

Grupo acreditado  
RETIC

4.2.17.  
Hemostasia,  
Trombosis, Arteriosclerosis y  
Biología Vascular

Responsable: Francisco España Furió  
Equipo: Edelmiro Réganon, Amparo Estellés, M<sup>a</sup> Teresa Santos, Juana Vallés, Virtudes Vila, Vicenta Martínez Sales, Amparo Hernández, Amparo Vayá, Yolanda Mira, Fernando Ferrando, Marcial Martínez, Pilar Cubillo, Joaquín Rueda, Miguel Ángel Arnao, M<sup>a</sup> J. Sancho-Tello, M<sup>a</sup> Elena Sánchez Lacuesta, Miguel Ignacio Ruano, Aida Lago, José Ignacio Tembl, Fernando Aparici, Víctor Vázquez Anón Pérez, M<sup>a</sup> Angeles Dasi, Juan Gilabert, Antonio Moscardó, Pilar Medina, Esther Zorio, Silvia Navarro, Luis Andrés Ramón, M<sup>a</sup> Paz Fuset, Ana M<sup>a</sup> Latorre, Raul Cosin, Elena Fernández, Óscar Cano, Úrsula Salinas, Carmen Olmeda, Casilda Peña, Aurella Royo, M<sup>a</sup> Angeles Pastor

## DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El grupo, que pertenece a la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares, tiene como misión coordinar la investigación cardiovascular relacionada con la hemostasia, trombosis, arteriosclerosis y biología vascular y ser reconocido a nivel autonómico, nacional e internacional, en las siguientes líneas de investigación: Fisiopatología del sistema de la coagulación; Fisiopatología del sistema fibrinolítico; Papel de la fibrinólisis y angiogénesis en patología ginecológica; Etiopatogenia de la enfermedad aterotrombótica; Bases bioquímicas y celulares de la hemostasia. Implicación de los procesos de inflamación, angiogénesis y alteración de la función endotelial; Efecto de fármacos en la aterotrombosis; Efecto de fármacos sobre el sistema hemostático y el endotelio vascular; Las plaquetas en la hemostasia y la trombosis y muerte súbita cardíaca.

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRINCIPALES RESULTADOS

EL POLIMORFISMO 589C>T DEL GEN DE LA INTERLEUQUINA-4 (IL-4) ESTÁ ASOCIADO CON UNA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN INDIVIDUOS JÓVENES

Las reacciones inflamatorias contribuyen al desarrollo de la enfermedad arterial. Por lo tanto, el estudio de polimorfismos funcionales en genes que codifican moduladores de la respuesta inflamatoria puede ayudar al conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad multifactorial.

La interleuquina-4 (IL-4) es una citoquina pleiotrópica que ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de citoquinas pro-inflamatorias y cambiar el perfil de expresión de macrófagos.

Nosotros hemos investigado el papel de la interleuquina-4 (IL-4) en el desarrollo del infarto de miocardio (IM) genotipando pacientes con IM y sujetos controles para el polimorfismo 589C>T (rs2243250), el cual es representativo de un haplotipo funcional del gen de la IL-4 y su alelo mutado está asociado con una mayor expresión de IL-4. Para ello analizamos dos grupos por separado. Uno incluía las muestras del estudio SMILE, que comprendía 560 hombres con un primer IM y 646 sujetos controles. El segundo lo formaban 305 pacientes con un IM antes de los 51 años (hombres y mujeres) y 310 sujetos controles procedentes del área de Valencia.

Todos los individuos fueron genotipados para el polimorfismo -589C>T en el gen de la IL-4. También medimos los niveles del fragmento F1+2 de la protrombina (F1+2) como marcador de la activación de la coagulación.

En las muestras del estudio SMILE no encontramos asociación significativa del genotipo -589C>T con el riesgo de IM (OR 0,84; IC95% 0,37-1,95 para portadores -589TT y 0,82; IC95% 0,62-1,07 para portadores -589CT, comparado con el -589CC).

Sin embargo, en pacientes menores de 51 años la presencia de uno o dos alelos -589T estaba asociada con una reducción en el riesgo de IM (OR 0,57; IC95% 0,34-0,95).

Este último resultado fue replicado en el estudio de Valencia en el que todos los individuos eran menores de 51 años. Los portadores de uno o dos alelos -589T tenían un riesgo reducido de IM (OR 0,67; IC95% 0,50-0,90), con un fuerte efecto protector del alelo -589T en homocigosis en hombres (OR 0,23; IC95% 0,06-0,85).

Además, la mediana (10%-90% percentil) del fragmento F1+2 en el grupo control disminuyó a medida que aumentaba el número de alelos -589T [CC (0,88; 0,85-0,92); CT (0,79; 0,75-0,84) y TT (0,72; 0,60-0,87 ng/ml) ( $P < 0,001$ )].

Por tanto, nuestros datos indican que el haplotipo del gen de la IL-4 marcado por el alelo -589T reduce el riesgo de IM prematuro, posiblemente por su asociación con una reducción de la activación de la coagulación.

#### EL HAPLOTIPO H3 DEL GEN DEL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C REDUCE EL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO PRECOZ

Dos haplotipos en el gen del receptor endotelial de la proteína C (EPCR), H1 y H3, pueden modificar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

El H1 se asocia con mayores niveles de proteína C activada (APC) y menor riesgo de trombosis, mientras que el H3 se asocia con niveles elevados de EPCR soluble (sEPCR) y es neutro o ligeramente asociado con TEV.

El objetivo del estudio fue comprobar si estos dos haplotipos modifican el riesgo de infarto de miocardio (IM) a una edad temprana, cuando los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) han tenido poco tiempo para ejercer su acción deletérea.

Para ello, genotipamos los polimorfismos 4600A/G y 4678G/C del gen del EPCR, marcadores de los haplotipos H3 y H1 respectivamente, en 591 pacientes con IM antes de los 51 años y en 526 controles con similar distribución de edad y sexo. Además, en 258 de los pacientes y 313 de los controles medimos los niveles de sEPCR y APC, pues se ha sugerido que un nivel de sEPCR elevado puede reducir la generación de APC y ambos exhiben acción antiinflamatoria. La tabla muestra la distribución de genotipos en pacientes y controles.

