, Microvesicles, Coagulation Factors, Platelets, Thrombin & Reactive Oxygen Species, Nitric Oxide, ADMA. También las siguientes palabras fueron utilizadas por si solas para complementar el contenido: Fried phenotype, Frailty Index, Frail Scale, Selectin, Thrombomodulin, Von Willebrand Factor, Tissue Factor & Hemostasis.

Se seleccionaron aquellos artículos que contenían lo buscado en el título y/o resumen, los cuales estaban en idioma inglés o español publicados en los últimos 20 años, con excepciones para buscar acciones en particular de algún modulador o marcador.

Para realizar el orden y organización de la información, todos los documentos utilizados se reunieron mediante el gestor de referencias ENDNOTE, a través del cual se realizó la cita y referenciación del contenido, esto se hizo con el estilo Vancouver.

5- MARCO TEÓRICO

5.1- Fragilidad

La población en general está envejeciendo, en Chile se estima que para el año 2050 más del 20% de la población estará conformado por personas mayores de 65 años, adultos mayores, con una esperanza de vida de 82 años al nacer (1).

Alrededor del mundo, se han realizado diferentes estudios para estimar la incidencia local de fragilidad, logrando obtener variados resultados, algunos países de América cuentan con un valor, como, Perú 27,8%, Brasil 9,1% y México 24,9%, lo mismo pasa en Europa, donde Alemania y España cuentan con 2,6% y 8,4% respectivamente (2). Aunque estimaciones recientes sitúan la incidencia mundial de fragilidad en 43,4 casos por cada 1000 personas (3).

En Chile la incidencia de fragilidad es diferente según el lugar en donde se realice el estudio, encontrando variados resultados, por ejemplo, en una investigación realizada en Santiago, Chile la prevalencia de fragilidad en la muestra fue del 13,9%, con una mayor prevalencia en mujeres (4), mientras que en otro estudio realizado en la región del Maule, si bien se mantenía la predominancia en mujeres, los resultados fueron de una prevalencia del 24,6% (2).

El síndrome de fragilidad es una condición clínica que se observa típicamente en el envejecimiento y se caracteriza por la vulnerabilidad física al estrés y la falta de reserva fisiológica (5). Puede definirse como un declive inminente de las funciones físicas, asociado a un alto riesgo de muerte con comorbilidades médicas, y con un mayor riesgo de discapacidad (6). Las personas frágiles pueden mostrar una mayor susceptibilidad a la enfermedad a pesar de tener un nivel normal de función física. Corren un mayor riesgo de

sufrir caídas, discapacidades, fracturas, infecciones, hospitalización, internamiento y muerte, en comparación con adultos mayores no frágiles o robustos de la misma edad (7).

Existen diferentes métodos a través de los cuales se puede diagnosticar el síndrome de fragilidad en adultos mayores, entre estos están, Fenotipo de Fragilidad de Fried, Índice de Fragilidad y Escala de FRAIL, los cuales se pueden ver resumidos en la figura 1 y serán los que se explicarán en esta revisión.

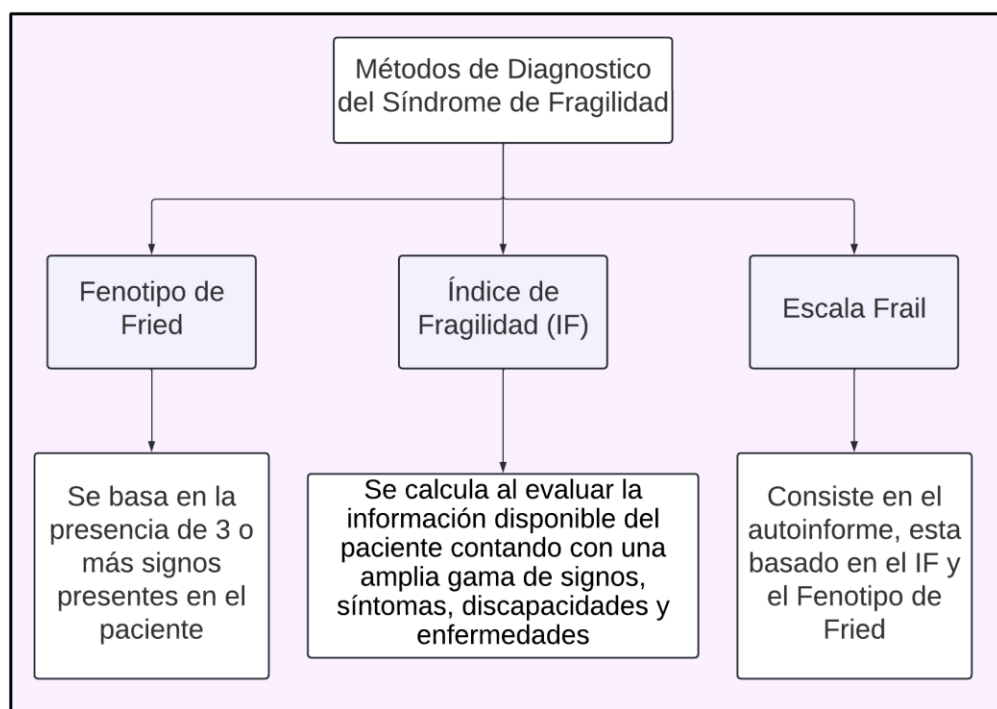


Figura 1: “Métodos de Diagnóstico del Síndrome de Fragilidad”, Elaboración propia, (Lizana L, 2022)

5.1.1- Fenotipo de Fragilidad de Fried

Este método es un fenotipo estandarizado de fragilidad presente en adultos mayores que presenta validez predictiva de resultados adversos para el paciente como caídas, hospitalizaciones, discapacidad y muerte. (8)

El Fenotipo de Fried describe la fragilidad como un síndrome biológico con representaciones fenotípicas específicas y la define como la presencia de tres o más componentes físicos ofensivos: pérdida de peso involuntaria, agotamiento autodeclarado, debilidad, velocidad de marcha lenta y baja actividad física (9).

El fenotipo de Fried considera a un sujeto como frágil si este cumple con 3 o más criterios, prefrágil a alguien que cumple con 1 o 2 y como robusto o no frágil a quien no cumple con ninguno (5).

Los criterios son (8):

- Adelgazamiento: pérdida de peso, no intencionada, de 10 libras (4.5 kg) en el año anterior o, en el seguimiento, de un 5% del peso corporal en el año anterior (por medición directa del peso).
- Poca resistencia y energía: según el autoinforme de agotamiento.
- Bajo nivel de actividad física: Se calculó una puntuación ponderada de las kilocalorías gastadas por semana, basándose en el informe de cada participante.
- Lentitud: basándose en el tiempo para caminar 15 pies (4.6 metros), ajustando por sexo y altura de pie.
- Debilidad: fuerza de agarre en el 20% más bajo en la línea de base, ajustada por género e índice de masa corporal.

Este método tiene la visión de la fragilidad presente en personas que viven en comunidad, no en pacientes terminales o institucionalizados, los criterios son relativamente fáciles y baratos de aplicar, y ofrecen una base para la detección estandarizada de la fragilidad y su riesgo en los adultos mayores. (8)

Una desventaja en el uso del fenotipo de Fried como técnica diagnóstica es que la medición de algunos parámetros se realiza según las indicaciones del grupo investigador, esta debilidad se pudo apreciar en un ensayo en donde se estimó la pérdida de peso durante 3 meses, mientras que Fried lo hace en un periodo de 1 año, esta diferencia puede resultar en estimaciones más altas de fragilidad (10).

5.1.2 – Índice de Fragilidad (Frailty Index o IF)

El Índice de Fragilidad define este síndrome como un estado causado por la acumulación de déficits de salud durante el curso de la vida y que conforme más déficits se tengan, más probable es que el paciente sea considerado frágil, estos déficits pueden ser síntomas, signos, enfermedades, discapacidades, anomalías laborales, radiográficas o electrocardiográficas y/o características sociales (9).

El IF, está basado en la suposición de que los déficits de salud se acumulan con el envejecimiento, este método representa una medida cuantitativa que puede generarse retrospectivamente, ya que se pueden utilizar bases de datos ya existentes. Además, el cálculo del IF resume una masa de información multidimensional derivada de una evaluación exhaustiva del individuo (11).

El IF tiene algunas propiedades que se han ido estableciendo y describiendo en diversos estudios, en primer lugar, existe una asociación establecida de que a puntuaciones de IF más elevadas implican mayor riesgo de mortalidad en todas las causas y mayor riesgo

de enfermedades asociada con la edad. Este método también ha sido útil para estudiar las bases biológicas del envejecimiento (12).

Al utilizar la herramienta IF, se deben utilizar variados criterios, los cuales deben tener en cuenta una amplia gama de signos, síntomas, discapacidades y enfermedades, tal como se observa en la tabla 1, se utilizan variables continuas y se clasifican en función de la práctica clínica, para definir si un paciente es considerado frágil o no se deben puntuar las deficiencias con “0” si estaba ausente y con “1” si se encontraba en el paciente y se realiza un cociente (11). El IF se calcula como una relación entre el número de déficits presentes y el número de déficits totales considerados. (9)

Ventajas del IF es que puede evaluar el estado de fragilidad de manera gradual, a diferencia del fenotipo de Fried que solo tiene tres categorizaciones, también hacer una predicción de riesgo más precisa y es un buen predictor de mortalidad, pero siendo una desventaja que no es práctico en entornos clínicos recopilar información de 30 o más déficits de salud para calcularlo.

Tabla 1: Variables del Índice de Fragilidad (IF)

Signos	Síntomas	Discapacidades	Enfermedades
Presión sistólica >140 mmHg	Desorientación temporal	Agudeza visual disminuida	Insuficiencia Cardíaca congestiva
Presión Diastólica >90 mmHg	Desorientación espacial	Pérdida de audición	Arritmia cardíaca
Pérdida de peso involuntaria	Pérdida de memoria a corto plazo	Deterioro de movilidad	Hipertensión Arterial
Deterioro en la masticación	Pérdida de memoria a largo plazo	Incapacidad de alimentarse solo	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Fuerza de agarre <16 Kg	Quejas de memoria	Incapacidad de bañarse solo	Enfermedad de Parkinson
Prueba de posición en silla	Falta de energía	Incapacidad de vestirse solo	Demencia
		Incapacidad de trasladarse solo	Depresión
		Incapacidad de ir al baño solo	Diabetes
		Incontinencia	Osteoartritis

Se pueden apreciar las diferentes variables utilizadas para determinar el estado de fragilidad según IF.

Fuente: Tomada y adaptada de “*The Frailty Index in centenarians and their offspring. Aging Clinical and Experimental Research*” (11).

5.1.3 – Escala FRAIL

La Escala Frail es un método bastante simplificado de diagnóstico del síndrome de fragilidad, consiste en un cuestionario de 5 preguntas cerradas, es decir que pueden ser

respondidas con “sí” y “no”, siendo otorgado un punto por cada respuesta afirmativa. La puntuación que pueden obtener los individuos va desde 0 puntos hasta 5, clasificándose en robustos (0 puntos), prefrágiles (1-2 puntos) y frágiles (3 o más puntos) (13).

La Escala FRAIL está basado completamente en el autoinforme, sin ninguna medición objetiva, consta de 5 preguntas simples, de las cuales 4 están basadas en el método diagnóstico del Fenotipo de Fried y una en el IF, tal como se aprecian en la Tabla 1, donde se ve que es lo que evalúan y en que método previo se basaron para la creación de la pregunta. Tiene la capacidad de predecir mortalidad, deterioro físico y dependencia en actividades de vida diaria, esta característica al ser comparada con otros métodos como el Fenotipo de Fried y el IF se determinó que otorga una precisión similar (13).

