

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Avances en trombosis

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Avances en trombosis.

Introducción

Carlos Martínez-Murillo*

El tromboembolismo venoso (TEV) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con problemas médicos y quirúrgicos. El embolismo pulmonar (EP) es el responsable de más de 200,000 muertes que ocurren anualmente en los Estados Unidos y poco menos del 50% de los pacientes sobreviven 1 año después del diagnóstico de EP, de los pacientes que sobreviven al evento agudo aproximadamente el 1% desarrollan hipertensión pulmonar crónica y el 5% mueren de EP recurrente. La trombosis venosa profunda (TVP), es la forma más común del TEV. Entre sus complicaciones la principal es el síndrome post-flebítico que afecta aproximadamente al 30% de los pacientes 5 años después de un evento de TVP y en el mismo periodo de tiempo otro 30% de los pacientes presentan TVE recurrente.¹ El costo del tratamiento de estos pacientes es sumamente elevado y esto se debe a las complicaciones crónicas del TEV.

La prevención primaria de TVE con profilaxis antitrombótica es la medida más importante para reducir la morbilidad y mortalidad. En consensos nacionales e internacionales se ha documentado ampliamente cuándo, cómo y qué pacientes deben iniciar la tromboprofilaxis, sin embargo, la tromboprofilaxis aún es subutilizada en estos pacientes. La estratificación de los riesgos de trombosis en pacientes con problemas médicos o quirúrgicos es muy importante para disminuir los riesgos de trombosis, evitar el abuso de medidas farmacológicas en pacientes con bajo riesgo, lo que puede traducir costos innecesarios y riesgos de hemorragia en estos pacientes. En pacientes con alto riesgo de desarrollar trombosis, como los casos de reemplazamiento total de rodilla o cadera requieren tromboprofilaxis tanto farmacológica como medidas físicas, que disminuyen de manera notable el riesgo de trombosis, el caso contrario ocurre en pacientes de bajo riesgo que no requieren de tromboprofilaxis específica. De esta manera, identificar y ponderar los factores de riesgo hereditario o adquirido puede ser útil para clasificar a los pacientes e indicar la profilaxis de manera oportuna.

Dos ejemplos de pacientes con riesgo clínico de desarrollar trombosis son; el síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos (SAAF) y los pacientes con cáncer, en este simposio se discutirán ambas patologías:

El SAAF es la asociación de anticuerpos con especificidad a fosfolípidos aniónicos y, clínicamente se caracteriza por trombosis, pérdida fetal, trombocitopenia y otras manifestaciones. Los mecanismos patogénicos del SAAF pueden afectar diferentes niveles de la hemostasia, entre ellos se encuentran mecanismos de inhibición de la prostaciclina (PGI₂) que es un potente antiagregante plaquetario y vasodilatador, inhibición de la proteína C (PC), proteína S (PS) y trombomodulina (TM). Asimismo, el SAAF se ha asociado con el fenotipo de la resistencia de la proteína C activada (RPCA). En el SAAF se ha observado que los autoanticuerpos se dirigen contra dos proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos; la β2-glucoproteína I (β2-GPI) y la protrombina. La alteración de las fibrinólisis que se asocian al SAAF es la fibrinólisis defectuosa por inhibición en el endotelio del activador de plasminógeno tisular (t-PA) e incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-I). Otras alteraciones que se han observado son la alteración en la antitrombina III (ATIII) y el incremento de la lipoproteína a (Lpa).

Por otro lado, los mecanismos patogénicos que se observan en el paciente con cáncer son variables y complejos y reflejan la interacción de diferentes mecanismos, incluyendo la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico, alteraciones en el endotelio vascular y la activación de plaquetas y monocitos (Fig. 1). En relación con la fibrinólisis es importante mencionar que la mayoría de los tumores pueden expresar sobre su superficie todas las proteínas necesarias para la regulación de la vía fibrinolítica. Las células tumorales expresan el activador del plasminógeno tipo urokinasa (u-PA) y el activador del plasminógeno tisular (t-PA), también pueden producir los dos inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2). Estos receptores facilitan la activación del sistema fibrinolítico que contribuye a la patogénesis de hemorragia como ocurre en las leucemias. Contra-

* Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI, IMSS México, D.F.

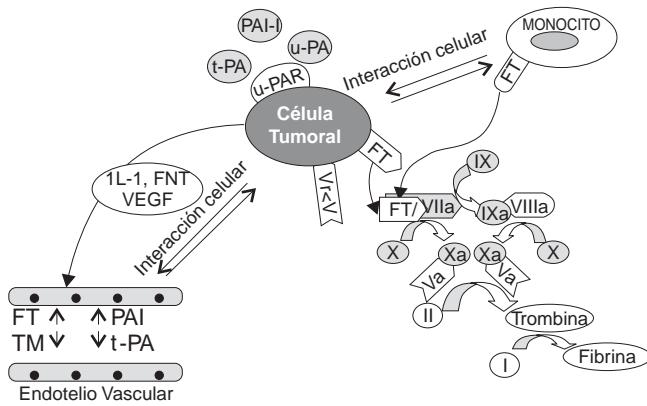


Fig. 1. Mecanismos patogénicos de las células tumorales en la hemostasia.

riamente también se ha observado daño en el sistema de la fibrinólisis con predisposición a la trombosis en algunos tumores sólidos. Por otro lado, es importante considerar todos los mecanismos que contribuyen al daño en la hemostasia en los pacientes con cáncer que han sido reconocidos como predictores de la sobrevida libre de la enfermedad y la sobrevida a largo plazo.²

Referencias

1. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin. Hematol.* 2001;38:12-19.
2. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:173-182.

I. Estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos y médicos

Abraham Majluf-Cruz*

La trombosis, arterial o venosa, es la primera causa mundial de muerte. Sin embargo, este fenómeno aún se concibe inapropiadamente y persiste soslayado en su magnitud e importancia en todas las especialidades médicas. La trombosis se presenta cuando en un paciente aparecen estasis sanguínea, alteraciones en la pared vascular y/o cambios en los elementos de la sangre (Triada de Virchow). Estas alteraciones contribuyen a la trombosis dependiendo de los factores de riesgo presentes en un paciente. Para modificar una o más de estas anormalías se aplican medidas profilácticas o terapéuticas que pueden ser generales, medicamentosas o quirúrgicas.

En la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), la necesidad de hacer profilaxis se basa en su alta prevalencia entre los pacientes hospitalizados; en las pocas manifestaciones clínicas que la enfermedad ofrece en un gran porcentaje de casos; en su morbilidad asociada; y en la gran erogación económica y de servicios de salud que la enfermedad representa. La trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar (TEP), cursan frecuentemente con pocos síntomas lo que hace que el diagnóstico clínico sea difícil y poco confiable(1). Ya que la primera manifestación de la ETV puede ser una TEP

mortal, es totalmente inapropiado esperar a que aparezcan los síntomas de la ETV para iniciar tratamiento o profilaxis. No reconocer o no tratar la ETV representa aumentar la posibilidad de complicaciones a largo plazo derivadas del síndrome posflebítico que a su vez predispone a nuevos eventos de ETV.²

Una alternativa a la profilaxis puede ser el diagnóstico temprano de la ETV en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, todas las técnicas que se utilizan para este fin tienen un costo económico y no son accesibles a la mayoría de los pacientes (ultrasonido dúplex, plethysmografía de impedancia, etc). Más aún, lo que todas estas técnicas detectan es la formación del trombo, evento que sería altamente deseable prevenir desde su formación. Por lo tanto, la aplicación sistemática de métodos profilácticos ha demostrado ser efectiva, de alto costo-beneficio y quizás hasta más segura que la vigilancia intensiva del paciente. Sin embargo, en países desarrollados, la aplicación rutinaria de estas técnicas profilácticas se realiza por los médicos dentro de un gran rango de variación: 28% a 100%. Más aún, en los Estados Unidos de Norteamérica se demostró que en pacientes quirúrgicos de muy alto riesgo sólo 39% recibió profilaxis aunque un tercio de las indicaciones

* Unidad de Investigación, HGR No, "Gabriel Mancera", IMSS, México, DF.

Cuadro I. Factores de riesgo reconocidos para ETV

Generales	Quirurgicos	Trombofilicos	Medicos
Edad	Sitio	RPCA	IAM y SICA ^a
Inmovilización	Técnica	Protrombina 20210	EVC isquémica
EVC* o parálisis	Duración	SAAF+	Falla cardiaca
Antecedente de ETV	Tipo de anestesia	Deficiencia de PC, PS, AT-III, Cofactor II-Hep,	EPOC ^{aa}
Cáncer	Infección	plasminógeno y sus activadores	Infección
Cirugía mayor	Inmovilización	Disfibrinogenemia	Terapia intensiva
Trauma		TIH++	Cáncer
Obesidad		Hiperhomocistinemia	Ventilación mecánica
Venas varicosas		Sx mieloproliferativos	Inmovilización prolongada
Falla cardiaca			
Catéteres centrales			
EII**			
Sx nefrótico			
Embarazo			
AO y THS***			

*: enfermedad vascular cerebral; **: enfermedad inflamatoria intestinal; ***: anticonceptivos orales y terapia hormonal de sustitución; +: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; ++: trombocitopenia inducida por heparina; ^a: síndrome isquémico coronario agudo; ^{aa}: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro II. Estratificación del riesgo en el paciente quirúrgico.

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Criterios para estratificar	Cirugía menor no complicada en <40 años Sin otros factores de riesgo	Cirugía mayor en >40 años Sin otros factores de riesgo	Cirugía mayor en < 40 años. Factores adicionales o IAM	Cirugía mayor en >40 años. ETV previa Neoplasia Fractura de cadera Cirugía ortopédica EVC o lesión medular

Cirugía menor = < 30 min de tiempo quirúrgico; IAM. Infarto agudo de miocardio

Cuadro III. Niveles de riesgo de ETV en pacientes quirúrgicos y estrategias sugeridas

Nivel de riesgo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
TVP distal	2	10-20	20-40	40-80
TVP proximal	0.4	2-4	4-8	10-20
TEP clínica	0.2	1-2	2-4	4-10
TEP mortal	0.002	0.1-0.4	0.4-1.0	0.2-5
Profilaxis recomendada	Sin medidas específicas Movilización rápida	DBHNF c/12h HBPM Medias elásticas CNI	DBHNF c/8h HBPM CNI	HBPM AO CNI / medias elásticas + DBHNF/HBPM o dosis ajustadas HNF