Grupo	N	4678G/C			4678G/C		
		GG	GC	CC	GG	GC	CC
IM	591	521	67	3	521	67	3
Control	526	419	107	0	419	107	0

La presencia del alelo 4600G redujo a la mitad el riesgo de IM (OR= 0,5; IC 95% 0,3-0,7), incluso después de ajustar por edad, sexo y FRCV (OR= 0,5; 0,3-0,9).

Sin embargo, aunque la presencia del genotipo 4678CC fue mayor en los controles (efecto protector), la diferencia no alcanzó significación estadística (OR= 0,8; 0,6-1,1).

Como era de esperar, en ambos grupos, los niveles de sEPCR fueron mayores en los portadores del alelo 4600G que en los no portadores ( $p < 0,001$ ).

Sin embargo, en los 313 controles, el nivel de APC fue significativamente mayor en los portadores del alelo 4600G que en los no portadores ( $p = 0,014$ ), posiblemente debido a que los portadores de 4600G tenían también mayores niveles de F1+2 ( $p < 0,001$ ).

Esto sugiere que la inhibición de la activación de la proteína C por sEPCR solo se manifiesta a altos niveles de sEPCR. Además, en el grupo control los niveles de PCR correlacionaron inversamente con los de APC ( $r = -0,253$ ,  $p < 0,001$ ) y con los de sEPCR ( $r = -0,165$ ,  $p = 0,005$ ).

Nuestros resultados demuestran que los portadores del alelo 4600G del gen del EPCR tienen dos veces menos riesgo de IM precoz debido, en parte, a los mayores niveles de APC y sEPCR circulantes presentes en ellos, ambos con reconocido efecto antiinflamatorio.

#### HIPERAGREGABILIDAD ERITROCITARIA EN LA OBESIDAD. FACTORES DETERMINANTES E INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO

La obesidad está asociada con diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), los cuales a su vez están relacionados con alteraciones hemorreológicas. Nosotros quisimos comparar la agregación eritrocitaria en pacientes con obesidad severa y mórbida sin otros FRCV con la de un grupo control.

Los pacientes obesos tenían más elevados los niveles de fibrinógeno, la agregación eritrocitaria en éxtasis (EA0) y a baja cizalladura (EA1), así como el índice de agregación a 10 s<sup>-1</sup> (IA10), mientras que tenían un menor tiempo de agregación (Ta).

Las diferencias entre obesos y controles para EA0, EA1, Ta, y IA10 desaparecieron después de ajustar para el índice de masa corporal, pero se mantuvieron después de ajustar para fibrinógeno.

Los pacientes obesos con resistencia a la insulina tenían valores más elevados de EA0 y EA1.

Tras la pérdida de peso después de una dieta muy hipocalórica durante 4 semanas seguida de una dieta hipocalórica durante 2 meses, los pacientes mostraron una significativa mejora. Tras la pérdida de peso, la EA1 mejoró significativamente.

Estos resultados muestran que los pacientes obesos tienen una elevada agregación eritrocitaria, la cual no parece estar relacionada con los elevados niveles de fibrinógeno ni el perfil lipídico, pero sí con la resistencia a la insulina. Además, muestran que la pérdida de peso mejora la agregación eritrocitaria.

ESTUDIO EVOLUTIVO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA (IC). DIFERENCIAS ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y COAGULACIÓN EN LA FASE AGUDA Y DESPUÉS DE TRES MESES DE EVOLUCIÓN

Se analiza la variación de marcadores de inflamación y coagulación en 35 pacientes con IC durante la fase aguda y después de tres meses. En la fase aguda, los marcadores de inflamación mostraron incrementos significativos que disminuyeron después de tres meses (Fibrinógeno:  $366 \pm 113$  vs  $298 \pm 69$  mg/dl; ácido siálico:  $72 \pm 19$  vs  $60 \pm 10$  mg/dl; Proteína C reactiva (PCR):  $36 \pm 46$  vs  $6 \pm 5$  mg/L; IL6:  $12 \pm 11,5$  vs  $5,9 \pm 7,8$  pg/ml; neutrófilos  $5,4 \pm 2,5$  vs  $3,9 \pm 1,7$  célula/103/ $\mu$ l) ( $p < 0,01-0,05$ ).

Los marcadores de coagulación D-dímero y Factor tisular (TF) estaban elevados en la fase aguda y disminuyeron después de tres meses (D-dimero:  $537 \pm 140$  vs  $248 \pm 128$  ng/ml,  $p < 0,05$ ; TF:  $363 \pm 490$  vs  $179 \pm 66$ ,  $p < 0,05$ ).

Los niveles circulantes de PCR- y D-dimero pueden ser útiles para valorar la evolución clínica de pacientes con IC. Un incremento de los mecanismos de inflamación y de hipercoagulabilidad establece una diferencia entre la fase aguda y después de tres meses de evolución de la IC.

EFFECTO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR (VEGF-A) SOBRE LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE TROMBOSPONDINA-1 (TSP-1) POR LAS CÉLULAS ENDOTELIALES UMBILICALES HUMANAS EN CULTIVO (HUVEC)

Se analiza el efecto del VEGF-A sobre la síntesis y liberación TSP-1 en HUVEC. A bajas concentraciones de VEGF-A (0,5-10 ng/ml) y corto periodo de incubación (15 min- 3 h), el contenido de TSP-1 aumentó de forma concentración y tiempo dependiente, alcanzando un incremento máximo de 2,3-veces ( $p < 0,05$ ), con 10 ng/ml de VEGF-A, y 3h de incubación.

A tiempos de incubación superiores a 5 h, se observó una disminución de la liberación y contenido de TSP-1.