La utilidad de este método es que no tiene las limitaciones con las que cuentan en los que están basados, tales como medidas objetivas aplicadas por personal capacitado o bases de datos clínicos con la información sobre los diferentes signos, síntomas y problemas de salud del paciente, estas restricciones evitan que el Fenotipo de Fried o el índice de Fragilidad puedan ser aplicados en algunos entornos que no cuentan con un sistema sanitario con las características que estos métodos requieren, pero si se podría utilizar la Escala FRAIL debido a su fácil aplicación y análisis (13).

Es una prueba sencilla que puede aumentar la identificación de fragilidad sin ser necesario un examen presencial, al ser una encuesta puede ser realizada por teléfono o formularios autoadministrados, haciendo más fácil el testeo a grandes grupos de pacientes, esta característica puede generar un reconocimiento temprano del síndrome y conducir a un tratamiento más oportuno, además de que hace más factible y de menor coste las encuestas de investigación. (14)

Tabla 2: Preguntas utilizadas en la “Escala FRAIL”

Pregunta	Que mide	Basada en
Durante las últimas 4 semanas, ¿se ha sentido cansado todo o la mayor parte del tiempo?	Fatiga	Fenotipo de Fried
¿Usted tiene alguna dificultad al subir un tramo de 10 escalones?	Resistencia muscular	Fenotipo de Fried
¿Presenta alguna dificultad para caminar varios cientos de metros?	Reserva aeróbica	Fenotipo de Fried
Presenta 5 enfermedades o más*	Carga de enfermedad	Índice de Fragilidad
Ha perdido el 5% de su peso en los últimos 6 meses	Pérdida de peso	Fenotipo de Fried

* Presencia de 5 o más de un total de 11 enfermedades (hipertensión, diabetes mellitus, cáncer [excluyendo el carcinoma de células basales de la piel o equivalente], enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, artritis, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica). Fuente: Elaboración propia (Lizana L. 2022).

Se han realizado estudios que validan que la Escala FRAIL es una excelente prueba de cribado para identificar pacientes frágiles con riesgo de desarrollar discapacidad, deterioro de la salud y mortalidad, siendo un método útil para identificar a pacientes en riesgo e implementar un programa de gestión agresivo para prevenirlo. (14).

El punto negativo de este método es que, si bien puede identificar de forma adecuada a los pacientes que presentan el síndrome de fragilidad y clasificarlos en frágiles y robustos, su precisión diagnóstica es un tema que está en discusión, ya que estudios realizados indican que esta escala tiene una baja consistencia interna, teniendo una menor precisión diagnóstica que aquellos métodos en que está basado. También otro punto para tener en cuenta es la

forma de realizar las preguntas, ya que el paciente puede interpretarlo de una forma errónea y responder sobreestimando sus capacidades físicas (13).

Un aspecto relevante que tener en cuenta con la Escala Frail, es que presenta menor sensibilidad diagnóstica que otros métodos como el Fenotipo de Fried, esto se pudo evidenciar en un ensayo en el cual compararon ambas formas de diagnóstico, esta diferencia se puede deber a que en esta escala no se usan mediciones objetivas. (15).

5.2- Hemostasia

La hemostasia es un sistema desarrollado en los mamíferos, el cual ha evolucionado para responder rápidamente a las lesiones vasculares y minimizar la pérdida de sangre al formar un tapón hemostático compuesto por plaquetas y fibrina reticulada (16).

La hemostasia primaria es el primer mecanismo que actúa luego de que se produce un sangrado, siendo la agregación plaquetaria que conduce a un tapón hemostático (16). Este proceso comienza cuando se genera un daño en las células endoteliales, proceso en el cual se expone colágeno del espacio subendotelial y las plaquetas, a través de glicoproteínas (GP) presentes en su superficie, se unen a esta molécula de forma directa o indirecta (17).

Esta unión genera la adhesión de las plaquetas a la zona que está herida y se comienza a formar una monocapa plaquetaria, estas células comienzan a reclutar a otras más a la monocapa provocando que se genere una estructura tridimensional llamada tapón plaquetario, esto lo hacen a través de GP. Las plaquetas agregan a otras solo después de haber sido activadas a través de agonistas (serotonina, tromboxano A₂, ADP, etc) (17).

En conjunto con la formación de este tapón se consolida una malla de fibrina que otorga firmeza y termina de formar el coagulo. La coagulación consiste en una cascada de activación de los factores de la coagulación y tiene como fin generar el cambio desde fibrinógeno a fibrina para formar una red sólida y estable. La plaqueta también cumple una importante función en este proceso, ya que expone fosfolípidos que actúan como un punto de anclaje para los protagonistas de la coagulación. (16).

La principal vía de activación de esta cascada es a través del Factor Tisular (FT), una GP expresada por diversas células, entre las cuales están las células endoteliales, luego de darse una ruptura vascular, donde se exponen estas células con los componentes sanguíneos, este Factor se une al VIIa. El complejo FT-factor VIIa cataliza la conversión del factor X en Xa, que se unirá al Factor V y en presencia de ion Calcio, se genera la activación de la protrombina, la cual se encuentra presente en la superficie de las plaquetas activadas unida a la GP IIb/IIIa, lo que se puede observar resumido en la figura 2. (18).

La trombina generada es capaz de activar proteolíticamente a los factores V, VIII y XI, así que además de convertir el fibrinógeno a fibrina para estabilizar el coagulo, también amplifica la reacción, siendo esta la fase de amplificación de la hemostasia. (19) En esta fase el factor XI se une a la GP Ib/IX de las plaquetas activadas, activa al factor IX y este en conjunto con el factor VIII, en presencia de iones calcio activan al factor X, generando así el complejo “tenasa” en la superficie de la plaqueta, esto iniciara la Fase de Propagación, en donde se generan grandes cantidades de Factor Xa, el cual se une al Va y en presencia de iones de Calcio forman la Protrombinasa, que produce trombina, esta finalmente provoca la conversión de Fibrinogeno a Fibrina. (18).

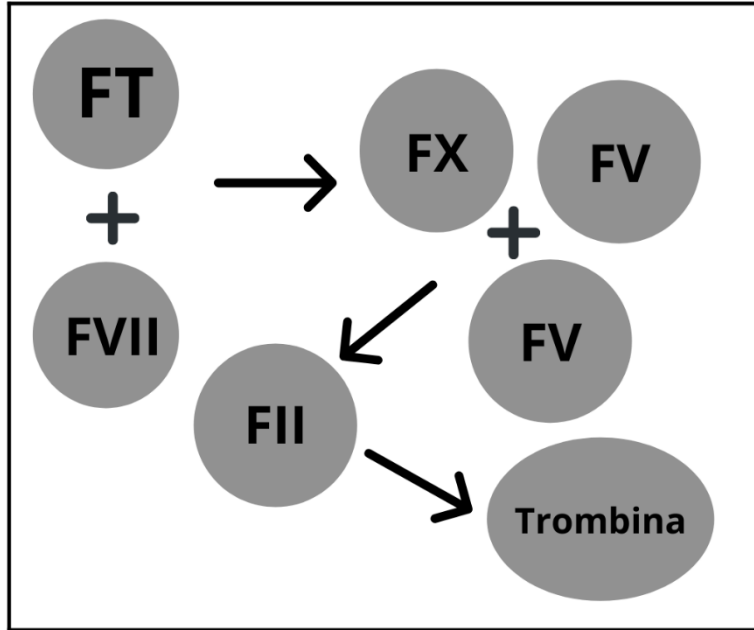


Figura 2: “Vía Extrínseca de la Coagulación”. Se puede ver que el Factor Tisular (FT) que forma un complejo con FVII y generan la activación del FX que transforma al FII (Protrombina) en Trombina. Elaboración propia (Lizana L, 2022).

Deben existir mecanismos a través de los cuales estos procesos sean regulados, entre estos están los anticoagulantes naturales que tienen como finalidad detener el proceso de coagulación para así evitar la formación de trombos, siendo estos mecanismos Antitrombina III (inhibe la acción de las proteasas), Proteína C (PC) y Proteína S (PS) (inhiben las funciones del factor VIIIa y Va) y el TFPI (inhibe la acción del FT). Estos actúan al inhibir enzimas procoagulantes, procesos fibrinolíticos y eliminación de los factores activados de la coagulación por vía hepática. (16).

La vía anticoagulante de la PC inicia al momento de la unión de la protrombina a la Trombomodulina (TM), el cual es una GP presente en la membrana de las células endoteliales, al formarse este complejo se genera la activación del zimógeno de la PC, una vez funcional, esta ira a interactuar con la PS, que actúa como cofactor en la inactivación de los Factores V

y VIII a través de la hidrólisis de estos, ambos importantes cofactores de la cascada de coagulación sin los cuales los factores con actividad enzimática no podrán actuar. (20).

Otro sistema es la Fibrinólisis, esta es una cascada enzimática que regula la formación de plasmina a partir de plasminógeno, la función principal de la plasmina consiste en digerir proteolíticamente a la fibrina y de este modo limitar la extensión de los trombos e incluso degradar los ya existentes (16). El proceso de fibrinólisis está constituido además de la plasmina, por su precursor el plasminógeno, activadores del plasminógeno e inhibidores de la actividad del plasminógeno (PAI-1, antiplasmina α_2 y el TAFI) (16).

5.3- Trombosis

La hemostasia es el proceso que mantiene la regulación de la integridad vascular y el flujo sanguíneo, este puede verse desbordado por factores patológicos, lo que lleva a la formación incontrolada de coágulos y la oclusión de los vasos (21). Se estima que la trombosis representa 1 de cada 4 muertes en todo el mundo, en el 2010 fue una de las mayores causas de muerte a nivel mundial, con la tasa de mortalidad oscilando entre 20 y 30 muertes por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos (22).

La incidencia de enfermedades trombóticas aumenta con la edad, un estudio en Estados Unidos determinó que la incidencia en adultos entre 40 y 49 años es de 143 por cada 100.000 habitantes y de 727 cada 100.000 habitantes para personas entre 70 y 79 (22).

La patología tiene como centro al trombo, el cual está formado por numerosos elementos, como las células endoteliales, las proteínas plasmáticas, plaquetas, etc (23), estos pueden localizarse en las arterias (trombos arteriales), las venas (trombos venosos), en el corazón (trombos cardiacos) o en la microcirculación (microtrombos) (22). Los trombos arteriales son ricos en plaquetas y se forman a los lados o alrededor de las placas

ateroscleróticas rotas, mientras que los trombos venosos son ricos en fibrina y glóbulos rojos y pueden producirse a pesar de que no exista alguna lesión en el endotelio (17).

La formación del trombo comienza cuando los factores protrombóticos generan la activación de leucocitos y plaquetas, promueve la generación del trombo a través de la adherencia y estratificación de plaquetas y leucocitos activados. Para la formación de trombos, Virchow planteó la hipótesis de que la hipercoagulabilidad de la sangre, la estasis del flujo sanguíneo y las lesiones endoteliales conducen a la coagulación e iniciarían la generación de un trombo venoso agudo. Pero de estos tres factores, el daño endotelial de la pared venosa desencadena una respuesta inflamatoria local, que promueve un estado protrombótico impulsado por el FT, moléculas de adhesión, factores hemostáticos y citoquinas proinflamatorias que terminarían favoreciendo la Trombosis Venosa (TV) (24).