DBHNF: dosis bajas de heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; CNI: compresión neumática intermitente; AO: anticoagulantes orales. Referencia 5.

eran inadecuadas.³ En un estudio escocés, 56% de los pacientes que murieron por TEP no recibieron profilaxis a pesar de que no tenían contraindicación para recibir medicamentos anticoagulantes.⁴

Un método barato, fácil y eficaz para hacer una buena profilaxis es estratificar el riesgo del paciente, el cual se basa en el conocimiento de los factores de riesgo de cada individuo (Cuadro I).⁵ Frecuentemente, estos factores de riesgo se presentan aislados pero en la gran mayoría de los casos, se pueden identificar varios de ellos en el mismo enfermo.⁶ Peor aún, los riesgos son acumulativos.⁷ Una vez reconocidos los factores, se procede a la estratificación del paciente (Cuadro II). Los niveles de riesgo tienen una connotación pronóstica además de profiláctica. A cada nivel de riesgo se le conocen porcentajes específicos de riesgo de TVP distal, proximal, de TEP y con base en estos datos se sugiere la profilaxis más apropiada (Cuadro III).

Es importante recalcar que, a diferencia de la gran cantidad de evidencias acerca de la profilaxis, riesgos, estratificación y complicaciones de la ETV en pacientes quirúrgicos, se sabe mucho menos acerca de esta enfermedad en pacientes médicos.⁸ El cuadro III, no se diseñó para enfermos con problemas médicos. Sin embargo, estos pacientes también deben estratificarse utilizando los factores del cuadro I a falta de una escala de estratificación específica como la del cuadro III. Se sugiere estratificar a los pacientes médicos en riesgos bajo, moderado o alto (el riesgo muy alto no es aplicable), y que las consideraciones profilácticas del cuadro III sean aplicadas en el mismo orden.

En resumen, la profilaxis adecuada de la ETV se basa en dos puntos. En primer lugar la identificación adecua-

da y oportuna del riesgo del enfermo con la consecuente aplicación de las medidas que, para cada tipo de riesgo, sugiere la estratificación. En segundo lugar, la aplicación de estas consideraciones en todo individuo que reúna los criterios exceptuando por supuesto a aquellos con contraindicaciones específicas para la profilaxis.

Referencias

1. Hull RD, Pineo GF. Clinical features of deep vein thrombosis. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, editors. VTE: an evidence-based atlas. Armonk, NY, USA: Futura Publishing; 1996:87-91.
2. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
3. Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK, et al. Underuse of VTE prophylaxis for general surgery patients: Physicians' practices in the community hospital setting. Arch Intern Med 1998;158:1909-1912.
4. Gillies TE, Ruckley CV, Nixon SJ. Still missing the boat with fatal pulmonary embolism. Br J Surg 1996;83:1394-1395.
5. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119:S132-S175.
6. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programs on use of prophylaxis for VTE. Arch Intern Med 1994;154:669-677.
7. Florldal PA, Bergqvist D, Burmark U-S, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. Eur J Surg 1996;162:783-789.
8. Mismetti P, Laporte-Simtsidis S, Tardy B, et al. Prevention of VTE in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000;83:14-19.

II. Mecanismos patogénicos del síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Guillermo Ruiz-Argüelles*

Se desconoce el mecanismo patogénico de los anticoagulantes lúpico (AL) o de los anticuerpos anti-fosfolípido. Hasta el momento, no hay evidencias definitivas del papel patológico de estos autoanticuerpos, pero se tienen algunas ideas interesantes, la mayoría en relación con su capacidad trombogénica. Se ha demostrado que los AL inhiben la producción de prostaciclina, un autocoide producido en el endotelio vascular, con acción antiagregante de plaquetas y vasodilatadora; sin embargo, otros autores no han podido confirmar esta

observación. Otro sistema antitrombótico natural que puede alterarse en presencia de AL o AAF es el sistema proteína C (PC), proteína S y trombomodulina (TM). El fenotipo de la resistencia a la proteína C activada (RPCA) es frecuente en pacientes con AL o AAF, pero no así el genotipo. Los pacientes con AL y/o AAF con fenotipo de RPCA tienen mayor riesgo de formación de trombos que aquellos que no tienen esta alteración. La presencia *in vitro* de anticuerpos anti b2-GPI causa el fenotipo de RPCA. Los AAF pueden fijarse a la trombomodulina,

* Clínica Ruiz Puebla, Puebla.