Después de 24 h de incubación con VEGF-A, el contenido de TSP-1 de las células endoteliales (CEs) disminuyó de forma inversamente proporcional a la concentración de VEGF-A. La disminución de TSP-1 fue del 50 % ( $p < 0,05$ ) cuando las CEs se estimularon con 20 ng/ml de VEGF-A.

En HUVEC altas concentraciones de VEGF-A inducen un efecto proangiogénico a través de la disminución de TSP-1 endotelial y, por el contrario, bajas concentraciones de VEGF-A inducen un efecto antiangiogénico por incrementar la síntesis endotelial de TSP-1.

ALTOS NIVELES DE CÉLULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES (CECs) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA (IC). ESTUDIO EVOLUTIVO

Se cuantifican las CECs y marcadores establecidos de daño vascular y angiogénesis, en sangre periférica de pacientes con IC, al ingreso y a la revisión de 3 meses.

Los pacientes al ingreso y a los 3 meses tienen significativamente aumentado el número de CECs, al compararlo con el valor obtenido en el grupo control.

Cuando se compara los dos grupos de pacientes se observa un aumento significativo de la CECs en el grupo de inicio del estudio. El valor de las CECs en el percentil 95 de la distribución del grupo control es 16 células/ml, esto representa que un 96% y un 73% de los pacientes de los grupos de inicio y 3 meses, respectivamente, tienen un valor de CECs que excede al percentil 95 del grupo control.

Existe una fuerte correlación entre el número de CECs, los niveles circulantes de factor von Willebrand (FvW) ( $r = 0,483$ ;  $p < 0,0001$ ) y de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ( $r=0,306$ ;  $p= 0,016$ ). Los niveles de VEGF, también se correlaciona con los de trombospondina (TSP-1) ( $r = 0,389$ ;  $p < 0,001$ ). La asociación entre CECs y FvW, evidencia la presencia de un daño endotelial.

La insuficiencia cardiaca aguda se asocia con un alto número de CECs que disminuye a los tres meses de tratamiento, sin alcanzar todavía los valores normales.

#### MARCADORES DE COAGULACIÓN, INFLAMACIÓN Y ANGIOGÉNESIS EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA (GB)

Este estudio analiza los niveles circulantes prequirúrgicos de marcadores de inflamación, coagulación y angiogénesis en 31 pacientes diagnosticados con GB y en 60 sujetos sanos.

Se observó un incremento en los niveles de los marcadores de inflamación en los pacientes con GB al compararlos con los controles sanos (fibrinógeno:  $300 \pm 159$  vs  $232 \pm 31$  mg/dl,  $p < 0,05$ ; ácido siálico:  $71 \pm 22$  vs  $55 \pm 10$  mg/dl,  $p < 0,001$ ; proteína C reactiva:  $114,9 \pm 26,7$  vs  $1,8 \pm 2,6$  mg/l,  $p < 0,01$ ; interleuquina 6:  $3,4 \pm 7,1$  vs  $0,7 \pm 0,4$  pg/ml,  $p < 0,05$ ; factor de crecimiento tumoral  $-\alpha$ :  $1,1 \pm 0,9$  vs  $0,6 \pm 0,2$  pg/ml,  $p < 0,05$ ).

Respecto a los marcadores de coagulación, los niveles de fragmento de protrombina F1+2 aumentaron significativamente ( $0,42 \pm 0,50$  vs  $0,22 \pm 0,07$  nmol/L,  $p < 0,05$ ) mientras que los valores de factor tisular antigénico y la generación endógena de trombina no se modificaron.

Los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se encontraron aumentados significativamente ( $245 \pm 180$  vs  $150 \pm 105$ ,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, los niveles de trombospondina-1 y del receptor soluble del VEGF no variaron respecto del grupo control.

Los pacientes con GB presentan niveles circulantes significativamente elevados de marcadores de inflamación y angiogénesis.

#### EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL SOBRE EL FACTOR VON WILLEBRAND Y LA TROMBOMODULINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)

Se analiza la función endotelial, inflamación y coagulación en 25 pacientes diagnosticados con FA previo al inicio del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con acenocumarol y a los tres meses.

Los pacientes con FA, previo al inicio del TAO, mostraron incrementos significativos de factor Von Willebrand (FvW) (75%), Fg (18%) y PCR (250%) en relación con los valores normales.

A los tres meses del TAO se manifestó un incremento de FvW ( $202 \pm 25$  vs  $239 \pm 75$  %;  $p < 0,05$ ) y de ácido siálico (AS) ( $51 \pm 7,5$  vs  $62 \pm 6,4$  mg/dl,  $p < 0,001$ ) y una disminución de trombomodulina ( $25 \pm 35$  vs  $10 \pm 5,5$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

Los parámetros de coagulación analizados muestran una variación significativa como consecuencia del TAO (INR:  $1 \pm 0,04$  vs  $2,5 \pm 0,5$ ; GT:  $8,2 \pm 3,2$  vs  $3,9 \pm 1,2$ ) ( $p < 0,001$ ).

En el estudio de correlación, valorado en el grupo tratado con acenocumarol, se observa una asociación de los niveles de FvW con los de AS ( $r=0,58$ ,  $p < 0,05$ ) y Fibrinógeno ( $r=0,64$ ,  $p < 0,01$ ).

Sin embargo, esta asociación no se encuentra cuando se valora previo al inicio del tratamiento.

Después de tres meses de tratamiento con acenocumarol se observa, como efecto pleiotrópico, un incremento de FvW y una disminución de TM.

Asociado a su efecto beneficioso de reducir la generación de trombina, este tratamiento produce con una alteración de la función endotelial.

#### MENORRAGIA EN COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Nuestro objetivo es establecer la prevalencia de coagulopatías congénitas en mujeres con hemorragia uterina anormal en las que se ha descartado patología orgánica ginecóloga, así como las diferencias en las pérdidas menstruales, por medio de una tabla pictográfica de valoración de menorragia, tras la administración de tratamiento con desmopresina intranasal durante tres meses.