5.3.1 – Fisiopatología de la Trombosis

La respuesta inflamatoria vascular es una forma de defensa del organismo, teniendo como función promover el reclutamiento de células inflamatorias para la eliminación de microorganismos y las endotoxinas. Pero, la inflamación local y sistémica puede producir un entorno protrombótico impulsado por la activación de las plaquetas, el FT, las micropartículas protrombóticas (MP), las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) moléculas de adhesión, factores hemostáticos y citoquinas proinflamatorias, lo cual sumado a la activación endotelial y a la estasis venosa, generan la trombosis, esto se puede apreciar en la figura 3 (24).

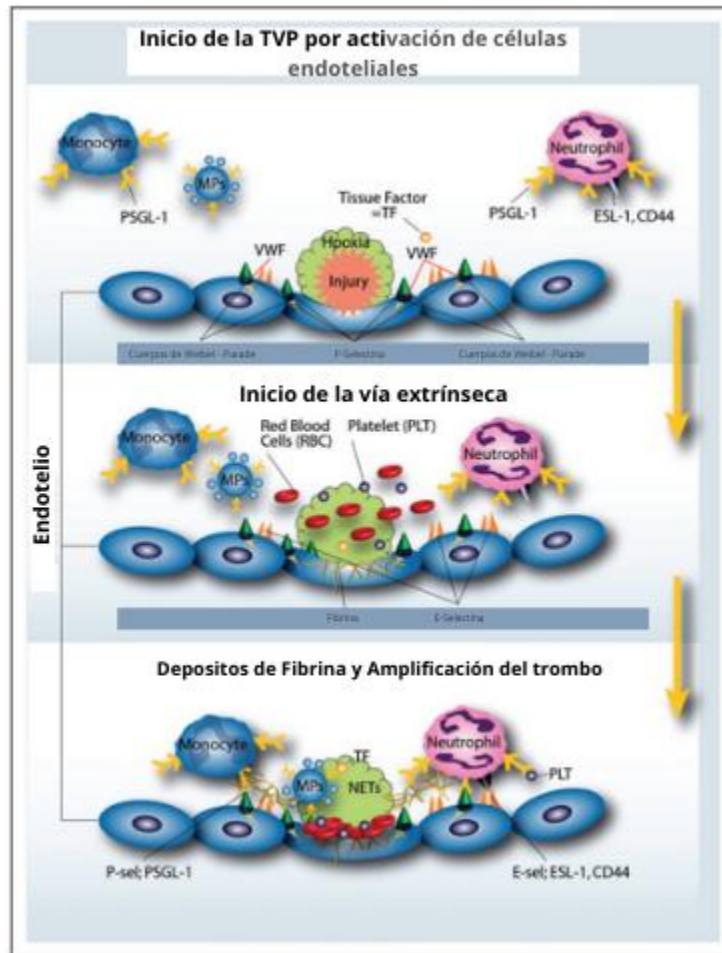


Figura 3: Fisiopatología de la Trombosis. Se observa el microentorno protrombótico, seguido del inicio de la cascada de coagulación, y la amplificación del trombo CD44: clúster de diferenciación 44; ESL-1: ligando de E-selectina; MP: micropartículas; NETs: trampas endoteliales de neutrófilos; PSGL-1: ligando de glicoproteína P-selectina-1; VWF: factor de Von Willebrand. Tomado desde “*Pathophysiology of venous thrombosis*” (Myers D, 2015) (24).

La inflamación crónica es uno de los principales factores etiológicos responsables de trombosis, siendo el aumento de la expresión de FT un vínculo muy importante que conecta la inflamación con la trombosis, pero también hay diferentes mediadores proinflamatorios que contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad, entre los cuales se encuentran

moléculas de adhesión celular, leucocitos, plaquetas, activación de las células endoteliales. (25).

Tanto el daño como la disfunción endotelial son de gran importancia en la aparición de cuadros trombóticos ya que perturban las propiedades fisiológicas anticoagulantes y antiagregantes que tiene el tejido, es decir, que la inflamación al inhibir las vías anticoagulantes naturales del organismo puede desencadenar la formación de trombos, pero la hemostasia también estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias al unirse la trombina a los receptores activados por proteasas, por lo que un fenómeno estimula al otro y viceversa. (25).

La coagulación tiene un desencadenante que es el FT, el cual además es un importante modulador de la inflamación, su producción y expresión se ve aumentada en las células endoteliales, macrófagos y plaquetas en la inflamación, entonces una vez que se ve expuesto a la sangre, se forma el complejo con el FVII desencadenando la formación de Trombina. (25).

5.3.2 – Factores de Riesgo de Trombosis

La triada de Virchow, son 3 factores predeterminantes que en una persona podrían desencadenar una trombosis, son una serie de alteraciones fisiológicas que, si se presentan en un paciente, existe alto riesgo de desencadenar un cuadro de trombosis. (26), estos son, daño endotelial, Estasis Venosa e Hipercoagulabilidad, se explican a continuación, junto con su principal alteración.

El daño endotelial de un vaso es capaz de alterar el flujo sanguíneo como tal, genera la pérdida de las propiedades naturales tromborresistentes del tejido, favoreciendo la agregación plaquetaria y finalmente la activación de la coagulación. (26).

La Estasis venosa, es el enlentecimiento del flujo sanguíneo, se ralentiza debido a los lechos vasculares, provocando que las propiedades anticoagulantes naturales de la interacción con las proteínas de superficie se vean afectadas (27), favoreciendo la activación de la coagulación y la consiguiente formación de fibrina. (26).

La hipercoagulabilidad implica una alteración cuantitativa de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis que favorecen la formación de trombos en el medio (26). Este estado puede ocurrir debido a diversos estados y acontecimientos que sufra la persona, ejemplo, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, cáncer, entre otros. (27).

Hay diversos factores de riesgo de Trombosis Arterial (TA), los principales son patologías como las hiperlipidemias, la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, cáncer y la obesidad, la edad, también hábitos como el tabaquismo, o situaciones en las cuales se encuentre el paciente que pueden ser hospitalización, cirugías mayores, confinamiento en residencias, traumatismos, cateterismo, alguna trombosis previa. (21) (28).

Otros factores genéticos pueden ser, deficiencias de anticoagulantes endógenos como la antitrombina, la PC o la PS (21) (28). Los principales factores de riesgo se pueden ver relacionados con la Triada de Virchow en la figura 4.

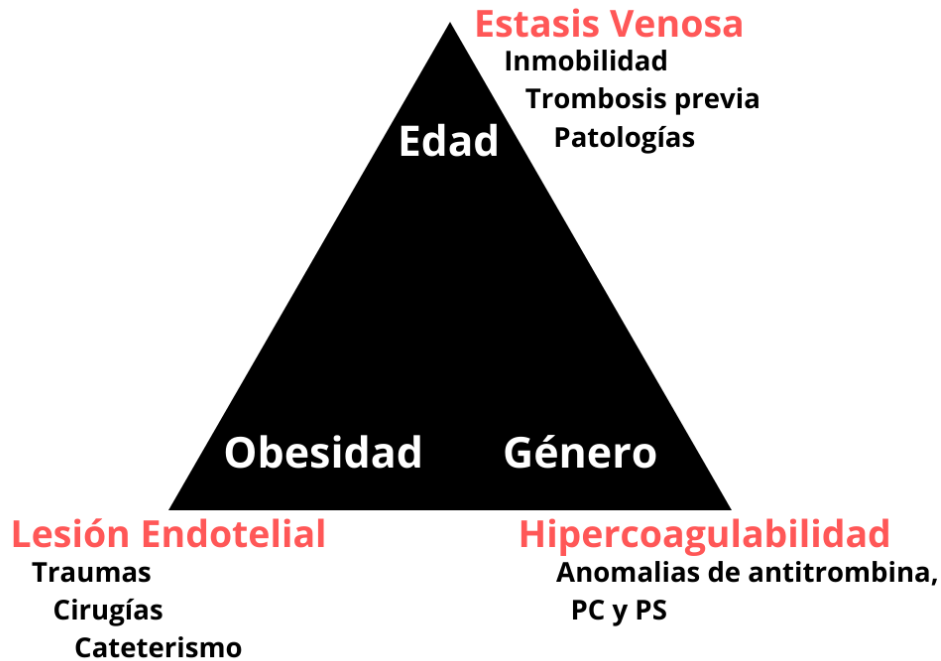


Figura 4: Factores de riesgo de Trombosis Venosa, estos se encuentran asociados con la Triada de Virchow según como afectan a la hemostasia normal y lo que generan. PC: proteína C, PS: proteína S. Tomado y adaptado de “*Pathophysiology of venous thrombosis*” (Myers D, 2015) (24).

Relacionado con la edad hay diversos factores de riesgo que pueden asociarse con trombosis, se realizó un ensayo clínico con pacientes geriátricos hospitalizados, los cuales se sometieron a una vigilancia para determinar si existían factores de riesgo asociados que pudieran desencadenar un evento trombótico, se lograron identificar 6 que de forma independiente podrían generar una Trombosis Venosa Profunda (TVP) , los cuales son, restricción de movilidad, edad superior a 75 años, antecedentes de embolia pulmonar, Insuficiencia cardiaca aguda, edemas crónicos en extremidades inferiores y parálisis de alguna pierna (29).

La obesidad ha sido clasificada como un factor de riesgo para Enfermedades Cardiovasculares (ECV), para trombosis también lo es, diversos estudios han encontrado

asociaciones importantes entre Índice de Masa Corporal y trombosis, esto independiente del género, esto se determinó al estudiar una muestra de casi 19.000 individuos de edad media 19 años (30).

En pacientes con IMC sobre 40 el riesgo de padecer trombosis es el doble que en aquellos con IMC normal, en el estudio realizado la mayoría de los pacientes que padecían trombosis tenían sobrepeso, proponiéndose que la obesidad predispone a un estado de estasis venoso, el cual es un factor determinante (31). En conjunto con el IMC elevado, en los pacientes con cuadros de TVP también se pudo encontrar niveles significativamente elevados de Proteína C Reactiva, Dímero D, Fibrinógeno, FVIII y FIX (31).

La inmovilización de extremidades en pacientes ambulatorios es un factor de riesgo en el desarrollo de Enfermedad Tromboembólica Venosa, siendo una cantidad importante aquella que desarrolla el cuadro que puede ser fatal (32). La inmovilización puede aumentar el riesgo de trombosis hasta en un 19%5 debido a la pérdida del mecanismo de bomba venosa del músculo de la pantorrilla. (33).

Los traumas generados en las fracturas dañan las paredes adyacentes de los vasos sanguíneos exponiendo el colágeno y el FT, esto activan la cascada de coagulación y provocan un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de trombosis (33).

Una posible complicación del uso de catéteres venosos es la trombosis, la cual generalmente comienza cuando se forma una capa de sangre coagulada y proteínas alrededor del catéter, esto es algo común con los catéteres centrales y generalmente es inofensiva, pero, en algunos pacientes, el recubrimiento puede crecer lo suficiente como para causar el bloqueo del flujo sanguíneo fuera de la vena, lo que resulta en trombosis. (34).

Las intervenciones quirúrgicas son un factor de riesgo a tener en cuenta, ya que la tasa de TVP de aproximadamente el 15% al 30% en pacientes sometidos a cirugía general sin profilaxis, un estudio de 2015 encontró que el 15,6% de los pacientes que se sometían a cirugía general de urgencia experimentaron una TVP postoperatoria que requirió tratamiento. (35).

Anomalías en la Antitrombina, PC y PS, son factores de riesgo genéticos que se dan debido a mutaciones en los genes que codifican esas proteínas y que llevan a una pérdida o disminución de la función de estas. (36).

