

# UNA REVISIÓN ACTUALIZADA SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS ASOCIADAS A LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

*An updated review on risk factors and genetic characteristics associated with deep vein thrombosis*

Sebastián García Ortega<sup>1</sup>

Recibido: 22 de junio, 2023 • Aceptado: 17 de febrero, 2024

**Cómo citar:** García Ortega S. (2024). Una revisión actualizada sobre los factores de riesgo y características genéticas asociadas a la trombosis venosa profunda. *Ciencia y Salud*, 8(3), 33-43. <https://doi.org/10.22206/cysa.2024.v8i3.2873>

## Resumen

**Introducción:** La TVP es una de las patologías vasculares más comunes en el mundo, cuya aparición es una combinación de diferentes factores de riesgo tanto genéticos como no genéticos, por lo que se considera una enfermedad prevenible, sin embargo, en la actualidad la identificación de estos factores puede representar un desafío para el clínico, lo que lleva a que esta sea clasificada como no provocada o idiopática. Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión sobre los factores de riesgo, tanto genéticos como no genéticos que puedan orientar al clínico en la sospecha y prevención de la TVP.

**Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed y Elsevier con el propósito de recopilar información actualizada sobre los factores de riesgo y características genéticas asociadas a la trombosis venosa profunda (TVP). Se emplearon los términos DeSC de trombosis de vena profunda, trombosis venosa y flebotrombosis juntos con sus equivalencias en MeSH, combinadas con los conectores booleanos AND y OR para refinar la búsqueda. Se revisaron un total de 80 artículos publicados entre 2018 y 2023, los cuales fueron evaluados inicialmente según unos criterios de inclusión y exclusión,

## Abstract

**Introduction:** DVT is one of the most common vascular pathologies in the world, whose occurrence is a combination of different risk factors both genetic and non-genetic, so it is considered a preventable disease, however, at present the identification of these factors may represent a challenge for the clinician, leading to this being classified as unprovoked or idiopathic. To review the risk factors, both genetic and non-genetic, that can guide the clinician in the suspicion and prevention of DVT.

**Methodology:** A literature review was performed in PubMed and Elsevier databases with the purpose of collecting updated information on risk factors and genetic characteristics associated with deep vein thrombosis (DVT). The DeSC terms deep vein thrombosis, venous thrombosis, and phlebothrombosis were used together with their MeSH equivalents, combined with Boolean AND and OR connectors to refine the search. A total of 80 articles published between 2018 and 2023 were reviewed and initially evaluated according to inclusion and exclusion criteria, selecting 50 for use in this review.

<sup>1</sup> Estudiante de pregrado Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6171-6006>, email: sebas.garciao40@gmail.com



seleccionando 50 para ser usados en esta revisión. Los criterios de inclusión comprendieron estudios que abordaran específicamente los factores de riesgo, tanto genéticos como no genéticos para el desarrollo de la TVP y sus generalidades. Se incluyeron estudios de investigación originales y en menor medida artículos de revisión. Los criterios de exclusión se centraron en estudios que no estuvieran disponibles en idioma español o inglés y estudios relacionados con población pediátrica. Se seleccionaron artículos de procedencia global que incluyeran población mayor de 18 años y que se adecuaran al período de publicación entre 2018 y 2023. Se optó por utilizar las bases de datos PubMed y Elsevier debido a su amplia cobertura en medicina y su gran aceptación en la comunidad científica.

**Conclusión:** Se evidenció que son múltiples los factores de riesgo que predisponen para la aparición de la TVP, de los cuales, en la mayoría ellos la intervención médica puede impactar positivamente para el desarrollo de la enfermedad, incluyendo las alteraciones genéticas y sus implicaciones.

**Palabras clave:** Flebotrombosis, trombosis de vena profunda, trombosis venosa, factor de riesgo, tromboembolia venosa.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) posicionándose dentro de las cinco patologías vasculares más comunes en el mundo<sup>1</sup>. Esta condición ocurre cuando se forman coágulos de sangre en el sistema venoso que como consecuencia limitan el lumen del vaso y provocan trastornos en el flujo sanguíneo normal<sup>2</sup>. El coágulo puede fragmentarse y desplazarse por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, causando una obstrucción en el suministro de sangre potencialmente grave<sup>3</sup>.