#### NIVELES DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO-1 (PAI-1) EN OBESIDAD SEVERA Y MÓRBIDA. EFECTO DE LA PÉRDIDA DE PESO E INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 4G/5G

El propósito del estudio es valorar el efecto de la pérdida de peso y la influencia del genotipo 4G/5G en los niveles de PAI-1 y los parámetros fibrinolíticos en sujetos con obesidad severa y mórbida. Se estudiaron 68 pacientes obesos, 13 con obesidad severa [índice de masa corporal (IMC) >35 y <40 kg/m<sup>2</sup>] y 55 con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>).

Los pacientes se estudiaron antes y después de tres meses de un programa para reducción de peso, con una dieta hipocalórica. Un grupo de 75 controles (IMC >20 y <30 kg/m<sup>2</sup>) de similar edad y sexo se estudiaron simultáneamente con los pacientes. Los controles no siguieron ninguna dieta.

En ambos grupos, se valoraron los niveles de PAI-1, tanto antigénico (ag) como funcional (fc), el polimorfismo 4G/5G del PAI-1, los niveles de glucosa, insulina y el perfil lipídico.

Los niveles antigénicos y funcionales de PAI-1 eran significativamente mayores en el grupo de pacientes en relación al grupo control (PAI-1ag: 42±22 vs. 13±9 ng/ml, p<0,001; PAI-1fc: 28±17 vs 6±7 U/ml, p<0,001).

Los mayores niveles de PAI-1 se observaron en el grupo de obesidad mórbida. No había diferencias significativas en los niveles de PAI-1 entre los distintos genotipos 4G/5G del PAI-1 en el grupo de obesos.

Después de tres meses de dieta, se observó una disminución significativa de los niveles de PAI-1-ag (p=0,004), PAI-1fc (p=0,001), IMC (p<0,001) y niveles de glucosa (p=0,013) y no se observaron variaciones significativas en los otros parámetros metabólicos.

En el grupo control, no se observaron variaciones significativas en el IMC ni en ninguno de los parámetros estudiados después de un periodo de tres meses.

En conclusión, la disminución de IMC mostró un efecto favorable en el sistema fibrinolítico debido a una disminución en los niveles de PAI-1. Sin embargo, no se observó influencia del genotipo 4G/5G en este efecto.

#### NIVELES Y POLIMORFISMOS DE LOS INHIBIDORES FIBRINOLÍTICOS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET, SU RELACIÓN CON LA TROMBOSIS VENOSA

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica en la que aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollan episodios trombóticos, y cuyos mecanismos patogénicos no se han establecido.

El propósito del presente estudio es valorar los niveles y polimorfismos de los inhibidores fibrinolíticos en 79 pacientes con enfermedad de Behçet y su relación con la enfermedad tromboembólica venosa.

Veintitrés de los pacientes fueron diagnosticados de trombosis venosa al menos seis meses antes del estudio.

Se observó un aumento significativo en los niveles del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) (P<0.001) y en inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (P=0.022) en el grupo de pacientes en relación con los controles.

No se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles en la distribución del polimorfismo Thr325Ile del TAFI y el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1.

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en los niveles de TAFI, según los distintos genotipos del TAFI, tanto en pacientes como en controles.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad de Behçet y trombosis venosa se detectaron mayores niveles de TAFI en comparación con los pacientes sin trombosis (P=0.024).

No se observó correlación significativa entre los niveles de TAFI y otros parámetros estudiados como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), la proteína C reactiva, fibrinógeno y perfil lipídico, tanto en el grupo de pacientes como en el de controles.

En conclusión, los niveles elevados de TAFI en los pacientes con enfermedad de Behçet podrían contribuir a la tendencia trombótica observada en estos pacientes.

## ENDOMETRIOSIS Y FIBRINOLISIS: INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 4G/5G DEL GEN DEL PAI-1

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna de alta prevalencia definida por la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas. Es una entidad poligénica y multifactorial en la que el sistema fibrinolítico puede estar implicado.

Nuestra hipótesis es que variaciones genéticas del sistema fibrinolítico podrían aumentar los niveles de PAI-1 y contribuir a la persistencia de depósitos de fibrina en el peritoneo y facilitar el desarrollo de los implantes endometriósicos. El objetivo del presente trabajo es evaluar el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 en 170 mujeres con endometriosis y en 219 mujeres sin endometriosis y analizar la influencia de dicho polimorfismo en la expresión de los niveles de PAI-1 en tejido endometrial y líquido peritoneal.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en las frecuencias génicas y alélicas del polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1.

En relación a la modulación de los niveles de PAI-1 por el polimorfismo 4G/5G, se observaron unos niveles mayores de PAI-1 ag ( $P=0.026$ ) y mRNA ( $P=0.014$ ) en el tejido endometrial de las mujeres del grupo control con genotipo 4G/4G que con genotipo 5G/5G.

Por otra parte, tanto el endometrio de mujeres con endometriosis como en líquido peritoneal (de mujeres con y sin endometriosis) también mostraron una relación entre los niveles de PAI-1 y el polimorfismo 4G/5G, pero las diferencias no fueron significativas.

Además, se observó un aumento significativo ( $P=0.003$ ) en los niveles de PAI-1 en líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis en relación al control.

En conclusión, la distribución genotípica y alélica del polimorfismo 4G/5G fue similar en pacientes y controles. En endometrio de controles, los niveles de PAI-1 parecen estar asociados con el polimorfismo 4G/5G. El aumento en los niveles de PAI-1 en líquido peritoneal de pacientes puede contribuir al incremento de las adhesiones peritoneales en la endometriosis.