Una alteración en la PC y PS implica el mismo efecto a nivel sistémico debido a que PS es un cofactor que trabaja en conjunto con PC para realizar la degradación del FV y FVIII, una pérdida de su función provoca que se dé un estado protrombótico. (36).

Mutaciones en el gen de la antitrombina provocan comúnmente disminuciones en las concentraciones de esta proteína debido a que se codifica de forma inestables, genera episodios de TVP que pueden llegar a ser muy graves. (36).

5.4 – Mediadores Trombóticos

Son moléculas, proteínas, receptores de membrana, etc, que participan en el proceso patológico de la trombosis o bien son capaces de actuar como marcadores que identifiquen el que está ocurriendo un cuadro trombótico en el paciente o que hay riesgo de que ocurra, los mediadores que se revisaran en este trabajo se pueden apreciar en la figura 5.

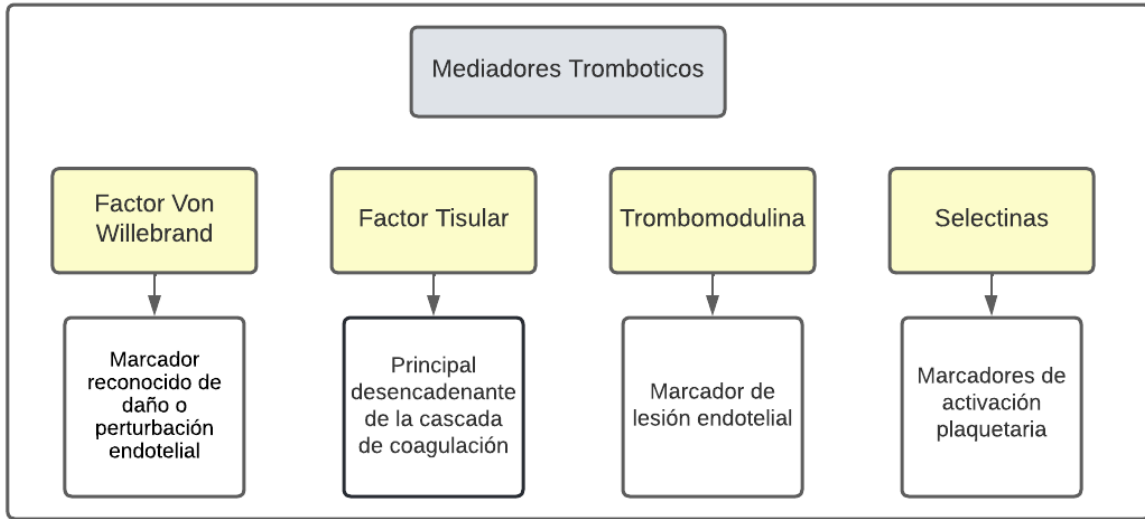


Figura 5: “Mediadores trombóticos y su utilidad” Elaboración propia (Lizana L., 2022).

5.4.1- Factor Von Willebrand (FVW)

El FVW es una gran GP que hace posible la adhesión de las plaquetas al subendotelio durante una lesión vascular, también estabiliza el factor VIII de coagulación (FVIII) (37).

Esta molécula es sintetizada principalmente por células endoteliales, megacariocitos y precursores de las plaquetas en la Médula Ósea (MO), en el caso del endotelio es almacenado en los Cuerpos de Weibel-Palade, su concentración plasmática está dada casi en su totalidad por la secreción endotelial constitutiva, es sintetizado como un monómero de 220 kD aproximadamente y contiene diferentes dominios, a través de estos es capaz de interactuar con una gran gama de moléculas (37). Los principales dominios son A1 a través del cual se une al receptor plaquetario GPIIb α y a la heparina, A3 para unirse a colágeno, C1 que es reconocido por integrinas (α IIb β 3 y α v β 3) y D0-D3 que contiene el sitio de unión para el FVIII (23).

El FVW es sintetizado por el gen del FVW, de 175 kb, está situado en el brazo corto del cromosoma 12 y consta de 52 exones. La traducción del ARNm del VWF maduro da lugar a la formación de una molécula pre-pro-VWF de 2813 aminoácidos. A esa molécula le son eliminados los péptido-señales, forma dímeros y es sometido a una maduración en los compartimentos trans-Golgi y post-Golgi, donde se multimeriza, siendo finalmente almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade maduros donde estará hasta que la célula lo secreta al plasma, en donde será fragmentado por ADAMTS13 (una enzima con actividad de metaloproteinasa (38).

Las principales funciones de este factor están en su participación en la hemostasia primaria y secundaria, como mediador en la adhesión plaquetaria y como portador del factor VIII (38). El FVW a través de su dominio A3 es capaz de quedar anclado a las zonas de lesión endotelial al unirse al Colágeno, esta unión da un lugar de anclaje a la lesión para las plaquetas a través de la GPIIb/IIIa y el FVW. Esto permite a las plaquetas rodar y da lugar a la adhesión de las plaquetas al endotelio (39).

El FVW tiene un papel fundamental en la trombosis, ya que está presente en el plasma como una mezcla de polímeros unidos por disulfuro multímeros de diferentes tamaños, por lo tanto, puede considerarse como un marcador del trombo y/o activación endotelial, también hay diversos estudios que han demostrado relación entre acontecimientos cardiovasculares tromboembólicos y elevados niveles de FVW (23).

El FVW actúa como un marcador reconocido de daño/ perturbación endotelial, ya que al medir su actividad se pudo encontrar una diferencia considerable y significativa entre las personas sanas y los pacientes vasculares crónicos y agudos, actuando como un marcador de disfunción endotelial que puede tener importancia clínica, ya que la detección de los niveles de FVW puede ser una forma no invasiva de ayudar al diagnóstico y también indicar la progresión de la enfermedad (40).

También diferentes metaanálisis que buscaron la relación entre el FVW y la Trombosis arterial llegaron a la conclusión de que había una relación positiva entre ambas variables, esto se concluyó al evaluar más de 15 estudios de cohortes prospectivos. (41)

5.4.2 - Factor Tisular (FT)

El FT es un miembro de la familia de receptores de citoquinas de clase II (42)_y cofactor de alta afinidad del FVII. El complejo FT-FVIIa es el iniciador principal de la coagulación sanguínea y juega un papel esencial en la hemostasia (43).

El FT se expresa en las células perivasculares y células epiteliales en las superficies de los órganos y del cuerpo, donde forma una barrera hemostática. El FT también proporciona una protección hemostática adicional a órganos vitales, como el cerebro, el pulmón y el corazón (44).

Actúa como el activador de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, al existir una lesión en el vaso y el tejido circundante el FT es expuesto ante los factores de la coagulación que circulan en el plasma, se une al FVII y se forma un complejo que activara al FX y FXI por medio de una reacción proteolítica, generando así trombina, además de esto cumple diversas funciones en la sangre y en la pared de los vasos, las cuales conducen a la activación y mantenimiento de un eje de inflamación-coagulación (42). El FT es necesario para estabilizar el sitio catalítico del FVIIa en la membrana plasmática y así permitir una interacción óptima con sus sustratos FIX y FX. (43).

En condiciones patológicas, el FT puede desencadenar trombosis arterial y venosa. Por ejemplo, las placas ateroscleróticas contienen altos niveles de FT en células

espumosas de macrófagos y microvesículas que impulsan la formación de trombos después de la ruptura de la placa (43).

Esta molécula al ser la principal activadora de la cascada de la coagulación está finamente regulada para que no se altere la hemostasia. Una forma de regulación es a través de su expresión, ya que este en su mayoría se expresa en células que no están en contacto directo con el plasma, también existen 2 estadios de FT, primero está el inactivo que se presenta en el estado basal de la célula y es poco reactivo a la hora de unirse con FVII, este se denomina FT encriptado, por otro lado, está el FT desencriptado, este tiene gran actividad y genera una gran reacción en la cascada cuando se une al factor de la coagulación, este se presenta en células perturbadas (por ejemplo, células dañadas o neoplásicas) (42).

Existe presencia de FT en sangre, pero en baja cantidad y está inhibido, pero en estados patológicos es detectable ya que se comienza a expresar en microvesículas que se pueden aislar fácilmente en el plasma. (44). Se expresa en gran cantidad en las placas ateroscleróticas, llega a otorgar hasta un 90% de la actividad procoagulante, desempeñando el papel principal en la formación del trombo luego de su ruptura, y posterior a que se forma el trombo. (44).

En resumen, los altos niveles de FT están presentes en las placas ateroscleróticas y en la microvesículas presentes en el plasma, siendo importante destacar que es probable que el FT derivado de la placa sea un desencadenante importante de la aterotrombosis y el principal determinante de la trombogenicidad del ateroma (45). Pero la propagación del trombo luego de que este se forma, se da por el FT presente en el plasma que puede ser derivada tanto de la pared del vaso como de los leucocitos.(46).

5.4.3- Trombomodulina (TM)

La TM es una molécula que actúa como marcador de daño endotelial. La TM es un receptor glicoproteico transmembrana que se caracteriza por su actividad en las células endoteliales (47). Ciertos estímulos desencadenan la cascada de la coagulación y producen trombina. En respuesta a su producción, la TM en el endotelio actúa como receptor de trombina para reducir su capacidad de producción de fibrina y activación de plaquetas (48).

Los complejos Trombina-TM activan la PC y la PC activada (APC) inactivando el FVa y el FVIIIa, lo que provoca una disminución en la síntesis de trombina. De esta forma, TM sirve naturalmente para poner fin a la coagulación intravascular excesiva (48). Al unirse TM a la trombina, cambia su acción de una procoagulante hacia una anticoagulante, ya que, al formarse este complejo, la trombina pierde su capacidad de activar a los factores sobre los que actúa (FV, FXIII, Fibrinógeno, etc). También actúa como cofactor para acelerar la activación de TAFI, enzima capaz de inhibir la fibrinólisis (49).

Al activar a la PC genera la inactivación de los factores de la coagulación (FV y FVIII) siendo un factor anticoagulante (50). La TM tiene acciones antiinflamatorias directas directa, mediada por el secuestro de complementos, endotoxinas y complementos, la endotoxina y la proteína del grupo de alta movilidad Box 1 (48).

En modelos de estudio de Hipertensión Pulmonar Tromboembólica se detectaron niveles elevados de TM, los cuales generaban la activación de TAFI desencadenando así la formación de los trombos. (51).

La TM es utilizado como un marcador de lesión endotelial y puede utilizarse para evaluar el estado de las lesiones de las células endoteliales, esto debido a que sus niveles se ven aumentado en patologías que afectan a la coagulación como la Coagulación Intravascular

Diseminada o el Tromboembolismo Venoso (TEV). (52) También, se señala como un marcador sustituto para el daño vascular y complicaciones de la hemostasia luego de trasplantes de riñón. (53).

La TM en sí no genera en el endotelio, sino que solo es utilizado como marcador debido a su presencia en las células endoteliales. (53).

5.4.4 - Selectinas

Las selectinas, entre las que se encuentran la P-selectina, la E-selectina y la L-selectina, son una familia de lectinas dependientes del calcio que se expresan en la superficie de las plaquetas (P y E-selectinas), las células endoteliales (E-selectinas) y los leucocitos (L-selectinas). Son mediadores de la adherencia y la migración de leucocitos y células inmunitarias a los sitios de inflamación, facilitan y potencian la trombosis al modular la actividad de los neutrófilos y los monocitos (54).

Durante la activación de las plaquetas, la P-selectina se transloca a la superficie celular, expresándose en la membrana plasmática de la célula, pero además parte de ella se libera en el plasma en forma soluble, aumentando sus niveles séricos (55).