La TVP tiene una incidencia anual cercana a 1 caso por cada 1000 habitantes en la población general en el mundo, dentro de los cuales, aquellas personas que desarrollan TVP en los miembros inferiores tienen un mayor riesgo de progresar a desenlaces severos, como lo son el síndrome postrombótico, la

Inclusion criteria comprised studies that specifically addressed risk factors, both genetic and nongenetic for the development of DVT and its generalities. Original research studies and to a lesser extent review articles were included. Exclusion criteria focused on studies that were not available in English or Spanish and studies related to the pediatric population. We selected articles of global provenance that included population older than 18 years and that fit the publication period between 2018 and 2023. We chose to use the PubMed and Elsevier databases due to their broad coverage in medicine and their wide acceptance in the scientific community.

**Conclusion:** It was evidenced that there are multiple risk factors that predispose to the appearance of DVT, of which, in most of them, medical intervention can have a positive impact on the development of the disease, including genetic alterations and their implications.

**Keywords:** Phlebothrombosis, deep vein thrombosis, vein thrombosis, risk factors, venous thromboembolism.

embolia pulmonar y la muerte<sup>4,5</sup>. A partir de los 45 años la incidencia aumenta drásticamente y se relaciona de forma estrecha con la edad del paciente<sup>5</sup>. En Estados Unidos se calcula que, a lo largo de la vida, el riesgo de desarrollar TVP es del 8% en la población general; y aproximadamente el 20% de las personas mueren tras un año de ser diagnosticadas con TVP<sup>1</sup>. Por otro lado, en Colombia el 7% de los pacientes hospitalizados se ven afectados por esta patología, con una mortalidad cercana al 14,7%<sup>6</sup>.

La TVP es considerada como una enfermedad multifactorial que cuenta con un componente genético y puede presentarse como una complicación importante de condiciones clínicas como el trauma, intervenciones quirúrgicas recientes, períodos prolongados de inmovilidad, entre otras situaciones, sin embargo, su aparición puede darse de manera espontánea<sup>7</sup>. A raíz de esto, se sabe que en más de la mitad de los pacientes diagnosticados con TVP no

se logra determinar la causa específica por la cual se produjo y termina siendo clasificada como TVP no provocada o TVP idiopática<sup>8</sup>.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión completa de la literatura en la base de datos PubMed y Elsevier, usando palabras clave como trombosis venosa profunda, enfermedad tromboembólica venosa, tromboembolismo venoso.

## Discusión

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El cuadro clínico de la TVP, cuya ubicación más común es en miembros inferiores, depende principalmente del tiempo de evolución y de la severidad de la oclusión<sup>9,2</sup>. La fase aguda de enfermedad puede provocar edema leve, pulso débil o ausente de las arterias dorsales del pie e incluso una reacción sistémica grave como el choque<sup>2</sup>. Cuando se cronifica la patología se presenta el síndrome posttrombótico, que se manifiesta con signos de insuficiencia venosa crónica como pesadez del miembro, dolor constante, varices varicosas, prurito, pigmentación cutánea y en casos severos, edema y ulceración del miembro<sup>2</sup>.

En ocasiones el coágulo se desprende de la pared del vaso, viaja por el torrente sanguíneo y dependiendo del tamaño de este puede ocluir una arteria pulmonar, lo que se denomina TEP, desencadenando dolor torácico súbito y otras manifestaciones clínicas que ponen en peligro la vida del individuo<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos de TEP se originan a partir de una previa TVP en miembros inferiores (cerca del 80%), aunque a menudo se observan TVP asintomáticas<sup>10</sup>. Es gracias a esto que el *American College of Chest Physicians* (CHEST) recomienda el uso de la escala Wells (Tabla 1) para estimar el riesgo de

desarrollar TVP y estratificarlo en bajo, intermedio o alto según la puntuación.<sup>10</sup> Esta escala incluye signos, síntomas y factores de riesgo asociados a la ETV que permiten orientar la sospecha de TVP<sup>10</sup>.