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR PARA EL ESTUDIO DE FAMILIAS CON MUERTE SÚBITA CARDIACA

La comunidad científica reclama el estudio familiar tras una muerte súbita cardiaca (MSC). Hemos estudiado de forma prospectiva desde el punto de vista forense, histológico, pediátrico, cardiológico y genético (en casos seleccionados) a probandos con MSC (fallecidos <1 año:  $N=16$ ; fallecidos >1 año:  $N=34$ ; resucitados >1 año:  $N=6$ ) y sus familiares ( $N=210$ ). Probandos por categoría: 15 cardiopatía isquémica, 27 (3 resucitados) corazón estructuralmente normal, 14 (3 resucitados) miocardiopatías (MCP), 2 disección de aorta torácica, 2 valvulopatías potencialmente hereditarias y causantes de MSC (estenosis aórtica supraavalvular) y 2 otras. Familiares de probandos <1 año: 3% con sospecha de síndrome de QT largo (SQTL). Familiares de probandos >1 año: 34% con diagnósticos que han precisado intervenciones (23% por cardiopatía letal, distribución en gráfico). Intervenciones en familiares: revisiones (52), cambios de hábitos de vida (52), fármacos a evitar (19), inicio de betabloqueantes, aspirina, estatinas, antihipertensivos (25), ablación por radiofrecuencia (1) y DAIs (14).

En conclusión, consideramos que es pertinente el estudio familiar en casos de MSC, especialmente en probandos >1 año. El diagnóstico más frecuente fue la MCP arritmogénica, seguido de SQTL y TVCP. Estos resultados pueden aumentar significativamente al completar el estudio genético por la identificación de portadores genéticos sin fenotipo manifiesto.

## ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA (MCA)

La MCA causa de muerte súbita (MS), y el 40% es familiar. La afectación del ventrículo izquierdo (VI) es frecuente y asocia dificultades diagnósticas (clínicas: baja sensibilidad de criterios Task Force-CTF, histológicas: fibrosis subepicárdica en VI sin sustitución grasa ni afectación derecha).

Hemos estudiado a 6 probandos de MCA (30-40 años; 3 MS con diagnóstico de sospecha histológico en autopsia A-C, y 3 MS resucitada con diagnóstico clínico, D-F) y sus 26 familiares directos.

Los métodos han sido la autopsia judicial (A-C) y el estudio inmunohistoquímico miocárdico de proteínas desmosómicas en probandos con muestras histológicas (A-D). Estudio cardiológico (26 familiares +3 probandos): anamnesis, exploración, ECG,

ecocardiograma, cardioRMN, HolterECG y treadmill; biopsia endomiocárdica opcional. Estudio genético (6 probandos): secuenciación de genes de proteínas desmosómicas. 4 MCA fueron biventriculares (3 probandos B,E,F y 1 familiar), 7 MCA izquierdas (3 probandos A,C,D y 4 familiares; D y 2 familiares no cumplían CTF pero tenían cardioRMN sugestiva de afectación izquierda), 3 MCA derechas (3 familiares) y 1 MCA por CTF sin localización en técnicas de imagen. La inmunohistoquímica fue patológica en 3/4 de los probandos estudiados.

Estudio genético (completo en D,E) con 2 mutaciones nuevas en desmoplaquina (2 probandos, 3 familiares afectados y 2 portadores asintomáticos).

Hemos concluido que la multidisciplinaridad es clave en el estudio familiar por MCA. La afectación familiar (35% clínica, 42% con portadores genéticos) previsiblemente ascenderá al completar la genética. Las MCA izquierdas son frecuentes en esta serie y en ellas la cardioRMN aumenta la sensibilidad de los CTF.

#### ESTUDIO CARDIOLÓGICO Y GENÉTICO DE LAS MUERTES SÚBITAS (MS) CON CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL (CEN)

En nuestra serie de MS con CEN hemos encontrado un 27% (4/15) de familias donde subyacía una canalopatía y, gracias al estudio familiar (objeto de esta línea de investigación y no incluido en la oferta sanitaria habitual), se han detectado un 25% (21/84) de los familiares estudiados estaban afectados.

El diagnóstico genético se basa en la secuenciación directa de los genes más frecuentemente relacionados con las canalopatías (KCNQ1, KCNH2, SCN5A y RyR2), según el orden más razonable desprendido de los resultados del estudio cardiológico clínico en los familiares vivos, y se lleva a cabo en el caso índice o, en su defecto, de algún familiar clínicamente afectado.

Los resultados preliminares de que disponemos son: 50% de las familias genotipadas con mutaciones nuevas altamente sospechosas de ser patogénicas (síndrome de QT largo tipo 2: KCNH2 H562Y y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: RyR2 R420Q) con 13 familiares y un probando afectados.

Dada la baja prevalencia de ambas entidades (1/5000 y 1/10000, respectivamente), el seguimiento a largo plazo de estas familias (con 3 generaciones afectadas y perfecta caracterización clínica y

genética) aportará datos relevantes de la evolución natural de estas enfermedades.

Las medidas terapéuticas iniciadas avalan la vertiente aplicada de esta investigación, que junto con la participación con otros grupos para verificar la funcionalidad de estas mutaciones, respaldan su carácter de investigación traslacional.

#### LA EPINEFRINA REDUCE EL EFECTO ANTITROMBÓTICO DE FÁRMACOS ANTIPLAQUETARES: MECANISMOS IMPLICADOS

La inhibición de la síntesis de TXA2 con aspirina no se consigue de forma uniforme en todos los pacientes. Una inhibición inferior al 95% de la síntesis de TXA2, o TXA2 residual (<5% producción basal) se asocian a una elevación de la función plaquetaria en pacientes en tratamiento crónico con aspirina (Santos MT J Thromb Haemost 2008).

La inhibición insuficiente del TXA2 es más frecuente de lo esperado en las primeras 24 horas después del SCA (Valles J Am J Cardiol 2007). Esto ocurre en una circunstancia crítica con un proceso trombótico activo asociado a stress y liberación de catecolaminas.

Se ha estudiado en pacientes con SCA tratados con aspirina la relevancia de la estimulación plaquetaria con concentraciones de TXA2 por debajo del umbral del 95% de inhibición en presencia o ausencia de epinefrina (EPI) y algunos mecanismos bioquímicos implicados.

Se emplearon plaquetas lavadas de pacientes con SCA tratados con aspirina en las primeras 24 h de evolución. Como estímulo se emplearon concentraciones de U46619 (análogo estable del TXA2) de 10 nM, concentración equivalente a una inhibición >95% de la síntesis de TXA2 en testigos no aspirinizados.