molécula necesaria para activar a la PC de coagulación en la superficie de la célula endotelial; los AL pueden inhibir el efecto catalítico de la TM. También se ha encontrado que la deficiencia adquirida de PC de coagulación, presente en uno de cada cuatro pacientes con LEG, se asocia a AAF cuya presencia a su vez se asocia con deficiencia adquirida de proteína S (PS) de coagulación unida a C4-bp (C4-bp-PS). Los trastornos del sistema PC, PS, TM en LEG se han encontrado también por otros autores, en presencia de AAF o AL. La presencia de autoanticuerpos contra PC de coagulación no conduce a deficiencia adquirida de PC en SAF ni a trombofilia; en cambio, los autoanticuerpos anti-PS sí pueden causar deficiencia adquirida de PS y trombofilia en SAF. En relación con los trastornos del sistema fibrinolítico en pacientes con LEG y su asociación con AL y AAF, se ha intentado buscar alguna relación entre fibrinolisis defectuosa y AL o AAF. Los AL pueden inhibir la producción del activador tisular del plasminógeno (TPA) a nivel endotelial y no se ha encontrado asociación entre niveles subnormales de TPA o niveles incrementados de inhibidor de TPA (PAI-1) y AL o AAF en LEG, a pesar de haber encontrado trastornos fibrinolíticos graves en pacientes con LEG en quienes con frecuencia hay actividad indetectable de TPA, aparentemente causada por incremento en inhibición de la misma por PAI. Además, a pesar de haber encontrado anticuerpos anti-TPA en sujetos con SAF, no se ha encontrado asociación entre la presencia de estos autoanticuerpos y trombofilia en SAF. El sistema trombina/antitrombina/heparinoides se ha explorado también en relación con los AAF o los AL. La cara luminal de las células endoteliales se encuentra cubierta por glucosaminoglucanos que facilitan las propiedades inhibitorias de la antitrombina III (AT-III). De los diversos glucosaminoglucanos, el anticoagulante endógeno más importante es el sulfato de heparán. El sulfato de heparán es un glucosaminoglucano cargado negativamente que puede ser inhibido por los anticoagulantes lúpicos. La interacción de los AAF o los AL con el sulfato de heparán de la célula endotelial podría conducir a trombosis por inactivación deficiente de la trombina. También se han encontrado niveles incrementados de AT-III en pacientes con LEG y SAF secundario, observación que podría apoyar la afirmación anterior: los niveles de AT-III se incrementan de manera compensadora a las deficiencias de acción del sulfato de heparán o de otros sistemas antitrombóticos naturales. También se han encontrado niveles aumentados de lipoproteína (a) en pacientes con SAF, pero su asociación con trombofilia no se ha documentado plenamente. En pacientes con AL y/o AAF no se han encontrado en proporción aumentada, mutaciones de los genes del factor V, de la protrombina ni de la reductasa del metilen-tetrahidrofolato. Desde 1991 y en más de 250

pacientes con LEG hemos estudiado el funcionamiento de algunos mecanismos antitrombóticos naturales como son los sistemas de la proteína C/proteína S/trombomodulina, trombina/antitrombina III, fibrinólisis/antifibrinólisis, etc. Casi en todos los sistemas antitrombóticos naturales que hemos estudiado encontramos alteraciones: Uno de cada 4 pacientes con LEG tuvo deficiencia adquirida de proteína C de coagulación y en algunos casos hemos encontrado que los anticuerpos anti-trombomodulina son los responsables de la deficiencia de la proteína C. En algunos pacientes se encontró también deficiencia de proteína S y de antitrombina III y en la mayoría identificamos deficiencia funcional grave de la actividad del activador tisular del plasminógeno (TPA), debida en muchos casos a incremento de la actividad de su inhibidor natural (PAI). Algunos pacientes con LEG tuvieron niveles elevados de lipoproteína (a). También hemos descrito la presencia de autoanticuerpos contra proteína C, proteína S, trombomodulina, TPA y PAI, en algunos casos asociados en la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Hemos investigado también la resistencia a la proteína C activada (RPCA) tanto en su genotipo como en su fenotipo, encontramos que la proporción de pacientes con LEG quienes tienen la mutación R506Q del gen del factor V no es mayor que en la población general, en tanto que el fenotipo de la RPCA sí es frecuente, hasta en 50% de los pacientes con LEG, y en ellos su presencia puede ser recurrente, con períodos de remisión y exacerbación del fenotipo de la RPCA. Parece que la identificación del fenotipo de la RPCA, casi siempre adquirido en pacientes con LEG, es una de las alteraciones que tienen mayor relación con la trombofilia de estos pacientes. Respecto a la mutación G20210A del gen de la protrombina, hemos encontrado que no es más frecuente en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido, y que la mutación C677T del gen de la reductasa del metilentetrahidrofolato, que ocurre hasta en el 78% de los mestizos mexicanos, no parece ser un factor de riesgo para trombosis en sujetos con LEG, con o sin anticuerpos antifosfolípidos. En resumen, hemos encontrado diversas alteraciones en los mecanismos antitrombóticos naturales en pacientes con LEG y/o anticuerpos antifosfolípido/cofactor; en algunos casos estas alteraciones se han encontrado asociadas con la trombofilia observada en estos pacientes, que parece ser multifactorial.

La descripción inicial de los AL señala su asociación con diátesis hemorrágica. Ahora se sabe que esto es frecuente; se pueden asociar algunos defectos hemostáticos a los AL o AAF, que a su vez pueden condicionar sangrado; las causas más frecuentes son hipoprotrombinemia, trombocitopenia, trombocitopatía, anomalidad del factor VIII/factor von Willebrand y uremia. Los

AL/AAF se asocian también con vasculopatía: se han descrito microinfartos trombóticos en livedo reticularis por ejemplo y, cuando las trombosis venosas ocurren en vasos de mayor calibre hay proliferación peculiar de las células de las capas íntima y media, con infiltración de células inflamatorias del vaso y vasculitis de pequeños vasos. Algunos autores han llamado a esto la "vasculopatía del SAF", que aparentemente es debida a la interacción de los AAF con fosfolípidos de las caras luminales de las células endoteliales.