**Tabla 1.** Escala de WELLS

Variable	Puntuación
TVP o TEP	+1.5
Cirugía o inmovilización en el mes pasado	+1.5
Cáncer o en remisión por menos de 6 meses	+1
Clínica sugestiva de TVP	+3
Hemoptisis	+1
Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	+1.5
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	+3
Puntaje total	
Riesgo bajo <2.	
Riesgo intermedio 2-6.	
Riesgo alto ≥7.	

Fuente: Adaptada de Coelho J, et al.<sup>11</sup>

En los pacientes con riesgo bajo o intermedio se prefiere medir los niveles de dímero D en sangre, mientras que para los de riesgo alto se recomienda actuar sin esperar los resultados de este<sup>10</sup>. La medición de dímero D tiene un valor predictivo negativo excelente, lo que permite descartar la patología si su resultado es negativo<sup>11</sup>. Si el resultado es positivo se procede con estudios ecográficos del miembro en cuestión o una angiografía pulmonar para confirmar el diagnóstico según sea el caso<sup>10,11</sup>.

### Factores de riesgo

El desarrollo de la ETV está determinado directamente con la presencia o no de factores de riesgo, debido a esto se considera una enfermedad prevenible, pero potencialmente fatal por sus posibles

complicaciones<sup>12, 1</sup>. Las condiciones particulares de los individuos como la obesidad y el sedentarismo aumentan el riesgo de padecerla, lo que a nivel mundial suele ser el resultado de la falta de acceso a una nutrición de alta calidad o lugares apropiados para ejercitarse<sup>1</sup>. La fisiopatología de esta afección difiere de otras enfermedades vasculares, ya que ciertos factores de riesgo bien establecidos para la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, como lo son la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus no se relacionan con un riesgo mayor de desarrollar TVP, independientemente de otros factores que si lo hacen como el cáncer activo, la edad y el sexo<sup>13</sup>.

A medida que se amplía el conocimiento y los estudios sobre la etiología de la TVP se han logrado identificar cada vez más factores, tanto genéticos como adquiridos, que interactúan en la Triada de Virchow (Compuesta por el estasis de flujo venoso, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial) cuyo resultado es la aparición de la patología<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para la ETV

Factores de riesgo
Cirugías recientes
Traumatismos
Cáncer activo o en remisión menor a 6 meses
Periodos prolongados de inmovilidad (hospitalizaciones, viajes)
Condiciones demográficas (edad, sexo, etnia)
Infecciones (tuberculosis, COVID-19).
Estilos de vida (sedentarismo, dieta).
Consumo de hormonas orales
Embarazo
Patologías renales (enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico).
Alteraciones genéticas

Fuente: Tabla realizada por el autor según lo encontrado en la literatura.

Los procedimientos quirúrgicos y los traumas, especialmente las fracturas óseas, representan un riesgo alto establecido para desarrollar TVP<sup>15</sup>. La prevalencia de esta enfermedad en los pacientes con cirugías ortopédicas mayores (como la artroplastia total de cadera o de rodilla) es significativamente más alta comparada con el resto de los pacientes quirúrgicos, además su incidencia es aproximadamente del 1% al 2% en la totalidad de las intervenciones ortopédicas, una cifra elevada considerando que estos procedimientos se realizan con alta frecuencia<sup>16, 17</sup>. En el caso de los pacientes sometidos a cirugías de trasplante abdominal (riñón, hígado, páncreas) se enfrentan a un riesgo elevado debido a las grandes pérdidas de sangre intraoperatorias, transfusiones de hemoderivados y alteraciones en la hemostasia<sup>18</sup>. Las cirugías laparoscópicas cuentan con una incidencia más baja de desarrollar TVP que las cirugías abiertas, sin embargo los efectos vasodilatadores de la anestesia general, la insuflación con dióxido de carbono y la posición de Trendelenburg invertida utilizadas durante estos procedimientos contribuyen en el estasis de flujo y por consiguiente en la aparición de la enfermedad<sup>19</sup>.