Se realizaron también agregaciones plaquetarias iniciadas por la estimulación simultánea con U46619 y EPI (10 μM). La estimulación con 10 nM de U46619 o EPI sola, en ningún caso indujo agregación plaquetaria.

Sin embargo, al estimular las plaquetas simultáneamente con EPI y U46619, se registró una agregación plaquetaria completa en el 55% de los pacientes, agregación que en todos los casos resultó bloqueada al inhibir el receptor del TXA2 con SQ29,548.

Para evaluar el posible papel del ADP liberado sobre esta agregación inducida por EPI y U46619, bloqueamos los receptores del ADP P2Y1 y P2Y12, no encontrando ningún efecto, lo que descarta un efecto amplificador del ADP liberado.

Finalmente, evaluamos la participación de la PI3K, relacionada con la transmisión de señales a través del receptor de la EPI.

La inhibición de PI3K con wortmanina (100nM), bloqueó completamente la agregación plaquetaria inducida por la estimulación simultánea con EPI y U46619.

Estos resultados sugieren que concentraciones de TXA2 por debajo del umbral de óptima inhibición por aspirina son capaces de inducir una agregación plaquetaria completa en pacientes con SCA cuando actúan en sinergismo con la EPI, la cual puede aparecer elevada en situaciones de stress. Para optimizar el tratamiento con aspirina debemos aspirar a inhibiciones de la síntesis de TXA2 prácticamente completas, o terapias complementarias como pueden ser el bloqueo del receptor del TXA2 o de vías de transmisión de señales claves en las plaquetas como la PI3K.

#### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ACTIVO

##### ***Células endoteliales circulantes y progenitoras en pacientes con insuficiencia cardíaca.***

IP: Edelmiro Reganon Salvador.  
Entidad financiadora: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.  
Referencia: AP-037/07.  
Duración: 1 año.

##### ***Detección y diagnóstico de portadores de mutaciones en el gen de la proteína C. Análisis de estructura-función.***

IP: Francisco España Furió.  
Entidad financiadora: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.  
Referencia :AP 151/08.  
Duración: 1 año.

##### ***Nuevas mutaciones en el complejo de activación de la proteína C: Análisis de su expresión génica y estudio de su interacción con otros defectos trombofílicos.***

IP: Francisco España Furió.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: PI050844.  
Duración: 3 años.

##### ***Estudio de la endometriosis como enfermedad multifactorial y poligénica. Análisis de factores angiogénicos y proteolíticos a nivel tisular e identificación de polimorfismos como marcadores de enfermedad.***

IP: Amparo Estellés Cortés.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: PI050799.  
Duración: 3 años.

##### ***Red de Enfermedades Cardiovasculares (Recava).***

IP: Francisco España Furió.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: RD06/0014/0004.  
Duración: 4 años.

##### ***Estudio de familiares de fallecidos por muerte súbita cardíaca. Estudio genético de las canalopatías.***

IP: Esther Zorio Grima.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: CP07/00326.  
Duración: 3 años.

##### ***Canalopatías en la síndrome de muerte súbita del lactante.***

IP: Esther Zorio Grima.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: PI070831.  
Duración: 3 años.

##### ***Determinación del contenido y distribución del calcio mineral en la aterosclerosis carotídea mediante Angio-TC: Perfil evolutivo y estimación del riesgo de accidente vascular cerebral.***

IP: Manuel Miralles. Investigadores colaboradores: Fernando Aparici, Manel Arrébola, Sara Bruguier, Aida Lago, Ignacio Sánchez.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: PI071085.  
Duración: 3 años.

##### ***Nuevos aspectos de las bases bioquímicas, funcionales y moleculares de la reactividad de las plaquetas y su interacción con los eritrocitos. Aplicabilidad en el tratamiento con fármacos antiplaquetarios.***

IP: M. Teresa Santos Díaz.  
Entidad financiadora: FIS.  
Referencia: PI 070463.  
Duración: 3 años.

**Modulación de la reactividad plaquetaria por los eritrocitos en pacientes con patología vascular: Influencia de variables genéticas de proteínas plaquetarias en la función y en el efecto anti-trombótico de fármacos antiplaquetarios.**

Entidad financiadora: Fundación Mutua Madrileña.  
Referencia: 2006-2009.  
Duración: 3 años.

**Prevención del SMSL a los niños de riesgo, mediante el Programa de Monitorización domiciliar en la CV. Estudio Multicéntrico y Multidisciplinar. AP 153/08.**

Entidad financiadora: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.  
Centros participantes: Hospital La Fe, Instituto de Medicina Legal de Valencia.

**Influencia de los Fármacos hipoglucemiantes sobre la función plaquetaria en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica.**

IP: Amparo Hernández.  
Entidad financiadora: Sociedad Española de Cardiología.  
Duración: 2008.

**Estudio de células endoteliales, células endoteliales progenitoras circulantes, micropartículas y marcadores de angiogénesis en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.**

IP: Gómez-Codina J.  
Entidad financiadora: Industria Farmacéutica.  
Duración: 3 años.

**Estudio de células endoteliales, células endoteliales progenitoras circulantes, micropartículas y marcadores de angiogénesis en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.**

IP: Tania Feitas Kanonnikoff.  
Entidad financiadora: Fundación Investigación Hospital La Fe - Bancaja.  
Duración: 3 años.

**Abordaje familiar de las canalopatías y la muerte súbita cardíaca con corazón estructuralmente normal.**

IP: Óscar Cano Pérez.  
Entidad financiadora: Fundación Investigación Hospital La Fe - Bancaja.  
Duración: 3 años.

PUBLICACIONES

Agüero J, Almenar L, D'Ocon P, Oliver E, Montó F, Moro J, Castelló A, Rueda J, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I, Montero JA. "Correlation between Beta-adrenoceptors and g-protein-coupled receptor kinases in pretransplantation heart failure". *Transplant Proc* 2008; 40: 3014-3016.