Además de unirse a diversos ligandos, la P-selectina estimula la expresión de FT en la superficie del monocitos, lo cual es capaz de estimular la activación de la cascada de coagulación (56). También mayores niveles de esta selectina generan que en el plasma abunden moléculas procoagulantes y que por tanto este coagule más rápido que en niveles normales de P-selectina (57).

Cuando existe un aumento en las P-selectinas en el plasma sanguíneo, se da un aumento en el volumen o masa del trombo generado, esto se asocia a que la p-selectina

estimula la liberación de MP y la generación de Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), todo esto con su debida estimulación, esto sugiere que el aumento de los niveles de P-selectina, que se observa en muchos trastornos trombóticos e inflamatorios crónicos, puede sensibilizar a los neutrófilos para generar NETs, lo que puede agravar aún más la patología (58).

La E-selectina es un importante regulador de la formación del trombo y del contenido de fibrina, estudios utilizando modelos animales determinaron que sin E-selectina había menos carga de trombos e inflamación cuando se inducía la trombosis y también existía menor contenido de fibrina en el trombo (59).

Un estudio que midió los niveles de P-Selectina soluble en el plasma de pacientes con antecedentes de TEV, un tiempo mayor de 3 meses, se encontraron niveles elevados en estos en comparación con los controles y se pudo lograr una correlación significativa entre el aumento de P-selectina soluble y susceptibilidad a un evento trombótico. (55). Otro estudio que llego a resultados similares con modelos animales, donde los altos niveles circulantes de P-selectina se asociaron con un aumento de la trombosis, mientras que la falta de P-selectina y E-selectina se asocia con una disminución de esta (60).

5.5- Fragilidad y Trombosis

El hecho de que el paciente presente el síndrome de Fragilidad aumenta por sí solo el riesgo relativo de TEV, tanto para los grupos de prefragilidad y los de fragilidad el riesgo es de aproximadamente 40% más altos que para los pacientes sin fragilidad, esto independiente de si posee o no otros factores de riesgo o comorbilidades (61).

5.5.1 - Microvesículas circulantes (CMV)

Existen diferentes componentes del plasma que se pueden encontrar en pacientes normales que se ven aumentados en aquellos que sufren de fragilidad, entre ellos están las microvesículas circulantes (CMV), las cuales son vesículas extracelulares ricas en fosfolípidos, que son liberadas por todo tipo de células, reflejan el estado de la célula ya que en situaciones de activación y lesión celular se generan mayores cantidades (62).

Los CMV reflejan la activación celular y/o la degeneración o lesión de los tejidos, pueden inducir cambios deletéreos en la expresión y liberación de moléculas relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo contribuyendo a la disfunción cardiovascular (62). En específico las microvesículas derivadas de plaquetas son liberadas desde la célula cuando esta se activa por diferentes agonistas y su composición depende del tipo de estímulo que reciba para su formación. (63).

Las CMV promueven el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, al inducir la disfunción endotelial y la formación inicial de lesiones, influyendo en la comunicación celular, promoviendo reacciones inflamatorias y participación en la deposición de lípidos, neovascularización, calcificación y progresión inestable de la placa, y la coagulación de la placa lesionada, tras la ruptura de la placa aterosclerótica, expone su contenido vascular al flujo sanguíneo, se activa la cascada de coagulación, provocando reclutamiento y activación de plaquetas circulantes que pueden conducir a la formación de trombos. (64).

En pacientes frágiles se encontraron niveles elevados de CMV que exponen Fosfatidilserina (PS) en la superficie en comparación con sujetos sanos del mismo rango etario, esta diferencia puede implicar que la fragilidad genera cambios con configuraciones celulares específicas (65). Esto se pudo definir en una muestra con 28 adultos frágiles y usando como grupo control se contó con 27 adultos mayores con edades sobre 64 años considerados robustos, el diagnóstico de fragilidad se realizó según el fenotipo de Fried. (65).

También en el estudio se encontró evidencia de que pacientes frágiles mostraban mayores concentraciones de CMV derivadas de plaquetas y monocitos portadores de FT, lo cual también se ha podido encontrar en pacientes con infarto agudo de miocardio o angina inestable, y se relaciona con la gravedad del cuadro (65).

Se sabe que las altas concentraciones de CMV totales y derivadas de las plaquetas, incluso de donantes sanos, potencian el depósito de plaquetas y la formación de trombos. Asimismo, los CMV derivados de las plaquetas se han propuesto como el vínculo entre la inflamación, la aterosclerosis y la trombosis (65).

Otro hallazgo fue que en sujetos frágiles se presentan mayores concentraciones de CMV derivadas de células inmunitarias, las cuales participan en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas y actúan como mediadores proinflamatorios en el sistema inmunitario innato.(65).

Las CMV que presentan FS tienen una elevada actividad procoagulante y se han relacionado con la enfermedad aterotrombótica y sus consecuencias clínicas. El potencial protrombótico de las CMV está relacionado principalmente con la presencia de este fosfolípido en su membrana que forma una superficie adicional de fosfolípidos aniónicos para favorecer el ensamblaje de los factores de coagulación plasmáticos, aumentando así la capacidad procoagulante de las CMV en comparación con las plaquetas, esto se puede apreciar en la figura 6. (66).

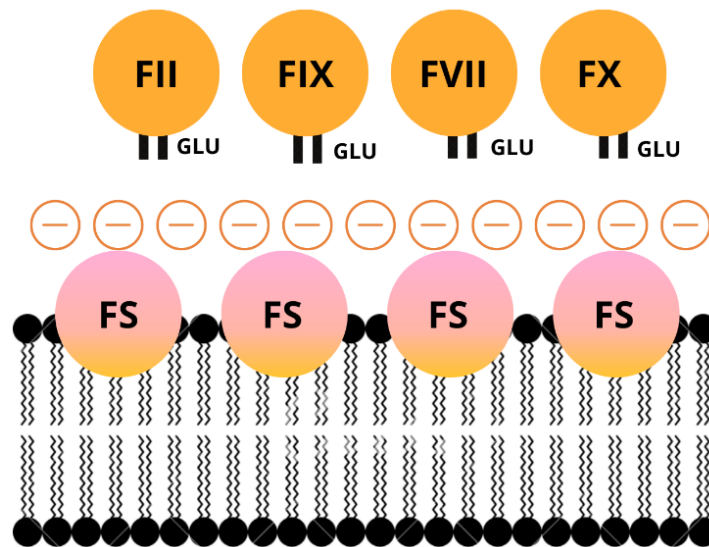


Figura 6: “Unión de factores de la coagulación a las microvesículas derivadas de plaquetas”. La unión entre los Factores de la coagulación (FII, FIX, FVII y FX) y la Fosfatidilserina (FS) se da por la interacción electrostática del dominio carboxiglutámico (GLA) contenido en estos factores y la superficie aniónica que genera este fosfolípido. Elaboración propia (Lizana L., 2022).

Se pudo identificar mayores cantidades de CMV derivadas de eritrocitos en el grupo frágil, también se encontraron resultados elevados de derivadas de plaquetas (65), las cuales tienen gran actividad procoagulante. (67).

Los adultos mayores frágiles muestran un perfil plasmático de CMV distinto, caracterizado por un aumento de las concentraciones plasmáticas, principalmente derivadas de plaquetas activadas, células inmunitarias y células hematopoyéticas, las cuales pueden ser marcadores sustitutos de la desregulación de la respuesta inmunitaria y riesgo de trombosis en adultos mayores frágiles. (65).

Pacientes con TEV no provocado presentaron niveles elevados de CMV en comparación con sujetos sanos que fueron utilizados como control, estas microvesículas procedían de células endoteliales y monocitos principalmente, por lo que es posible que haya una relación entre los niveles de estas con la fisiopatología de procesos trombóticos venosos (68).

5.5.2 - Factores de la cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación es uno de los participantes claves en la formación de un coagulo, un estudio, con pacientes que en promedio tenían 77 años, quienes presentaron el síndrome de fragilidad, tenían niveles elevados de FVIII, FIX y FXI en comparación con aquellos considerados robustos (69). En este se logró hacer una asociación entre los niveles de los factores de coagulación y el riesgo de sufrir un cuadro de TV, los resultados arrojados muestran que en pacientes frágiles hay un aumento lineal del riesgo de TV que está asociado a la concentración de los niveles de los factores de la coagulación, siendo el de mayor riesgo el FVIII (69). Otro estudio realizado a pacientes estadounidenses mayores de 65 años que presentaron el síndrome de fragilidad según el Fenotipo de Fried también determino que la fragilidad estaba asociada a elevadas concentraciones de FVIII. (61).

En un estudio similar, una cohorte de adultos mayores de más de 65 años y con presencia de ECV, se realizó un estudio de Fragilidad y su relación con la activación de los sistemas de coagulación, los resultados obtenidos indican que, es posible asociar concentraciones elevadas de factor VIII y fibrinógeno con un mayor nivel de fragilidad en el paciente, es decir, el hecho de tener estos componentes sanguíneos más alto de lo normal para la edad va a acrecentar el síndrome. (70).

Otro hallazgo en este estudio fue el nivel de fragilidad también se pudo asociar con mayores niveles de marcadores de coagulación, principalmente Dimero-D, lo cual sugiere una activación sostenida y continua de la coagulación en estos pacientes, y apoyan la idea de que existe un estado fisiológico proinflamatorio con cambios secundarios en la coagulación en aquellos pacientes considerados frágil. (70).

La evidencia de una relación entre niveles elevados de Factor VIII y padecer un TEV existe, ya que se realizó un estudio comparativo entre pacientes con un TEV confirmado y pacientes sanos, en donde había una diferencia significativa en las concentraciones de este factor, también se encontraron concentraciones elevadas del FVW, lo cual se puede explicar porque el factor VIII viaja acoplado a este, a través de este estudio se puede concluir que las concentraciones elevadas de FVIII son un factor de riesgo importante que contribuye a la trombosis en la población, efecto que es además dependiente de dosis, si bien no es un factor desencadenante de un cuadro de Trombosis, si se suma con otros factores de riesgo, el riesgo de trombosis aumenta en gran cantidad. (71).

Otro marcador importante de activación de la hemostasia es el Dimero D, el cual como ya se describió anteriormente esta aumentado en pacientes considerados frágiles, este es un producto de desecho generado por la plasmina, una enzima activada a través de la vía fibrinolítica, esta enzima escinde la fibrina para descomponer los coágulos, el dimero D aparece cuando la fibrina es eliminada por el sistema fibrinolítico del organismo, por lo que sus niveles aumentan en casi todos los casos de TEV agudo. (72).

Los hallazgos encontrados apoyan el concepto de que existe un estado fisiológico de inflamación aumentada con cambios secundarios en la coagulación en los pacientes considerados frágiles que predisponen y aumentan el riesgo de episodios de trombosis. (61, 69-71). Las alteraciones encontradas se pueden observar en el esquema resumen de la figura 7.