Los traumatismos son uno de los principales factores de riesgo para la ETV en los pacientes hospitalizados, suponiendo un riesgo hasta 13 veces mayor de desarrollar la enfermedad comparados con los pacientes no traumatizados, en particular las fracturas de cadera, fracturas pélvicas o acetabulares que requieran cirugía y los traumas con una puntuación ISS (Escala de severidad de la lesión, por sus siglas en inglés) mayor a 8<sup>20</sup>. Las lesiones de medula espinal han sido asociados a TVP y TEP por los períodos de inmovilidad, con una incidencia aproximada del 65% y 18% respectivamente, en las cuales la mayoría de los casos ocurre en los primeros 3 meses después del evento<sup>21</sup>.

Los mecanismos del cáncer asociados a la ETV se relacionan con la activación de la hemostasia a

través de múltiples vías dado por las células cancerígenas, induciendo un estado de hipercoagulabilidad sistémica<sup>22</sup>; por otro lado, también pueden hacer compresión mecánica o daño de los vasos sanguíneos por las tumoraciones neoplásicas alterando el flujo sanguíneo normal<sup>23</sup>. Los pacientes oncológicos tienen una incidencia al menos cuatro veces mayor para desarrollar la ETV que los pacientes no oncológicos, siendo modificada por varios factores como la edad del paciente, localización del cáncer y el tiempo desde el diagnóstico<sup>24</sup>. La ETV se ubica como la primera causa de muerte en los pacientes con neoplasias ginecológicas, especialmente en el cáncer de ovario<sup>25</sup>. Cabe resaltar que entre todas las neoplasias el cáncer de estómago es el que presenta el riesgo más alto para la ETV<sup>24</sup>.

La hospitalización se sitúa como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ETV, puesto que los pacientes hospitalizados tienen un riesgo 100 veces mayor que la población general de padecerla<sup>26</sup>. Esto depende del motivo de hospitalización, siendo las cirugías ortopédicas las que presentan la mayor incidencia de ETV, con un alto riesgo de padecerla incluso después del alta<sup>26</sup>. Adicionalmente la ETV se ha asociado con los viajes extensos (más de 4 horas) por los prolongados períodos de inmovilidad, incluso en 1970 este fenómeno fue apodado como el “síndrome de la clase turista” refiriéndose a los largos viajes aéreos, sin embargo estudios posteriores ampliaron este término no solo para referirse a los viajes en avión sino a cualquier modalidad de viaje<sup>27</sup>.

Algunos factores demográficos relevantes para la aparición de la ETV son el sexo masculino, la edad avanzada (mayor a 60 años) y la etnia, esta última con una incidencia bien establecida mayor para la raza negra y menor para asiáticos e hispanos en comparación con los caucásicos<sup>28</sup>. En cuanto a la edad como factor de riesgo se conoce que se presenta por un desequilibrio entre los factores pro y an-

ticoagulantes, que a su vez pueden inducir estados de hipercoagulabilidad, entre otras complicaciones hemodinámicas importantes en la aparición de la ETV<sup>29</sup>.

Los pacientes con infecciones como tuberculosis o COVID-19 tienen un riesgo mayor de presentar ETV a raíz de que se encuentran en un periodo de hipercoagulabilidad y niveles de dímero D mayores que la población general<sup>30, 31</sup>. Esto es explicado por el estado de inflamación y el mal funcionamiento del sistema de coagulación ocasionados por la enfermedad<sup>32</sup>.

Se ha demostrado que los estilos de vida de cada persona pueden modificar la aparición de la ETV<sup>33</sup>. La actividad física rutinaria es considerada un factor protector, teniendo un mayor impacto en las mujeres que en los hombres, al parecer debido a que disminuye los niveles de hormonas sexuales circundantes en sangre, cuya implicación en el desarrollo de la enfermedad se menciona más adelante<sup>33</sup>. De igual manera una alta adherencia a una dieta saludable se asocia con un bajo riesgo para ETV, mientras que el consumo de alcohol y café parecen no estar relacionadas con la misma<sup>33</sup>.