Referencias

1. **Alarcón-Segovia D.** Pathogenetic potential of antiphospholipid antibodies. *Rheumatol* 1988;15:890-893.
2. **Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al.** Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68:353-365.
3. **Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-488.
4. **Alarcón-Segovia D, Cardiel M, Reyes E.** Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989;16:762-767.
5. **Alarcón-Segovia D.** Pathogenetic potential of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15:890-893.
6. **Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:1359-1361.
7. **Alarcón-Segovia D, Cabral AR.** Antiphospholipid antibodies-where do they come from? Where do they go? *J Rheumatol* 1994;21:982-989.
8. **Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A.** Inherited activated protein C resistance in a patient with familial antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1996;23: 2162-5.
9. **Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482.
10. **Anglés-Cano E, Sultan Y, Clauvel JP.** Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relation to endothelial cell damage. *J Lab Clin Med* 1979;94:313-323.
11. **Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al.** The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-374.
12. **Borrel M, Fontcuberta J, Muñiz E, et al.** Fibrinolytic activity and other coagulation proteins in patients with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1987; 58:393 (Abstract).
13. **Cabiedes J, Cabral AR, Alarcón-Segovia D.** Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus patients associate more strongly with anti-beta 2 glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995;49:109.
14. **Carreras LO, Vermeylen JG.** Lupus anticoagulant and thrombosis. Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982;48:38-40.
15. **Carreras LO, Defreyn G, Machin SL.** Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant. Detection of an immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;1:244-246
16. **Conley CL, Hartmann RC.** A hemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-627
17. **Deegan MJ.** Anti-phospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:390-391.
18. **Exner T, McRea J.** Studies on the relationship between antiphospholipid antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:17-21.
19. **Feinstein DI, Rapaport SI.** Acquired inhibitors of blood coagulation. In Spaet T, editors. *Progress in hemostasis and thrombosis*. Vol. 1. New York: Grunne & Stratton;1972. p. 775-92.
20. **Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda, Vriesman PJC, Barbui T, Zwaal RFA, Bevers EM.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-1547.
21. **Goodnight SH.** Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1994;1:354-361.
22. **Green D, Hougis C, Kazmier F, et al.** Report of the Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation: Studies of the Lupus Anticoagulant. *Thromb Haemost* 1983;49:144-150.
23. **Harris EN.** Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990;74:1-9.
24. **Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV.** Evaluation of the anticardiolipin antibody test: Report on an International Workshop, 4 April 1986. *Clin Exper Immunol* 1987;68:215-22.
25. **Key NS.** Toward an understanding of the pathophysiologic mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *J Lab Clin Med* 1995;125:16
26. **Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Colart DJ, Vázquez JJ, Pare C, Ingelmo M, Oliver S, Hughes GRV.** Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-1544.
27. **Love PE, Santoro SA.** Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-689.
28. **Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE.** Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990;76:101-107.
29. **Matsuda J, Gohchi K, Tsukamoto M, Gotoh M, Saitoh N, Kawasugi K.** Resistance to activated protein C in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. *Eur J Haematol* 1994;53:188.
30. **Matsuda J, Gotoh M, Gohchi K, Kawasugi K, Tsukamoto M, Saitoh N.** Resistance to activated protein C activity of an anti-B2-glycoprotein I antibody in the presence of B2-glycoprotein I. *Br J Haematol* 1995;90:204-206.
31. **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA.** Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4120-4124.
32. **Petraioula W, Bovill E, Hoak J.** The lupus anticoagulant does not inhibit the release of prostacyclin from human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1987;58:390 (Abstract).
33. **Pötzsch B, Kawamura H, Preissner KT, Schmidt M, Seelig C, Müller-Berghaus G.** Acquired protein C dysfunction but not decreased activity of thrombomodulin is a possible marker of thrombophilia in patients with lupus anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1995;125:56.

34. Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Presno-Bernal M et al. Protein C (PC) dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Relationship to antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1988;31:S67 (Abstract).
35. Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Anglés-Cano E, et al. Mecanismos de la trombofilia lúpica: Investigación de anticuerpos séricos contra el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). *Sangre* 1992; 37: 95-101.
36. Ruiz-Argüelles A, Vázquez-Prado J, Delezé M, et al. Presence of serum antibodies to coagulation protein C in patients with systemic lupus erythematosus is not associated with antigenic or functional protein C deficiencies. *Am J Hematol* 1993;44:58-59.
37. Ruiz-Argüelles A, Anglés-Cano E, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Delezé M, Alarcón-Segovia D, Gaussem P. Serum antibodies to distinct epitopes of the tissue-type plasminogen activator (t-PA) patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1995;49:109.
38. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Presno-Bernal M et al. Coagulation protein C deficiency in systemic lupus erythematosus and in primary antiphospholipid syndrome. *Blood* 1988;72:374^a (Abstract).
39. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Delezé M, Alarcón-Segovia D. Acquired protein C deficiency in a patient with primary anti-phospholipid syndrome. Relationship to reactivity of the anticardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumatol* 1989;16:381-383.
40. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E et al. Disturbances in the tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor (TPA/PAI) system in systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1991; 37: 9-13.
41. Ruiz-Argüelles GJ, Delezé M, Alarcón-Segovia D. Correctly diagnosing a newly characterized syndrome. *Am J Hematol* 1991;37:135
42. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D et al. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18: 552-558.
43. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D. Possible mechanisms on the relationship of antiphospholipid antibodies and deficiencies of the proteins C/S system. *Br J Haematol* 1991;77: 568-569.
44. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A. El síndrome antifosfolípido. En: López-Borrasca A, Arocha-Pinango CL, Campos-Guerra C, Parreira A, Pavlovsky S, Ruiz-Argüelles GJ, San Miguel JF, editores. *Encyclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca, España: Ediciones Universidad de Salamanca, 1992.p. III. 637-III. 645.
45. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Alarcón-Segovia D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective-tissue disease and its reversal by danazol. *Acta Haematol* 1993;89:206-208.
46. Ruiz-Argüelles A, Anglés-Cano E, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Delezé M, Alarcón-Segovia D, Gaussem P. Serum antibodies to distinct epitopes of the tissue-type plasminogen activator (t-PA) in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1995;49:109-114.
47. Ruiz-Argüelles GJ.: Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clin Mex* 1996; 48:223-229.
48. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A. Activated protein C resistance phenotype and genotype in primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:344-348.
49. Ruiz-Argüelles GJ. Contribuciones mexicanas al conocimiento de las alteraciones trombogénicas en el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido. *Rev Iberoam Hemost Tromb* 1997; 10:69-71.
50. Ruiz-Argüelles GJ, Guzmán-Ramos J, Flores-Flores J, Garay-Martínez J.: Refractory hiccough heralding transverse myelitis in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7:49-50.
51. Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia. En Ruiz-Argüelles GJ, editor. *Fundamentos de hematología*. Editorial Médica Panamericana, Ciudad de México 1998. p. 332-342.
52. Ruiz-Argüelles GJ. The activated protein C resistance phenotype of the antiphospholipid syndrome may follow a relapsing course. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:277-279.
53. Ruiz-Argüelles GJ, González-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in Mexico: a prospective study. *Am J Hematol* 1999;60:1-5.
54. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
55. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Delgado GJ, Alarcón-Segovia D. The G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in Mexican mestizo patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1999; 5:158-160.
56. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Estrada E, Ruiz-Delgado GJ, Alarcón-Segovia D.: Are there "attenuated" forms of the Evans syndrome? *Hematology* 2002 (In press).
57. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002, (In press).
58. Sánchez-Medal L, Lisker R. Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythematosus. *Brit J Haemat* 1959;284-289.
59. Triplett DA. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:182-192.
60. Tsakiris DA, Settas L, Makris PE, Marbet GA. Lupus anticoagulant-antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C-protein S-thrombomodulin. *J Rheumatol* 1990;17:785-789.
61. Vlachoyiannopoulos PG, Tsiakou E, Chalevelaski G et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and therapeutic aspects. *Lupus* 1994;3: 91-96.
62. Walker ID, Hickman GM, Stevenson C, McCall F. High prevalence of aPC resistance in the presence of antiphospholipids. *Br J Haematol* 1994 86(Suppl 1):2.

III. Fibrinólisis y cáncer

José González-Llaven*

La relación del cáncer con alteraciones de la hemostasia se conoce desde hace más de un siglo. La asociación con trombosis local o generalizada es muy evidente, al grado que es de las causas más frecuentes que contribuyen a la muerte de los pacientes con cáncer. La causa de esta relación es múltiple y compleja: la actividad del factor tisular de la célula neoplásica, de los monocitos y macrófagos activados es preponderante así como la agregación celular de las plaquetas y de las células tumorales, mediada por las proteínas de adhesión. A ello hay que agregar factores mecánicos como la compresión vascular, el reposo prolongado y los cambios en los inhibidores naturales de la coagulación. Diversas alteraciones de la hemostasia producen hipocoagulabilidad y sangrado. Las alteraciones en el sistema fibrinolítico asociadas a las neoplasias malignas se identificaron y caracterizaron en la leucemia aguda promielocítica y posteriormente en otras neoplasias. La disminución de los factores de la coagulación atribuída a la coagulación intravascular generalizada mostraba diferencias con los hallazgos habituales: leve disminución de factor VIII:c, en cambio existía descenso del factor VII:c y X:c con concentraciones normales del antígeno de AT-III, así como incrementos en el complejo plasmina/antiplasmina y disminución de alfa 2 antiplasmina. Estas alteraciones se acompañaron de otros marcadores moleculares de activación de la coagulación: fibrinopéptido A, complejos trombina/antitrombina. Con base en estos hallazgos los pacientes fueron tratados con anticoagulantes y antifibrinolíticos. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios demostraron eficacia para reducir las metástasis de las células tumorales en modelos experimentales.¹

El sistema fibrinolítico incide en la mortalidad por cáncer porque interviene en el proceso de invasión tumoral, y comprende el plasminógeno, plasmina, al activador tisular del plasminógeno (ATP), activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), su receptor (uPAR) y a los Inhibidores del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y tipo 2 (PAI-2).^{2,3}

Existen otros inhibidores que tienen eficacia variable para inhibir a diferentes proteasas (antitrombina III, alfa 2 antiplasmina, inhibidor del Clq, alfa 2 antitripsina, alfa 2 macroglobulina). Fisiológicamente la fibrinólisis puede llevarse al cabo en fase líquida, en el interior de los vasos, a través del ATP y junto con la plasminógeno y el

inhibidor natural de la plasmina (alfa 2 antiplasmina) tienen gran afinidad por la fibrina. Otras proteínas anti-proteasas tienen efecto secundario.