Agüero J, Almenar L, Martínez-Dolz L, Moro JA, Rueda J, Raso R, Chamorro C, Sánchez JM, Salvador A. "Influence of immunosuppressive regimens on short-term morbidity and mortality in heart transplantation". *Clin Transplant* 2008; 22: 98-106.

Alapont Alacreu JM, Navarro Rosales S, Budía Alba A, España Furió F, Morera Martínez F, Jiménez Cruz JF. "PSA and hK2 in the diagnosis of prostate cancer". *Actas Urol Es.* 2008; 32: 575-88. Review.

Almendral J, Arribas F, Wolpert C, Ricci R, Adragao P, Cobo E, Navarro X, Quesada A. "DATAS Steering Committee; DATAS Writing Committee; DATAS Investigators. Dual-chamber defibrillators reduce clinically significant adverse events compared with single-chamber devices: Results from the DATAS (Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse events Study) trial". *Europace* 2008; 10: 528-535.

Aparici-Robles F, Molina-Fabrega R. "Abdominal cerebrospinal fluid pseudocyst: A complication of ventriculoperitoneal shunts in adults". *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 40-3.

Bertomeu V, Morillas P, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, Llácer A, Lekuona I, Mazón P, Martín-Luengo C, Rodríguez-Padial L. "Prevalence of Peripheral Arterial Disease in patients with Acute Coronary Syndrome (PAMISCA) Investigators. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients  $\geq 40$  years old admitted into hospital following an acute coronary event". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 189-96.

Bosca M, Tembl J, Bosca I, Lago A. "Study of the relationship between white matter lesions in the magnetic resonance imaging and patent foramen ovale". *Neurología* 2008; 23: 499-502.

Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V. "TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest". *N Engl J Med* 2008; 359: 2651-2662.

- Cano O, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sancho-Tello MJ, Osca J, Moro J, Sánchez Lázaro I, Ortiz V, Sánchez Soriano RM, Olagüe J, Salvador A. "Analysis of heart rate turbulence in advanced heart failure and heart transplantation patients". *Transplant Proc* 2008; 40: 3012-3013.
- Casaña P, Cabrera N, Cid AR, Haya S, Beneyto M, Espinós C, Cortina V, Dasí MA, Aznar JA. "Severe and moderate hemophilia A: Identification of 38 new genetic alterations". *Haematologica* 2008; 93: 1091-1094.
- Coma Samartín R, Martínez Ferrer J, Sancho Tello MJ, Ruiz Mateas F, Leal del Ojo González J. "Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing. Spanish Pacemaker Registry. Fifth official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2007)". *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1315-1328.
- Díaz R, Aparicio J, Mendizábal A, Faus M, Fleitas T, Aparisi F, Martín M. "Paraneoplastic hyperinsulinism and secondary hypoglycaemia in a patient with advanced colon cancer: A rare association". *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1952-1954.
- García-Dorado D, Castro-Beiras A, Díez J, Gabriel R, Gimeno-Blanes JR, Ortiz de Landázuri M, Sánchez PL, Fernández-Avilés F y responsables de grupos de Recava. "Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (Recava)". *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 58-65.
- Hernández A, Cosin-Aguilar JA, Aguilar A, Díez JL. "Effect of short-duration electrically induced tachycardia on regional myocardial contractility". *Med Sci Monit.* 2008; 14: BR20-27.
- Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Chamorro CI, Martínez-Sales V, Moro J, Agüero J, Sánchez Lázaro I, Salvador A. "What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation?" *Clinical Transplantation* 2008; CLTX-08-OA-0203.
- Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Chamorro C, Andrés L, Martínez-Sales V, Moro J, Agüero J, Sánchez-Lázaro I, Salvador A. "Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy". *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 760-6.
- Medina P, Navarro S, Corral J, Zorio E, Roldán V, Estellés A, Santamaría A, Marín F, Rueda J, Bertina RM, España F for Recava Thrombosis groups. "Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of myocardial infarction". *Haematologica* 2008; 93: 1358-63.
- Miñano A, Ordóñez A, España F, González-Porras JR, Lecumberri R, Fontcuberta J, Llamas P, Marín F, Estellés A, Alberca I, Vicente V, Corral J. "ABO blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms". *Haematologica* 2008; 93: 729-34.
- Navarro S, Medina P, Mira Y, Estellés A, Villa P, Ferrando F, Vayá A, Bertina RM, España F. "Haplotypes of the EPCR gene, prothrombin levels, and the risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A mutation". *Haematologica* 2008; 93: 885-91.
- Paffen E, Medina P, de Visser MC, van Wijngaarden A, Zorio E, Estellés A, Rosendaal FR, España F, Bertina RM, Doggen CJ. "The -589C>T polymorphism in the interleukin-4 gene (IL4) is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young individuals". *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1633-8.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Beltrán A, Fuset MP. "Spontaneous subarachnoid haemorrhage: a study of 462 patients". *Rev Neurol* 2008; 6: 705-708.
- Pérez OC, Sancho-Tello de Carranza MJ, Asensi JO, Olagüe de Ros JA. "Pacemaker malfunction or non-physiological ventricular pacing?" *Europace* 2008; 10: 161-3.
- Ramón LA, Gilabert-Estellés J, Cosín R, Gilabert J, España F, Castelló R, Chirivella M, Romeu A, Estellés A. "Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression". *Thromb Res* 2008; 122: 854-860.
- Ricart JM, Ramón LA, Vayá A, España F, Santaolalla ML, Todolí J, Castelló R, Fontcuberta J, Estellés A. "Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis". *Br J Haematol* 2008; 141:716-9.
- Ruiz-Mateas F, Sancho-Tello MJ, Pombo-Jiménez M, Martínez-Ferrer J, Leal-del Ojo J, García-Medina D, de Juan-Montiel J. "Progress in cardiac pacing". *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (Suppl 1): 132-50.