El consumo de estrógenos utilizados en la terapia de reemplazo hormonal para mujeres transgénero se considera un factor de riesgo para la ETV, pues se conoce que tienen actividad trombogénica mediada por el aumento en la producción de factores procoagulantes (como los factores II, V, VII, VIII, X y fibrinógeno) y la disminución de los factores anticoagulantes (como la antitrombina y la proteína S)<sup>34</sup>. De manera similar se sabe que las mujeres que consuman anticonceptivos orales combinados tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad comparadas con las mujeres que utilicen otros métodos de planificación<sup>35</sup>. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo elevado de padecer ETV no solo durante la gestación sino también durante el

puerperio, debido al estado procoagulante adquirido por las hormonas, la compresión mecánica y otros factores que conlleva el embarazo<sup>36</sup>.

Las patologías renales pueden aumentar el riesgo de padecer tromboembolismos venosos y arteriales por condiciones asociadas a las mismas, como la hiperlipidemia, desequilibrio entre los factores pro y anticoagulantes, una actividad trombolítica deficiente y el tratamiento con esteroides<sup>37</sup>. Los pacientes con síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica en estadio terminal en comparación con la población general tienen respectivamente de 2 a 4 y 2,3 veces más probabilidad de presentar un evento tromboembólico bien sea venoso o arterial<sup>37, 38</sup>.

## Características genéticas

Diferentes estudios han logrado identificar mutaciones localizadas en los genes que codifican algunas proteínas de la coagulación, las cuales desempeñan un papel importante en el desarrollo de la trombosis al inducir un estado de hipercoagulabilidad.<sup>39</sup> Las alteraciones genéticas que más se han sido estudiadas son la mutación del factor V de Leiden (FVL) y el factor de la protrombina (también conocido como mutación del factor II), además son los factores de riesgo genéticos más importantes en el para ETV<sup>39, 40</sup>.

FVL es una alteración hereditaria de la coagulación, con una prevalencia del 3 al 8% de portadores heterocigotos y de 1 cada 5000 personas para individuos homocigotos en la población caucásica<sup>39</sup>. Esta variante es el resultado de una mutación puntual que consiste en la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1691 del gen del factor V de la coagulación, lo que da lugar a la sustitución de glutamina por arginina en el sitio de escisión de la proteína C activada (PCa), un anticoagulante natural<sup>39, 41, 42</sup>. Como resultado, el factor V activado se vuelve resistente a la PCa, con una inactivación

10 veces más lenta de lo normal<sup>39</sup>. Los portadores heterocigotos de la variante FVL tienen un riesgo 7 veces mayor de padecer ETV y en individuos homocigotos es 80 veces mayor<sup>43</sup>.

Otro de los factores genéticos que predisponen a la trombofilia es la mutación en el gen de la protrombina<sup>44</sup>. Esta da lugar a niveles circundantes más elevados de protrombina, gracias a una sobreexpresión de ARN mensajero<sup>44</sup>. La protrombina se escinde para formar la trombina, que en el proceso de coagulación convierte el fibrinógeno en fibrina dando lugar a la activación plaquetaria. Los altos niveles de esta en sangre se asocian con un riesgo aproximado de 3 veces mayor para ETV<sup>45</sup>.

La deficiencia de proteína C (PC) y proteína S (PS) representan un factor de riesgo establecido para ETV<sup>46</sup>. Ambas proteínas son dependientes de vitamina K, son sintetizadas en el hígado y forman parte de los anticoagulantes naturales del cuerpo<sup>47</sup>. El papel de la PC es evitar la trombosis, convirtiéndose en PCa y luego inactivando los factores V y VIII activados, proceso en el cual la PS actúa como co-factor<sup>44</sup>. Dependiendo del tipo de mutación puede ser leve o grave, con una prevalencia de 1 cada 500 y 1 cada 4 millones de personas respectivamente<sup>44</sup>.

La deficiencia de antitrombina (AT) es un trastorno genético considerado como la trombofilia congénita más grave, pues se asocia con una aparición precoz y recurrente de la ETV<sup>48-50</sup>. Esta deficiencia también puede ser adquirida, por ejemplo, cuando su producción en el hígado está disminuida debido a grandes pérdidas de proteínas<sup>44</sup>. Tiene una prevalencia estimada de 0,02% a 0,2% o de 1 cada 5000 individuos, similar para ambos sexos<sup>44, 48-50</sup>.