La fibrinólisis pericelular, extravascular, se inicia con la activación de los factores de contacto y la generación de calicreína que activa al uPA de cadena sencilla, para transformarse en uPA de cadena doble por fragmentación del enlace peptídico Lys-158 ó Ile-159, misma acción que puede hacer la plasmina. El uPA de cadena doble activa al plasminógeno por fragmentación del enlace peptídico Arg 560-Val 561 del Glu-1 plasminógeno o del Lys 77 plasminógeno para producir plasmina. Glu 1 ó Lys 77 respectivamente.^{4,5}

El uPA es formado en células y existen cuatro formas: pro uPA, uPA de alto peso molecular, uPA de bajo peso molecular y complejo de PAI 1 y 2 con uPA de alto peso molecular

La plasmina que se genera es responsable de la proteolisis extracelular, pero además interviene en la proliferación de la célula tumoral por medio de factores de crecimiento, y activación de las metaloproteínasas. El uPA y el uPAR tienen sobre-expresión en las células tumorales especialmente cáncer de mama, colon, próstata, pulmón, páncreas y cerebro.^{7,8,6} El uPA es una proteína de 55 ó 60 Kd enlazado a la membrana plasmática celular a través del glucosil-fosfatidílinositol (GPI), normalmente se encuentra en monocitos, fibroblastos, placenta.⁹ El estado que guardan los componentes del sistema fibrinolítico tienen valor pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida total en diferentes cánceres.¹⁰ También las proteínas fibrinolíticas sobre-expresadas en las células tumorales influyen en la angiogénesis, migración de macrófagos y la invasión de células tumorales. En células de cáncer de colon y mama se encuentra material con reacción antigénica cruzada con el plasminógeno que no se identifican en las células normales. El ATP es más aparente en la superficie de las células endoteliales de vasos sanguíneos asociados al tumor.⁶

⁷ La expresión en células correlaciona con tipos de lesiones metastásicas invasoras y el empleo de anticuerpos anti uPA abaten la capacidad invasora. Existen varias proteínas receptoras de componentes fibrinolíticos: la anexina II se expresa en la célula endotelial, capta plasminógeno y ATP, como en el cáncer de hígado y en la leucemia promielocítica, etc.¹¹

* Academia Nacional de Medicina.

La sobre-expresión del uPA reduce la sobre-vida global en el cáncer de mama, de colon, y gástrico. El ATP en cáncer de mama, y pancreático aumentan la respuesta clínica y en el de colon aumentan la supervivencia global y la libre de enfermedad. El uPAR aumentado en colon y el pulmón disminuyó la sobre-vida global. Y el PAI-1 aumentado disminuyó la sobre-vida libre de enfermedad y reduce la supervivencia global en el cáncer de mama, gástrico y ovárico.

Hay interés en conocer mejor la participación de los componentes del sistema fibrinolítico pericelular en el proceso de la invasión tumoral y de la metástasis. La célula neoplásica migrante debe moverse a través de la barrera de la matriz extracelular circundante. Este proceso se realiza por proteólisis de las proteínas que la constituyen como son: colágena, laminina, fibronectina y fibrinógeno.¹² La metástasis se lleva al cabo en varias fases que comprenden desprendimiento de la masa tumoral, disolución de las membranas basales sub-tumorales y matriz del tejido conectivo intestinal, movimiento a través de la linfa y vascular, de la membrana basal endotelial e implante en un lugar distante.

El uPAR le confiere a la célula neoplásica capacidad para ejercer la proteólisis focal de la matriz extracelular, ya que ahí se hace la conversión de pro uPA a uPA de cadena doble. El PAI-1 participa en la neutralización de los activadores del plasminógeno en las células tumorales, inhibición de la fragmentación de la matriz extracelular dependiente de plasmina y tiene un importante papel en la protección del estroma tumoral de la auto-fragmentación.^{13,14}

El grupo del Depto. de Hematología del Hospital de Especialidades y de Oncología del Centro Médico Nacional la Raza decidimos realizar un estudio para determinar las concentraciones de uPA, uPAR y complejo ATP-PAI-1 en el citosol tumoral y en el plasma de pacientes con cáncer de mama en estadios I y II de acuerdo al criterio TNM (tamaño del tumor, estado

nodular y extensión general). El período de la recolección de las muestras se realizó del 12-VIII-95 al 4-X-96, la cuantificación del uPA se hizo con un anticuerpo monoclonal contra el uPA humano utilizado como anticuerpo de captura. El uPar se determinó con un anticuerpo políclonal de conejo contra el uPAR humano como anticuerpo de captura. Para la determinación del complejo ATP-PAI-1 se utiliza una placa de plástico, recubierta con un anticuerpo monoclonal de ratón anti ATP humano, que al incubarse con las muestras, enlaza los complejos ATP/PAI-1 a la placa a través del determinante antigenico de ATP. En la siguiente tabla se resumen el número de muestras y los estudios realizados a tumores benignos y malignos. (Cuadro IV).