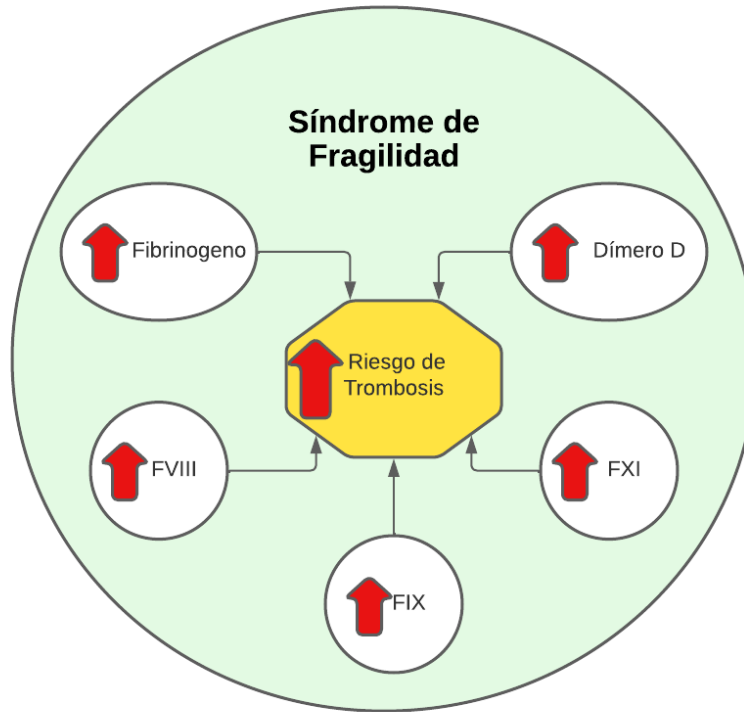


Figura 7: “Alteraciones de componentes de la coagulación en el síndrome de fragilidad”, FVIII: Factor VIII, FIX: Factor IX y FXI: Factor IX de la coagulación. Elaboración propia (Lizana L., 2022).

5.5.3 – Volumen y Función Plaquetaria

Debido al envejecimiento, el tamaño de las plaquetas se ve aumentado, esto afecta directamente a los gránulos, tanto a su contenido como a los factores procoagulantes que liberan. Otros cambios morfológicos observados en las plaquetas de individuos mayores, es una membrana plasmática irregular y menos lisa con rupturas más frecuentes (73). También se ha visto que el recuento plaquetario se ve disminuido. (74).

A partir del estudio PIEI-ES, el cual determino la prevalencia del Síndrome de Fragilidad dentro de la región del Maule en Chile a través del Fenotipo de Fried, se realizaron diferentes análisis e investigaciones para determinar diferentes variables de los participantes. (2).

En primer lugar, se hicieron estudios de función y agregación plaquetaria, donde al estimular las plaquetas de los participantes (un grupo control, otro robusto y uno frágil) con TRAP-6 como agonista, a altas concentraciones no hubo una diferencia en la respuesta de los 3 grupos, pero al disminuir la concentración, existió una respuesta mayor en las plaquetas provenientes de adultos mayores frágiles en comparación con las del grupo robusto, donde fue menor, y con las de jóvenes en donde no hubo cambio (74).

También se evaluó la agregación plaquetaria con otro agonista, siendo ADP, donde en concentraciones menores de este existe una mayor reactividad por parte de las células provenientes de participantes frágiles. (75).

A partir de ambos ensayos realizados con diferentes agonistas se puede concluir que existe una mayor activación plaquetaria durante el envejecimiento, siendo las plaquetas de los adultos mayores más sensibles frente a los estímulos, característica que se ve potenciada al padecer el síndrome de fragilidad. (74, 75).

También se midió la expresión de dos marcadores de activación plaquetaria, P-selectina y GP IIb/IIIa, ambos estaban aumentados previo a la estimulación con el agonista, y luego de aplicarlo esta diferencia solo aumento (74, 75). Al realizar análisis de correlación entre activación plaquetaria y fragilidad se pudo observar que a mayor expresión de IIb/IIIa y P-Selectina mayor es la probabilidad de ser frágil. (75).

Otro biomarcador estudiado fue el Tromboxano B2, siendo este un biomarcador plasmático de activación plaquetaria, esta molécula se genera a partir del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa, su formación está dada por la activación de las plaquetas a través de diferentes agonistas. (76). Un adulto mayor frágil tiene aproximadamente 4 veces la concentración plasmática de tromboxano que un adulto mayor sano. (75).

Al evaluar las características de la población estudiada para determinar qué condiciones podrían estar afectando a la función plaquetaria durante la fragilidad, se reveló que las personas frágiles tenían significativamente más DM (42%) que las personas robustas (30%) y prefrágiles (36%), además, según un análisis de regresión, una persona con DM tenía una mayor probabilidad de ser frágil, esta población presentaba niveles elevados de glicemia y HbA1c en comparación con los pacientes robustos, lo cual indica una mayor prevalencia de esta enfermedad en la población frágil con tendencia a la hiperglucemia y, debido a los niveles de HbA1c, complicaciones de la diabetes (74).

Los datos obtenidos muestran que los adultos mayores frágiles presentan una mayor expresión de la integrina plaquetaria GPIIb/IIIa en su forma activada, que juega un papel crítico en la agregación plaquetaria y la trombosis. Estos datos indican que la fragilidad estaría asociada tanto a un aumento de la agregación y la activación plaquetaria, lo que se confirmó cuando el grupo frágil presentó un mayor nivel del biomarcador plasmático TXB2, en comparación con el grupo control (75).

Las plaquetas de los adultos mayores frágiles presentaron diferentes alteraciones, tanto de función como de estructura, lo cual se puede ver resumido en la figura 8.

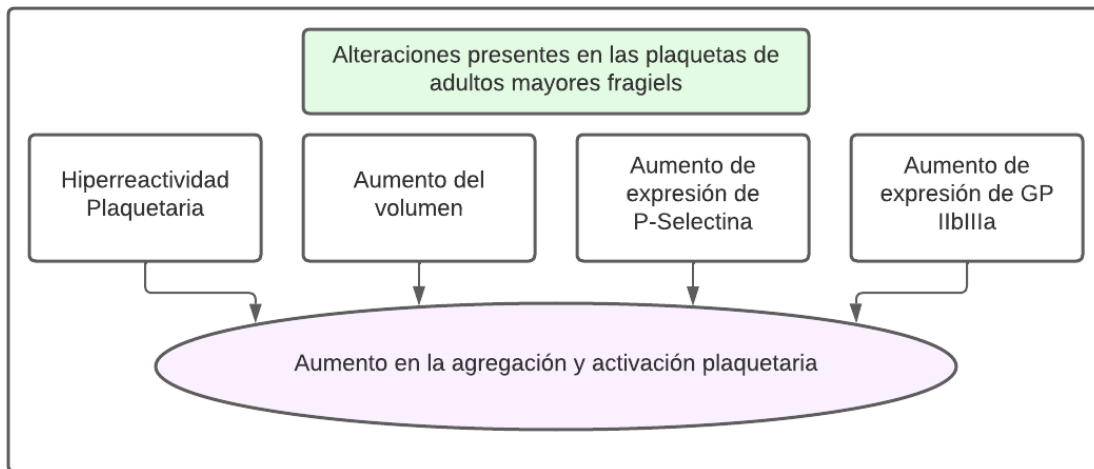


Figura 8: “Alteraciones presentes en las plaquetas de adultos mayores frágiles”. Elaboración propia (Lizana L., 2022).

5.5.4 – Disfunción Endotelial

El concepto de disfunción endotelial está vinculado a la disminución de la producción y sensibilidad de Óxido Nítrico, lo cual resulta en un desequilibrio en la homeostasis vascular y conduce a una pared de vasos sanguíneos protrombótica y proinflamatoria (77).

Amarasekera et al realizaron un metaanálisis donde analizaron 5 investigaciones donde se determinó si existía o no una relación entre Disfunción Endotelial y Fragilidad al medir a través de diferentes métodos la disfunción, los autores pudieron concluir que existe una relación positiva entre ambas patologías (78).

Una de las metodologías utilizadas por los autores para medir la disfunción endotelial fue determinar la Dimetilarginina asimétrica (ADMA), la cual es una toxina urémica que participa en gran variedad de patologías y está relacionada con la fisiopatología de la

Disfunción Endotelial (79), es capaz de inhibir la formación de la Óxido Nítrico sintasa, enzima encargada de generar Óxido Nítrico (80), el cual es capaz de inhibir la adherencia y agregación plaquetaria (81), regula el tono vascular, otorga protección contra el estrés oxidativo, modula la proliferación de células musculares lisas y estimula la angiogénesis (82), tiene un efecto protector contra la trombosis ya que es capaz prevenir la agregación de las plaquetas, evitando la hiperreactividad plaquetaria (83). Esto se puede ver en la figura 9.

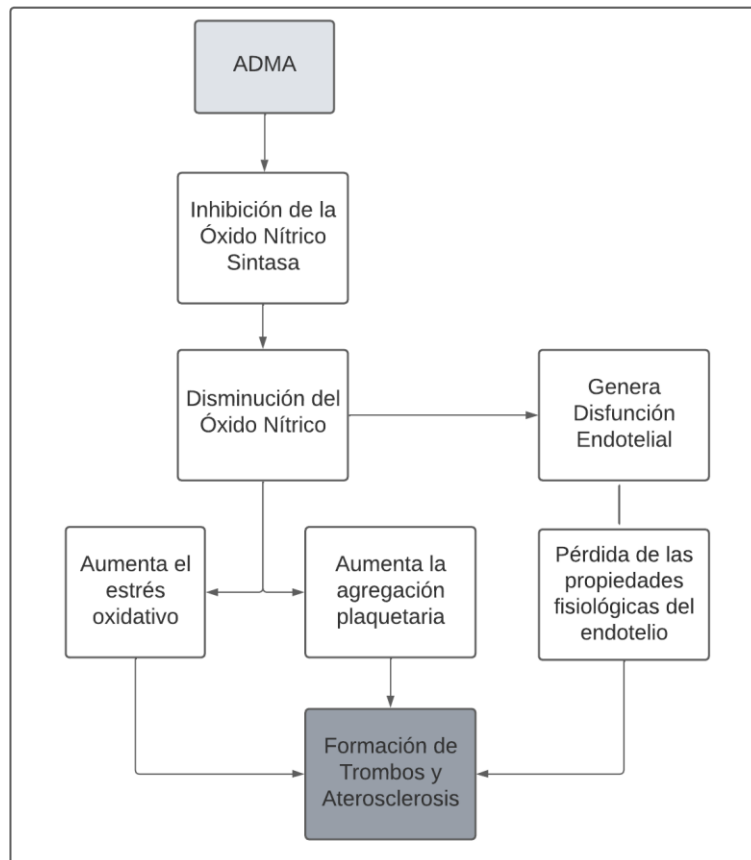


Figura 9: “Acción del ADMA en la Disfunción Endotelial”. ADMA: Dimetilarginina asimétrica. Elaboración propia (Lizana L., 2022).

Utilizando a participantes del estudio de Toledo, el cual es un cohorte de personas de la localidad de Toledo España, fueron clasificados como frágiles o robustos y se les cuantifico el nivel de ADMA que presentaban, se encontraron valores elevados en los sujetos frágiles

en comparación con los no frágiles (84). Otro estudio realizado en pacientes frágiles de origen japones que no estaban internados, también se les midió este marcador y los resultados fueron similares, ya que también estaban aumentados en pacientes con un rendimiento físico menor (85).

Se puede decir que existe una asociación entre la fragilidad y disfunción endotelial, ya que la presencia de biomarcadores de ECV en ausencia de manifestaciones clínicas se pudo asociar con la fragilidad. Los resultados sugieren que la ADMA, además de ser un marcador de riesgo de disfunción endotelial y un fuerte predictor de ECV, podría ser un marcador de fragilidad en pacientes sin ECV (84).

Se puede concluir que los pacientes frágiles presentan un grado de disfunción endotelial dado por el aumento del marcador de disfunción endotelial ADMA, estos resultados elevados fueron significativo en pacientes frágiles que no tenían un historial de ECV (84).