## Conclusión

En definitiva, son muchos los factores de riesgo que se asocian con la TVP, tanto genéticos como

no genéticos. En la práctica clínica se destaca la importancia de comprender estos factores para identificar a las personas con mayor predisposición a desarrollar esta enfermedad y así implementar medidas preventivas y terapéuticas adecuadas. Sin embargo, se requiere continuar investigando y ampliar el conocimiento en esta área para mejorar la identificación temprana de riesgos y el desarrollo de estrategias preventivas más efectivas.

Estos hallazgos subrayan la importancia de la intervención médica para mitigar el riesgo y prevenir la aparición de la enfermedad. En este sentido, se sugiere que futuros investigadores consideren explorar más a fondo el papel de los factores genéticos en la trombosis venosa profunda y grado de asociación que tienen con los factores ambientales con el desarrollo de la enfermedad de manera que pueda discernirse la importancia que se les debe dar en el ámbito clínico en los pacientes de riesgo. Asimismo, se recomienda llevar a cabo estudios longitudinales que permitan comprender mejor la interacción entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la TVP, lo que podría guiar hacia estrategias de prevención más personalizadas y efectivas. Además, es esencial promover la conciencia sobre los factores de riesgo de la TVP entre profesionales de la salud y el público en general, para fomentar una detección temprana y una gestión adecuada de esta enfermedad potencialmente grave.

## Bibliografía

1. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4):248-62. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6>.
2. Shi D, Bao B, Zheng X, Wei H, Zhu T, Zhang Y, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in patients with pelvic or lower-extremity fractures in the emergency intensive care unit. *Front Surg.* 2023;10:1115920. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1115920>.
3. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD002783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002783.pub5>
4. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020;4(7):1250-64. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000960>
5. Abdelmalik BHA, Leslom MMA, Gameraddin M, Alshammari QT, Hussien R, Alyami MH, et al. Assessment of Lower Limb Deep Vein Thrombosis: Characterization and Associated Risk Factors Using Triplex Doppler Imaging. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:279-87. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S409253>
6. Martínez-Montalvo Carlos M., Mondragón-Cardona Álvaro, Maluche-Osorio Alejandro, Tovar-Medina Juan P., Salamanca-Muñoz Daniela F., Trujillo-Silva Gina C. et al. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2018;35(2):108-15.
7. Tan JS, Liu NN, Guo TT, Hu S, Hua L. Genetically predicted obesity and risk of deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2021;207:16-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.08.026>
8. Iding AFJ, Pallares Robles A, Ten Cate V, Ten Cate H, Wild PS, Ten Cate-Hoek AJ. Exploring phenotypes of deep vein thrombosis in relation to clinical outcomes beyond recurrence. *J Thromb Haemost.* 2023;21(5):1238-47. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.025>