Los resultados de estos estudios son:

1. El uPA en citosol de las células tumorales malignas fue mayor que en las células tumorales benignas ($p < 0.05$)
 2. La concentración de uPA en plasma no tuvo diferencias significativas entre los tumores de mama benignos y malignos.
 3. El complejo ATP/PAI-1 resultó aumentado significativamente en el citosol de neoplasias malignas ($p = 0.05$).
 4. La determinación de UPAR en plasmas no se identificó, como era lo esperado ya que en un componente fibrinolítico adherido a la membrana celular y no se encontró una diferencia significativa entre tumores de la mama benignos y malignos.
 5. La correlación de los tres parámetros (uPA, UPAR y ATP/PAI-1) con las metástasis ganglionares positivas solamente resultó con diferencias significativas la concentración elevada del uPA. ($p=0.000000049$).
- Estos datos confirman hallazgos previos relacionados con el incremento de uPA en tumores malignos y su relación con la mayor invasividad del cáncer de mama. Como información original está el hallazgo del incremento

UPA	Malignos	Benignos	Malignos	Benignos
Complejo ATP-PAI-1 (ng/ml)	Plasma (ng/ml) n = 15 x = 0.56 r = 0.49-0.63 ng/ml P=	Plasma (ng/ml) n = 6 x = 0.52 r=0.35-0.009 ng/ml 0.5	Citosol (ng/mg) n=22 x=0.78 r-0.24 – 1-32 P =	Citosol (ng/mg) n = 16 x=0.036 r-0.006-0.066 0.02
UPAR ng/ml	n=22 x=1.06 r=0.89 – 1.23 P = 0.16	n=16 x=0.88	n=22 x=1.25 r=0.63-187 P =	n=16 x=0.51 r=0.25-077 0.05
	n=15 x=0. r=0.-0.0	N= 6 x=0 r=0.0-0.0	n= 15 x=2.58 r=0-1.24 1.25-3.9	n=7 x=1.2 r=0.1.24 P= 0.175

del complejo ATP-PAI-1 en citosol de las células de tumores malignos de la mama. Esto lo interpretamos como que el ATP activa también en la fase de fibrinólisis de la matriz extracelular y que reduce la capacidad inhibidora del inhibidor PAI-1 al interactuar con él para neutralizar el UPA.

Este estudio está al término de 5 años de seguimiento para conocer la influencia de estos hallazgos en la supervivencia total y en la libre de enfermedad.

Referencias

1. **González-Llaven J, García-Chavez J.** Neoplasias malignas y alteraciones de la coagulación. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Vol. III. Salamanca, España, Ediciones. Universidad de Salamanca; 1992. p. 537
2. **Dufy M, Reilly DO, Sullivan C, O'Higgins S, et al.** Urokinase plasminogen activator, a new independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:6827-6829.
3. **Hajjar KA.** Changing concepts in fibrinolysis. *Curr Opin Hematol* 1995; 2:345-50.
4. **Astrap T.** Fibrinolysis; past and present, a reflection of fifty years. *Thromb Hemos* 1991;17:161-174.
5. **Hajjar KA.** Cellular receptor in the regulation of plasmin generation. *Thromb Hemost* 1995;74:294-301.
6. **Del Vecchio S, Stopelli P, Carriero M, et al.** Human urokinase receptor concentration in malignant and benign breast tumor by *in vitro* quantitative autoradiography comparison with urokinase level. *Cancer Res* 1993;53:3198-3206.
7. **Janicke F, Schmitt M, Uilm K, et al.** Urokinase type plasminogen activator antigen and early relapse in breast cancer. *Lancet* 1989;2:1049.
8. **Foekens J, Schmitt M, Peters H, et al.** Prognostic value of urokinase type plasminogen activator in 671 primary breast cancer patients. *Cancer Res* 1992;52:6101-6110.
9. **Wiman B.** Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-7
10. **Clavel C, Chavanel G, Birembau P.** Detection of the plasmin system in human mammary pathology using inmunofluorescence.
11. **Monoll JS, Cesarman GM, Molaughlin MA, et al.** Annexin II potential role in the coagulopathy of promyelocytic leukemia. *J Invest Med* 1995;43:376 A.
12. **Aznavoorian S, Murphy A, Stetler-Stevenson W, et al.** Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993;71:1368-1378
13. **Takeuchi Y, Nakao A, Harada A, et al.** Expression of plasminogen activators and their inhibitors in human pancreatic carcinoma immunohistochemical . *AM J Gastroenterology* 1993;88:1928-1933.
14. **Landau B, Kwaan H, Verrusio E, Brem S.** Elevated levels of urokinase type plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor type-1 in malignant human brain tumors. *Cancer Res* 1994;54:1105-1108.