ADMA se han propuesto en estudios clínicos como marcadores y posibles mediadores del daño cardiovascular. La asociación entre los niveles elevados de ADMA y los resultados cardiovasculares adversos podría explicarse, al menos parcialmente, por los efectos inhibitorios directos que tiene sobre la producción de óxido nítrico (86).

5.5.5 – Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo se puede definir como un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, lo que lleva a una interrupción de la señalización y el control redox y/o daño molecular, por lo que es una acumulación de sustancias oxidantes,

como lo son las Especies Reactivas del Oxígeno (ROS) (87). Este desequilibrio puede generar consecuencias patológicas en el organismo, como lo son la formación de trombos, esto se puede apreciar en la figura 10 (88).

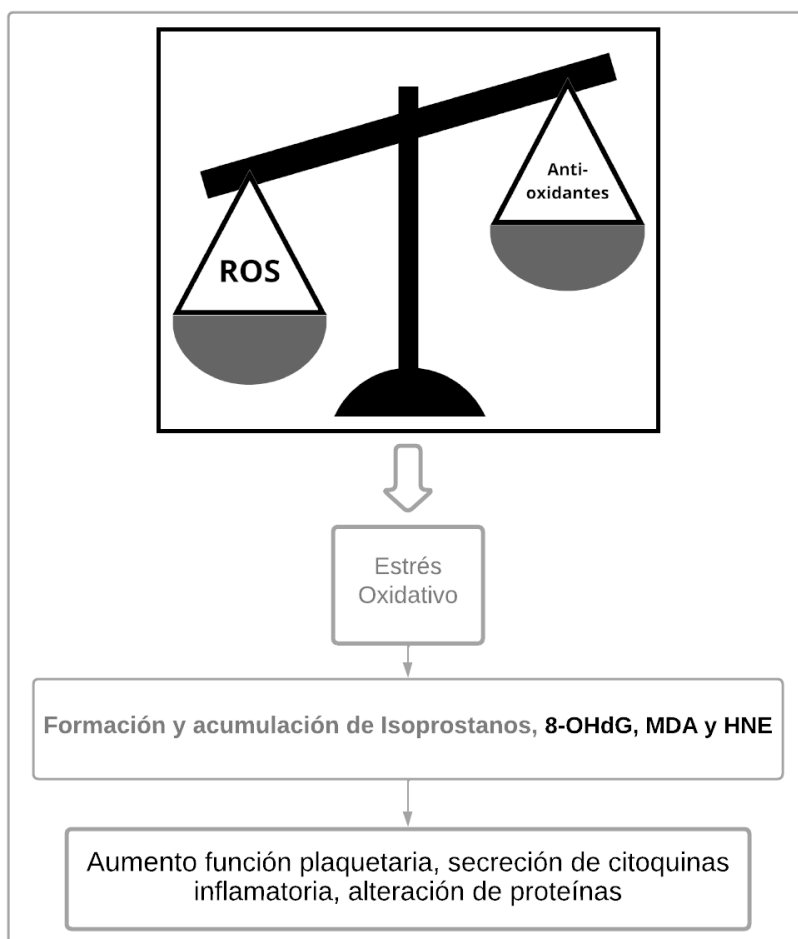


Figura 10: “Efectos del estrés oxidativo”. ROS: Especies Reactivas del Oxígeno, 8-OHdG: 8-Didroxiguanosina, MDA: Malondialdehído & HNE: 4-hidroxinonenal. Elaboración propia (Lizana L., 2022).

A partir de los participantes de un estudio de cohorte observacional prospectivo, Framingham Heart Study, se seleccionaron 2328 personas para realizar la cuantificación de diferentes variables de estrés oxidativo y su relación con fragilidad, los seleccionados fueron clasificados como frágiles o robustos a través del Fenotipo de Fried (89).

En este estudio la fragilidad se pudo asociar individualmente con niveles elevados de Isoprostanos y masa de LpPLA2 en los modelos de marcador único, dándose una alta relación principalmente con los Isoprostanos, ya que la probabilidad de sufrir fragilidad con niveles elevados de este era de un 46%. (89) Este marcador se origina por sucesivas oxidaciones en los fosfolípidos de la membrana, este se puede interpretar como un indicador de la deficiencia de antioxidantes y también de los niveles de estrés oxidativo (90).

Con pacientes provenientes del estudio PIEI-ES también se llevó a cabo la cuantificación de los niveles de 8-Isoprostano, en donde se observó una diferencia significativa entre los adultos mayores frágiles y los que actuaban como control, dándose un aumento notable en los niveles de este (75).

Hay otros ensayos en el mundo que han evaluado el estrés oxidativo de pacientes frágiles, en un ensayo en Taiwan, con adultos mayores frágiles que viven en comunidad, se cuantificó la 8-Dihidroxi-2'-deoxiguanosina en suero (8-OHdG), el cual es un marcador de estrés oxidativo que se forma a través de modificaciones base mediadas por ROS, este se encontró aumentado en pacientes frágiles y se pudo asociar de forma independiente con la fragilidad (91).

Un estudio seleccionó a pacientes adultos mayores que asistían a una clínica en Italia, ahí se realizó el diagnóstico de fragilidad a través del fenotipo de Fried y se procedió a medir los niveles de diferentes marcadores de oxidación, específicamente los aductos de malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (HNE), pudiendo detectarse que estos indicadores estaban aumentados en aquellos que se categorizaron como frágiles en comparación con los robustos (92).

Los aductos de MDA y HNE se producen debido a la ruptura oxidativa de los fosfolípidos de la membrana biológica y según el estudio se correlaciona de forma positiva

con el estado de fragilidad (92). Ambos son productos del proceso de Peroxidación Lipídica, que es cuando los oxidantes como los radicales libres o las especies no radicales atacan los lípidos que contienen doble enlace carbono-carbono, siendo esta una degradación oxidativa de los lípidos que genera a estos dos biomarcadores, siendo MDA el más mutagénico y HNE el más tóxico (93).

Las ROS participan en la propagación de la activación plaquetaria ya que son capaces de inactivar el óxido nítrico, actúan en la liberación de agonistas como ADP y que generan la formación de isoprostanos, los cuales mejoran el reclutamiento plaquetario a través de la activación de la GP IIb/IIIa (94). También las ROS afectan la expresión de P-selectina, el cual es un marcador de activación plaquetaria y cuyos niveles circulantes se asocian con un mayor riesgo de TEV (88).

El aumento del estrés oxidativo circulante en la fragilidad puede desencadenar un amplio espectro de alteraciones celulares, entre ellas, el aumento función plaquetaria, secreción de citoquinas inflamatorias, pérdida de proteostasis, inestabilidad genética, senescencia celular, entre otras (75). Pero específicamente, las ROS que se generan y acumulan en un estado de estrés oxidativo son capaces de alterar diferentes proteínas que participan en la hemostasia, pueden afectar la actividad de los inhibidores de la coagulación como el Inhibidor de la vía del FT y la PC, también puede oxidar el fibrinógeno logrando que sea más fácilmente activado a fibrina (88).

El estrés oxidativo provoca un estado protrombótico y disfunción vascular que promueve la trombosis arterial dependiente de plaquetas, ya que la agregación plaquetaria inducida por colágeno se asocia con una explosión de H₂O₂ que actúa como un segundo mensajero al estimular el metabolismo del ácido araquidónico y la vía de la fosfolipasa C (95).

5.5.6 – Inflamación

Estudios realizados en pacientes con Fragilidad, utilizando el Fenotipo de Fried como forma diagnóstica, se encontró que existe una asociación entre pacientes frágiles y los niveles de biomarcadores inflamatorios, siendo estos Homocisteína y Proteína C Reactiva (PCR), los cuales de forma independiente se asocian con este síndrome, también en otro estudio se encontró una asociación con la Interleucina 6 (IL6), por lo que se concluye que existe un papel de importancia del proceso inflamatorio en el deterioro físico y Síndrome de Fragilidad presente en los participantes (96) (70).

Pero estos no son los únicos hallazgos referentes que hay de inflamación y Fragilidad, otro estudio con microRNA también han obtenido resultados similares, en donde los biomarcadores de inflamación detectados se han encontrado aumentados en sujetos que presentan el Síndrome de fragilidad, siendo miR-21 el cual se relacionó con estos pacientes, determinando además que puede ser usado como un marcador de fragilidad (97).

También Soysal et al trabajo en un metaanálisis, el cual incluyó 32 estudios transversales, con un total de 23 910 sujetos mayores, de este se pudo concluir que la fragilidad y la prefragilidad son capaces de asociarse con parámetros inflamatorios séricos significativamente más altos en comparación con los participantes robustos, esto al observar un gran aumento de PCR y de IL-6 (98). La PCR elevada y la IL-6 fueron consistentes en todas las regiones geográficas que abarco el metaanálisis, tanto en entornos comunitarios como hospitalarios (98).

Una acotación es que las diferencias entre la edad y el IMC de los participantes moderaron los resultados en la comparación entre frágil vs. prefrágil/robusto con respecto a la PCR y la IL-6, lo que sugiere un papel importante de estos factores en los niveles inflamatorios más altos encontrados en estos sujetos en comparación con los robustos (98).

Otro ensayo realizado identifico niveles más altos de PCR en los participantes que eran frágiles en comparación con los grupos no frágiles, se realizó un análisis de regresión logística y se demostró además una asociación entre un mayor riesgo de ser frágil o intermedio y un mayor nivel de PCR (70).

Un estudio en China con adultos mayores frágiles que viven en comunidad cuantifico la PCR de alta sensibilidad en suero, el cual es un marcador validado de inflamación crónica, y concluyo que el estado de fragilidad tiende a asociarse con niveles elevados de este (91).

Otro estudio con pacientes ambulatorios, que fueron categorizados como frágiles por el fenotipo de Fried, determino el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en plasma, el cual resultó ser significativamente mayor en los sujetos frágiles en comparación con los no frágiles, siendo este otro indicador de inflamación que se puede relacionar con fragilidad (92).

Las citoquinas proinflamatorias estimulan la liberación de factores procoagulantes en una amplia gama de tipos de células, así que en pacientes que tienen diferentes compuestos aumentados como lo son la PCR, NTF, IL-6 y la homocisteína, es esperable que exista una mayor actividad por parte del sistema de la hemostasia (99).

Todos estos resultados indican que la fragilidad puede estar asociada a diferentes marcadores de inflamación sistémica, siendo los principales que se estudian PCR e IL-6, estos además de actuar como indicadores de inflamación sistémica, niveles elevados de estos también se han asociado con mayor riesgo de sufrir TEV (100).

La PCR es un regulador potencial de las vías de señalización asociadas con la trombosis, la angiogénesis y la inflamación. Tiene la capacidad para unirse e interactuar con

múltiples ligandos lo cual explica su participación en diferentes pasos de la aterosclerosis y las ECV, también contribuye a la progresión de la aterosclerosis ejerciendo efectos proinflamatorios, promoviendo la activación plaquetaria, la formación de trombos, la remodelación vascular y la angiogénesis. (101).

Los mecanismos inflamatorios son capaces de iniciar cuadros trombóticos sin necesidad de que haya una injuria vascular, esto lo hacen a través de la activación de células endoteliales, plaquetas y leucocitos con la posterior formación de micropartículas, que pueden activar la hemostasia a través de la expresión de FT o por las citoquinas proinflamatorias que también desencadenan su expresión. (100).