9. Panpikoon T, Chuntaroj S, Treesit T, Chansanti O, Bua-Ngam C. Lower-Extremity Venous Ultrasound in DVT-Unlikely Patients with Positive D-Dimer Test. *Acad Radiol.* 2022;29(7):1058-64. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.06.028>
10. Hamamoto Y, Tokushige A, Toshinori Y, Ikeda Y, Horizoe Y, Yasuda H, et al. A new pre-test probability score for diagnosis of deep vein thrombosis in patients before surgery. *J Cardiol.* 2022;79(5):664-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.11.025>
11. Coelho J, Divernet-Queriaud M, Roy PM, Penaloza A, Le Gal G, Trinh-Duc A. Comparison of the Wells score and the revised Geneva score as a tool to predict pulmonary embolism in outpatients over age 65. *Thromb Res.* 2020;196:120-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.026>
12. Rokosh RS, Ranganath N, Yau P, Rockman C, Sadek M, Berland T, et al. High Prevalence and Mortality Associated with Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. *Ann Vasc Surg.* 2020;65:55-65. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.10.055>
13. Zhang L, Liu X, Pang P, Luo Z, Cai W, Li W, et al. Incidence and Risk Factors of Admission Deep Vein Thrombosis in Patients With Traumatic Fracture: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231167143. <https://doi.org/10.1177/10760296231167143>
14. Alturki N, Alkahtani M, Daghistani M, Alyafi T, Khairy S, Ashi M, et al. Incidence and risk factors for deep vein thrombosis among pediatric burn patients. *Burns.* 2019;45(3):560-66. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.032>
15. Wang T, Guo J, Long Y, Yin Y, Hou Z. Risk factors for preoperative deep venous thrombosis in hip fracture patients: a meta-analysis. *J Orthop Traumatol.* 2022;23(1):19. <https://doi.org/10.1186/s10195-022-00639-6>
16. Xia ZH, Chen WH, Wang Q. Risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;20(4):995-1007. <https://doi.org/10.1111/iwj.13949>
17. Zambelli R, Nemeth B, Touw CE, Rosendaal FR, Rezende SM, Cannegieter SC. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):444-51. <https://doi.org/10.1111/jth.15163>
18. Sakowitz S, Bakhtiyar SS, Verma A, Kronen E, Ali K, Chervu N, et al. Risk and factors associated with venous thromboembolism following abdominal transplantation. *Surg Open Sci.* 2023;13:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2023.03.006>
19. Kano D, Hu C, Thornley CJ, Cruz CY, Soper NJ, Preston JF. Risk factors associated with venous thromboembolism in laparoscopic surgery in non-obese patients with benign disease. *Surg Endosc.* 2023;37(1):592-606. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09361-0>
20. Boo S, Oh H, Hwang K, Jung K, Moon J. Venous Thromboembolism in a Single Korean Trauma Center: Incidence, Risk Factors, and Assessing the Validity of VTE Diagnostic Tools. *Yonsei Med J.* 2021;62(6):520-27. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.6.520>
21. Wei B, Zhou H, Liu G, Zheng Y, Zhang Y, Hao C, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J Spinal Cord Med.* 2023;46(2):181-93. <https://doi.org/10.1080/10790268.2021.1913561>
22. Ikeda M, Uetake H, Yoshino T, Hata T, Oba MS, Takita A, Kimura T. Incidence and risk factors for venous thromboembolism, bleeding,

- and death in colorectal cancer (Cancer-VTE Registry). *Cancer Sci.* 2022;113(11):3901-11. <https://doi.org/10.1111/cas.15527>
23. Zhang F, Liu L, Sha Y. Risk Factors of Venous Thromboembolism in Patients With Lung Cancer Before Surgery: A Case Control Study. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221127826. <https://doi.org/10.1177/10732748221127826>
24. Yoshikawa T, Sano T, Terashima M, Yamaguchi K, Bando E, Kawabata R, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in the Cancer-VTE Registry stomach cancer subcohort. *Gastric Cancer.* 2023;26(4):493-503. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01378-1>
25. Han L, Chen Y, Zheng A, Chen H. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with ovarian cancer during neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Cancer Res.* 2023;13(5):2126-34.
26. Ambra N, Mohammad OH, Naushad VA, Purayil NK, Mohamedali MG, Elzouki AN, et al. Venous Thromboembolism Among Hospitalized Patients: Incidence and Adequacy of Thromboprophylaxis - A Retrospective Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:575-87. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S370344>
27. McKerrow Johnson I, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-Associated Venous Thromboembolism. *Wilderness Environ Med.* 2022;33(2):169-78. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2022.02.004>
28. Weze KO, Obisesan OH, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Dzaye O, Graham G, et al. The Interplay of Race/Ethnicity and Obesity on the Incidence of Venous Thromboembolism. *Am J Prev Med.* 2022;63(1). <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2021.12.023>
29. Simon MA, Klaefferling C, Ward J, Rauchfuss S, Miesbach W. Clinical Outcome of Deep Vein Thrombosis Is Related to Thrombophilic Risk Factors. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231152898. <https://doi.org/10.1177/10760296231152898>
30. Nan GY, Fei H, Zhen W, Yun DT. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study. *Clin Respir J.* 2022;16(12):835-41. <https://doi.org/10.1111/crj.13555>
31. Khanna AK, Khanna D. Venous Thromboembolism and COVID-19-an Epidemiological Perspective. *Indian J Surg.* 2023;85(Suppl 1):133-40. <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03423-2>
32. ALGhasab NS, Altamimi LA, Alharbi MS, AL-Mesned SS, Khetan AK. Venous thromboembolism in COVID-19: A meta-summary of cases. *Saudi Med J.* 2022;43(9):979-90. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.9.20220316>
33. Yuan S, Bruzelius M, Håkansson N, Åkesson A, Larsson SC. Lifestyle factors and venous thromboembolism in two cohort studies. *Thromb Res.* 2021;202:119-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.024>
34. Rochlin DH, Morrison SD, Kuzon WM Jr. A Call for Consideration of Gender Identity in Venous Thromboembolism Risk Assessment. *Ann Surg.* 2021;274(2). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004654>
35. Faria C, Antunes H, Pontes T, Antunes A, Martins S, Carvalho S. Deep venous thrombosis of lower limbs in adolescents: a study in a tertiary hospital. *Int J Adolesc Med Health.* 2019;33(2). <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0137>
36. Walker RF, Zakai NA, Mason SM, MacLehose RF, Norby FL, Evensen LH, et al. Autoimmune disease and risk of postpartum venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100091. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100091>