- Sánchez-Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Agüero Ramón-Llín J, Cano Pérez O, Rueda Soriano J, Buendía Fuentes F, Navarro Manchón J, Raso Raso R, Salvador Sanz A. "Effect of hypertension, diabetes and smoking on development of renal dysfunction after heart transplantation". *Transplant Proc* 2008; 40: 3049-50.
- Sánchez-Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Rueda Soriano J, Arnau Vives MA, Buendía Fuentes F, Ortiz Martínez V, Cano Pérez O, Sánchez Soriano R, Salvador Sanz A. "Effect of Circulatory Assistance on Premature Death and Long-term Prognosis". *Transplant Proc* 2008; 40: 3025-6.
- Sánchez-Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Ortiz-Martínez V, Sánchez-Soriano R, Sánchez-Gómez JM, Cano O, Salvador A. "Effect of clinical trials on survival after heart transplantation". *Transplant Proc* 2008; 40: 3044-3045.
- Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, Vila V, Martínez-Dolz L, Martínez-Sales V, Moro J, Agüero J, Ortiz-Martínez V, Salvador A. "Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class". *Int J Cardiol* 2008; 129: 388-393.
- Santos MT, Valles J, Lago A, Tembl J, Sánchez E, Moscardó A, Cosin J. "Residual platelet thromboxane A2 and prothrombotic effects of erythrocytes are important determinants of aspirin resistance in patients with vascular disease". *J Thromb Haemost* 2008; 6: 615-21.
- Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; Codicia, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. "Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (Codicia) study". *Stroke* 2008; 39: 3131-3136.
- Solá E, Vayá A, España F, Castelló R, Ramón LA, Hernández-Mijares A, Vicente V, Estellés A. "Plasminogen activator inhibitor-1 levels in severe and morbid obesity. Effect of weight loss and influence of 4G/5G polymorphism". *Thromb Res* 2008; 122: 320-7.
- Solá E, Vayá A, Villa P, España F, Estellés A, García K, Hernández A. "Obesity and activated protein C resistance". *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 64-68.
- Vayá A, Gómez I, Mira Y, Ferrando F, Corella D. "Homocysteine levels in patients with deep vein thrombosis lacking thrombophilic defects". *Thromb Haemost* 2008; 99: 1132-4.
- Vayá A, Lopez M, Plumé G, Ribes J. "Upper-extremity deep vein thrombosis in a patient on clozapine therapy carrying the prothrombin G20210A mutation". *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 105-107.
- Vayá A, Martínez Trigerero M, Réganon E, Vila V, Martínez-Sales V, Hernández Mijares A. "Erythrocyte membrana composition in patients with primary hypercholesterolemia". *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 40: 289-294.
- Vayá A, Murado J, Santaolaria M, Simó M, Micó L, Calvo J, Todolí J, Ricart JM. "Haemorheological changes in patients with systemic lupus erythematosus do not seem to be related to thrombotic events". *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38: 23-9.
- Vayá A, Santaolaria M, Micó L, Calvo J, Oropesa R, Villa P, Todolí J, Simó M, Corella D, Ricart JM. "Thrombotic events in systemic lupus erythematosus. Its association with acquired and inherited thrombophilic defects". *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 40: 79-87.
- Vayá A, Todolí J, Calvo J, Romagnoli M, Ricart JM. "Haemorheological profile in patients with systemic sclerosis". *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 40: 243-248.
- Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, Sánchez-Lázaro I, Villa P, Reganon E. "Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic Heart failure patients". *Int J Cardiol* 2008; 30: 276-7.
- Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, Sánchez I, Villa P, Reganon E. "Effect of oral anticoagulant therapy on thrombospondin-1 and von Willebrand factor in patients with stable heart failure". *Thromb Res* 2008; 121: 611-615.
- Wiegand U, Nuernberg M, Maier SK, Weiss C, Sancho-Tello MJ, Hartmann A, Schuchert A, Maier P, Chan NY. "The Cognition study rationale and design: influence of closed loop stimulation on cognitive performance in pacemaker patients". *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 709-713.

Zamorano J, Rodríguez Padial L, Cosín J, Hernández A, Gutiérrez-Chico JL, Pérez de Isla L, Arístegui R, X; Coronaria Study Group. "Amlodipine reduces predicted risk of coronary heart disease in high-risk patients with hypertension in Spain (The Coronaria Study)". *J Int Med Res* 2008; 36: 1399-1417.

Zorio E, en nombre de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita. "Creación de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar". *Latido* 2008; 12: 147-151.

Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. "Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms". *Curr Med Chem* 2008; 15: 923-9.

Zorio E, Murado J, Arizo D, Rueda J, Corella D, Simó M, Vayá A. "Haemorheological parameters in young patients with acute myocardial infarction". *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 33-41.

## OTROS MÉRITOS

---

### TESIS EN CURSO

Silvia Navarro Rosales. "Caracterización de mutaciones identificadas en el sistema de la proteína C: Asociación con el riesgo trombótico y estudio de su interacción con otros defectos trombofílicos".  
Director de tesis: Francisco España Furió, Amparo Estellés Cortés, Pilar Medina Badenes.  
Fecha de inicio: 2003.

Luis Ramón Andrés Núñez. "Estudio de la expresión génica de diversos componentes del sistema fibrinolítico, de las metaloproteasas y de la angiogénesis en la endometriosis. Correlación de los niveles de expresión con algunos polimorfismos estudiados".  
Director de tesis: Amparo Estellés Cortés, Francisco España Furió.  
Fecha de inicio: 2005.

Óscar Cano Pérez. "Sustrato electroanatómico de la taquicardia ventricular con sospecha de origen epicárdico en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática".  
Director de tesis: Joaquín Osca Asensi.  
Fecha de inicio: Septiembre 2007.

Elena Fernández Pons. "Canalopatías en la etiopatogenia del síndrome de muerte súbita del lactante".  
Director de tesis: Esther Zorio Grima, Pilar Medina Badenes.  
Fecha de inicio: 2008.

Tania Carolina Fleitas Kanonnikoff. "Estudio de células endoteliales circulantes, células endoteliales progenitoras, micropartículas circulantes y marcadores de angiogénesis en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico".  
Tutor de tesis: Vicenta Martínez Sales.