6- CONCLUSIONES

Actualmente no hay consenso sobre el mejor enfoque para evaluar la fragilidad, existiendo diferentes métodos diagnósticos para este síndrome, la elección de cual será utilizado se verá influenciada por las razones para realizar la evaluación, la fuente de información relevante y el tiempo y las capacidades del evaluador, teniendo cada forma diagnóstica ventajas y desventajas frente a las otras, pero la más utilizada a la hora de realizar investigaciones y ensayo clínicos es el Fenotipo de Fried, esto puede deberse a la facilidad de aplicar los criterios de fragilidad.

La Fragilidad por si sola aumenta el riesgo de sufrir eventos trombóticos en el paciente, lo cual sucede por el ambiente protrombótico dado por las diferentes alteraciones que se pueden encontrar en el individuo, siendo las principales aumentos en el nivel de los participantes de la cascada de coagulación, como lo son las CMV con FT en su estructura y el Factor VIII, también dado por cambios en las plaqueta que derivan hacia un fenotipo procoagulante, también influye la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que se presenta comúnmente en pacientes que presentan la característica de ser frágiles, características que están íntimamente relacionadas con la fisiopatología de la Trombosis.

La fragilidad se ha asociado con un mayor riesgo de muerte por ECV, un mayor nivel de estrés oxidativo, alteraciones en las plaquetas, disfunción endotelial e inflamación, lo cual termina en un mayor riesgo de trombosis. Sin embargo, los mecanismos patológicos relacionados con este aumento del riesgo de trombosis aún no están claros. La caracterización de estas alteraciones patológicas puede proporcionar nuevos biomarcadores para la identificación del síndrome de fragilidad.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Proyección de Población. Santiago, Chile 2007.
2. Palomo I, Giacaman RA, León S, Lobos G, Bustamante M, Wehinger S, et al. Analysis of the characteristics and components for the frailty syndrome in older adults from central Chile. The PIEI-ES study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019;80:70-5.
3. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Zullo AR, et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Network Open*. 2019;2(8):e198398.
4. Albala C, Lera L, Sanchez H, Angel B, Márquez C, Arroyo P, et al. Frequency of frailty and its association with cognitive status and survival in older Chileans. *Clin Interv Aging*. 2017;12:995-1001.
5. Tello-Rodríguez T, Varela-Pinedo L. Fragilidad en el adulto mayor: detección, intervención en la comunidad y toma de decisiones en el manejo de enfermedades crónicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2016;33:328-34.
6. Zúñiga MP, García R, Araya AX. Fragilidad y su correlación con calidad de vida y utilización de los servicios de salud en personas mayores que viven en la comunidad. *Revista médica de Chile*. 2019;147:870-6.
7. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Cruz-Chamorro I, et al. Homocysteine levels are associated with bone resorption in pre-frail and frail Spanish women: The Toledo Study for Healthy Aging. *Experimental Gerontology*. 2018;108:201-8.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.
9. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 2018;47(2):193-200.

10. Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, Bamvita J-M. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2008;63(12):1399-406.
11. Arosio B, Ferri E, Casati M, Mari D, Vitale G, Cesari M. The Frailty Index in centenarians and their offspring. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(11):1685-8.
12. Williams DM, Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. A Frailty Index for UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(4):582-7.
13. Aprahamian I, Cezar NOC, Izbicki R, Lin SM, Paulo DLV, Fattori A, et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):592-6.
14. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8.
15. Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Arias-Cabrales CE, Faura A, Bach A, Buxeda A, et al. Outcomes of Frail Patients While Waiting for Kidney Transplantation: Differences between Physical Frailty Phenotype and FRAIL Scale. *J Clin Med*. 2022;11(3).
16. Wayne C, Gruel Y, Pouplard C. Hemostasia: fisiología y principales pruebas de exploración. *EMC - Tratado de Medicina*. 2021;25(1):1-10.
17. Koupnova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38(11):785-91.
18. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int*. 2006;10 Suppl 2:S2-4.
19. Di Cera E. Thrombin interactions. *Chest*. 2003;124(3 Suppl):11s-7s.
20. Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477(1-2):349-60.
21. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(5):333-52.
22. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.

23. Shahidi M. Thrombosis and von Willebrand Factor. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:285-306.
24. Myers DD, Jr. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):7-13.
25. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478-93.
26. Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de hematología.* 4 ed. Madrid: Luzán 5; 2017. 736 p.
27. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

28. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14.
29. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1299-304.
30. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2010;121(17):1896-903.
31. Eichinger S. Overweight, Obesity, and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(15):1678.
32. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):329-44.
33. Ho E, Omari A. Prevalence of Acute Deep Vein Thrombosis in Patients with Ankle and Foot Fractures Treated with Nonoperative Management-A Pilot Study. *Int J Angiol.* 2017;26(1):53-9.
34. Evans NS, Ratchford EV. Catheter-related venous thrombosis. *Vascular Medicine.* 2018;23(4):411-3.
35. Gantz O, Mulles S, Zagadailov P, Merchant AM. Incidence and Cost of Deep Vein Thrombosis in Emergency General Surgery Over 15 Years. *J Surg Res.* 2020;252:125-32.

36. Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:253-72.
37. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132(2):132-40.
38. Yasar SJ, Abdullah O, Fay W, Balla S. Von Willebrand factor revisited. *J Interv Cardiol.* 2018;31(3):360-7.
39. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thrombosis Research.* 2007;120:S5-S9.
40. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, Koltai K, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2004;9(1):31-4.
41. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Leebeek FWG. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews.* 2014;28(4):167-78.
42. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2016;26(4):297-303.
43. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2018;38(4):709-25.
44. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2015;22(6):543-9.
45. Owens AP, 3rd, Mackman N. Role of tissue factor in atherothrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(5):394-401.
46. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, Farris DM, Myers DD, Im M, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood.* 2005;105(1):192-8.
47. Rehill AM, Preston RJS. A new thrombomodulin-related coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(9):2123-5.
48. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:2277.
49. Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood.* 2018;132(2):148-58.

50. Ito T, Kakihana Y, Maruyama I. Thrombomodulin as an intravascular safeguard against inflammatory and thrombotic diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;20(2):151-8.
51. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, et al. Activated TAFI Promotes the Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target. *Circ Res*. 2017;120(8):1246-62.
52. Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma Thrombomodulin in Health and Diseases. *Blood*. 1990;76(10):2024-9.
53. Ziętek Z. Endothelial Markers: Thrombomodulin and Von Willebrand Factor and Risk of Kidney Thrombosis After Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2021;53(5):1562-9.
54. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovascular Research*. 2015;107(3):331-9.
55. Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaider A, et al. High Concentrations of Soluble P-Selectin Are Associated with Risk of Venous Thromboembolism and the P-Selectin Thr715 Variant. *Clinical Chemistry*. 2007;53(7):1235-43.
56. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(19):8767-71.
57. André P, Hartwell D, Hrachovinová I, Saffaripour S, Wagner DD. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13835-40.
58. Etulain J, Martinod K, Wong SL, Cifuni SM, Schattner M, Wagner DD. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*. 2015;126(2):242-6.
59. Purdy M, Obi A, Myers D, Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(5):1056-66.
60. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG, et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):1075-89.

61. Folsom AR, Boland LL, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Walston JD. Frailty and Risk of Venous Thromboembolism in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(1):79-82.
62. Badimon L, Suades R, Vilella-Figuerola A, Crespo J, Vilahur G, Escate R, et al. Liquid Biopsies: Microvesicles in Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(9):645-62.
63. Biro E, Akkerman JWN, Hoek FJ, Gorter G, Pronk LM, Sturk A, et al. The phospholipid composition and cholesterol content of platelet-derived microparticles: a comparison with platelet membrane fractions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(12):2754-63.
64. Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:77.
65. Arauna D, Chiva-Blanch G, Padró T, Fuentes E, Palomo I, Badimon L. Frail older adults show a distinct plasma microvesicle profile suggesting a prothrombotic and proinflammatory phenotype. *J Cell Physiol*. 2021;236(3):2099-108.
66. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost*. 2007;97(3):425-34.
67. Connor DE, Exner T, Ma DD, Joseph JE. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):558-64.
68. Jamaly S, Basavaraj MG, Starikova I, Olsen R, Braekkan SK, Hansen JB. Elevated plasma levels of P-selectin glycoprotein ligand-1-positive microvesicles in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(8):1546-54.
69. Wang H, Rosendaal FR, Cushman M, van Hylckama Vlieg A. Procoagulant factor levels and risk of venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2021;19(1):186-93.
70. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical

comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-41.

71. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8943):152-5.

72. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017;39 Suppl 1:98-103.

73. Faria AVS, Andrade SS, Peppelenbosch MP, Ferreira-Halder CV, Fuhler GM. Platelets in aging and cancer-"double-edged sword". *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(4):1205-21.

74. Hernández B, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Increased platelet function during frailty. *Exp Hematol.* 2019;77:12-25.e2.

75. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, Marrugat J, Sáez C, Alarcón M, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radic Biol Med.* 2020;149:64-71.

76. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev.* 2021;45:100694.

77. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21.

78. Amarasekera AT, Chang D, Schwarz P, Tan TC. Vascular endothelial dysfunction may be an early predictor of physical frailty and sarcopenia: A meta-analysis of available data from observational studies. *Experimental Gerontology.* 2021;148:111260.

79. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017;9(3).

80. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339(8793):572-5.

81. Wolf A, Zalpour C, Theilmeyer G, Wang BY, Ma A, Anderson B, et al. Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):479-85.
82. Jarzebska N, Mangoni AA, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM, Rodionov RN. The Second Life of Methylarginines as Cardiovascular Targets. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
83. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochemical Pharmacology.* 2019;166:300-12.
84. Alonso-Bouzón C, Carcaillon L, García-García FJ, Amor-Andrés MS, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *AGE.* 2014;36(1):495-505.
85. Obayashi K, Saeki K, Maegawa T, Sakai T, Kitagawa M, Otaki N, et al. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine With Muscle Strength and Gait Speed: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2016;31(5):1107-13.
86. Rodionov RN, Beyer-Westendorf J, Bode-Böger SM, Eggebrecht L, Konstantinides S, Martens-Lobenhoffer J, et al. Homoarginine and methylarginines independently predict long-term outcome in patients presenting with suspicion of venous thromboembolism. *Sci Rep.* 2021;11(1):9569.
87. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3.
88. Gutmann C, Siow R, Gwozdz AM, Saha P, Smith A. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6).
89. Liu CK, Lyass A, Larson MG, Massaro JM, Wang N, D'Agostino RB, et al. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham Offspring Study. *AGE.* 2016;38(1).
90. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress. A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett.* 2020;328:19-27.
91. Wu IC, Shiesh S-C, Kuo P-H, Lin X-Z. High Oxidative Stress Is Correlated with Frailty in Elderly Chinese. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009;57(9):1666-71.

92. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty Syndrome is Associated with Altered Circulating Redox Balance and Increased Markers of Oxidative Stress. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009;22(3):819-27.
93. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
94. Violi F, Pignatelli P. Platelet oxidative stress and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129(3):378-81.
95. Fuentes E, Palomo I. Role of oxidative stress on platelet hyperreactivity during aging. *Life Sciences*. 2016;148:17-23.
96. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Cruz-Chamorro I, et al. Homocysteine and C-Reactive Protein Levels Are Associated With Frailty in Older Spaniards: The Toledo Study for Healthy Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(8):1488-94.
97. Rusanova I, Diaz-Casado ME, Fernández-Ortiz M, Aranda-Martínez P, Guerra-Librero A, García-García FJ, et al. Analysis of Plasma MicroRNAs as Predictors and Biomarkers of Aging and Frailty in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:7671850.
98. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8.
99. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med*. 2009;122(7):605-13.
100. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142.
101. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:430.