37. Vestergaard SV, Birn H, Darvalics B, Nitsch D, Sørensen HT, Christiansen CF. Risk of Arterial Thromboembolism, Venous Thromboembolism, and Bleeding in Patients with Nephrotic Syndrome: A Population-Based Cohort Study. *Am J Med.* 2022;135(5):615-25. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.11.018>
38. Lu HY, Liao KM. Increased risk of deep vein thrombosis in end-stage renal disease patients. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0989-z>
39. Agosti P, Mancini I, Sadeghian S, Pagliari MT, Abbasi SH, Pourhosseini H, et al. Factor V Leiden but not the factor II 20210G>A mutation is a risk factor for premature coronary artery disease: a case-control study in Iran. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100048. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100048>
40. Riedlova P, Kramna D, Ostrizkova S, Tomaskova H, Jirik V. Examination of Factor V Leiden and Prothrombin II Thrombophilic Mutations in Czech Young Women Using ddPCR-Prevalence and Cost-Benefit Analysis. *Healthcare (Basel).* 2021;9(12):1656. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121656>
41. Mahmoodi BK, Eriksson N, Ross S, Claassens DMF, Asselbergs FW, Meijer K, et al. Factor V Leiden and the Risk of Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Antiplatelet Therapy: Pooled Analysis of 3 Randomized Clinical Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021115>
42. Madkhaly F, Alshaikh A, Alkhail HA, Alnounou R, Owaideh T. Prevalence of positive factor V Leiden and prothrombin mutations in samples tested for thrombophilia in Saudi Arabia. *Am J Blood Res.* 2021;11(3):255-60.
43. Veeramani A, McCarty JC, Vieira BL, Karinja S, Pusic AL, Carty MJ, et al. Safety of DIEP Flap Reconstruction in Patients with Factor V Leiden: A Retrospective Cohort Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(4). <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004244>
44. Tsalta-Mladenov M, Levkova M, Andonova S. Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2081. <https://doi.org/10.3390/genes13112081>
45. Raptopoulou A, Michou V, Mourtzi N, Papageorgiou EG, Voyatzaki C, Tsilivakos V, et al. Large-scale screening for factor V Leiden (G1691A), prothrombin (G20210A), and MTHFR (C677T) mutations in Greek population. *Health Sci Rep.* 2022;5(4). <https://doi.org/10.1002/hsr2.457>
46. Vrtel P, Slavik L, Vodicka R, Stellmachova J, Prochazka M, Prochazkova J, et al. Detection of Unknown and Rare Pathogenic Variants in Antithrombin, Protein C and Protein S Deficiency Using High-Throughput Targeted Sequencing. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1060. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051060>
47. Mukhtar B, Garg R, Ibrahim G, Batra J. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss *versus* normal pregnancy. *J Med Life.* 2023;16(1):160-66. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0267>
48. Natorska J, Corral J, de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, Bagoly Z, Bereczky Z, et al. Antithrombin Deficiency Is Associated with Prothrombotic Plasma Fibrin Clot Phenotype. *Thromb Haemost.* 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768712>

49. Limperger V, Franke A, Kenet G, Holzhauer S, Picard V, Junker R, et al. Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. An observational multicentre cohort study. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):478-85. <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0149>
50. de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica.* 2019;104(12):2512-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.210666>