

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **2**

Marzo-Abril
March-April **2003**

Artículo:

Actualizacion en hemostasia y trombosis

Derechos reservados, Copyright © 2003:
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*



Edigraphic.com

I. Bases de la hemostasia y trombosis

Carlos Martínez-Murillo*

La hemostasia es un mecanismo fisiológico para mantener en un estado líquido a la sangre. La coagulación de la sangre es mediada por componentes celulares y proteínas plasmáticas solubles. En respuesta al daño vascular, las plaquetas circulantes se adhieren, agregan y proveen de una superficie celular para la unión de complejos enzimáticos de la coagulación sanguínea.

El principal papel de las plaquetas es la prevención de la pérdida de sangre. Ellas circulan en el plasma en un estado inactivo a través de un complejo sistema vascular. Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares anucleadas. Fueron descubiertas por Bizzozero en 1882.¹ Zahn en 1875 observó que la hemorragia de un vaso sanguíneo dañado inicialmente fue bloqueada por un trombo blanco. Estos estudios mostraron que la fibrina estuvo asociada con estas células y concluyeron que las plaquetas proporcionan un factor necesario para la coagulación. Estudios posteriores demostraron que la generación de trombina disminuye en plasma pobre en plaquetas.² En respuesta al daño de la pared vascular, las alteraciones del flujo sanguíneo o estímulos químicos, las plaquetas manifiestan respuestas funcionales; adhesión, activación, secreción y agregación. Todas las respuestas funcionales ocurren por una serie de señales coordinadas que convierten el estímulo extracelular en mensajes químicos intracelulares a través de la activación de los receptores específicos de membrana.³

Inmediatamente después del daño de la pared vascular las plaquetas se adhieren al subendotelio expuesto. Esta adhesión de plaquetas es mediada a través de una superfamilia de integrinas de la membrana, usualmente agrupadas dentro de los siguientes complejos de glucoproteínas (Gp): el receptor de colágeno el complejo Gplα-IIa (VLA-2)($\alpha_2\beta_1$); el receptor de fibronectina el complejo Gplc-IIa ($\alpha_5\beta_1$)(VLA5); el receptor de laminina el complejo Gplc'-IIa ($\alpha_6\beta_1$)(VLA6); el receptor del factor de von Willebrand (FvW) el complejo Gplb-V-IX y el receptor de la vitronectina ($\alpha_v\beta_3$).⁴

Posterior a la adhesión plaquetaria o en respuesta a los agonistas de la agregación plaquetaria que son liberadas en el sitio del daño, la plaqueta es activada por segundos mensajeros y se produce la agregación plaquetaria. Los

principales agonistas son el ADP, la epinefrina, la trombina. Como respuesta el complejo Gplb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) está involucrado en la extensión de las plaquetas por unión al FvW circulante y al fibrinógeno, permitiendo la interacción plaqueta-plaqueta. A través de este proceso, la formación de agregados de plaquetas facilita la formación del coágulo.^{3,4}

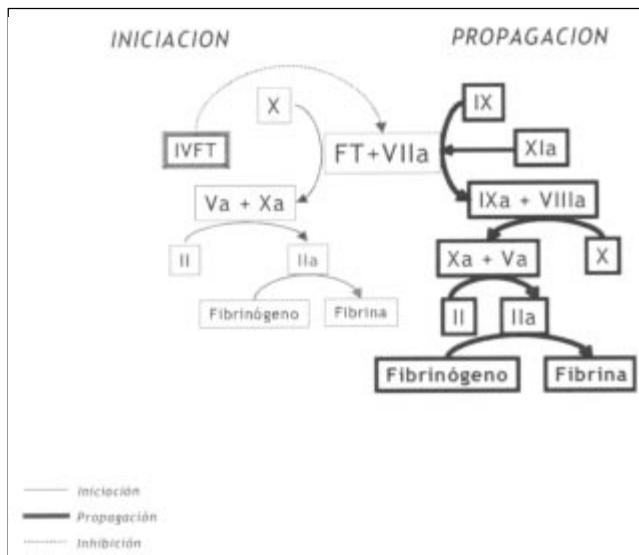


Figura. 1 Mecanismo de la coagulación. Cuando se rompe un vaso sanguíneo, la coagulación inicia con la liberación del Factor Tisular (FT) que forma el complejo FT/FVIIa. Se activan dos factores de la coagulación: factor X y IX. El FX forma complejo con el Factor V y activan a la protrombina para formar trombina (IIa). La producción de trombina es frenada por la liberación del Inhibidor de la Vía del factor Tisular (IVFT), por lo que resulta necesario una vía alterna de la hemostasia para producir cantidades suficientes de trombina. Esta enzima se encarga de la formación del coágulo de fibrina. Para la producción de grandes cantidades de trombina, se requiere la participación del Factor VIII y Factor IX. El Factor IX es activado por el complejo FT/FVIIa y por el factor XIa que a su vez fue activado por trombina. La fase de iniciación produce cantidades pequeñas de trombina por la presencia del IVFT y la fase de propagación o amplificación en donde participan el factor XI, VIII y IX producen cantidades altas de trombina.

* Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

La coagulación es iniciada cuando después del daño vascular, la célula endotelial o fibroblasto, o monocito exponen al factor tisular (FT) un cofactor que se une al Factor VII, formando el complejo FT/VIIa que es capaz de activar al factor X y IX de la coagulación, el factor X activado por este complejo es capaz de activarse en complejo con el factor V a la protrombina y formar trombina (IIa).^{5,6} El factor IX activado por el FT/VIIa activa cantidades adicionales de factor X, en una reacción que es acelerada por un cofactor, el factor VIII. Una vez activado, el factor X convierte protrombina a trombina en una reacción que es acelerada de igual manera por un cofactor, el factor V. En el paso final de la coagulación, la trombina rompe al fibrinógeno para generar monómeros de fibrina, los cuales se polimerizan unos con otros para formar químicamente un coágulo estable. Esta reacción más tarde incluye la activación de factor XIII y esto subsecuentemente se liga covalentemente a los monómeros de fibrina.^{6,7} La trombina también activa a su vez a los cofactores VIII y V, regulando los niveles de enzimas activas en el mecanismo de coagulación.

En adición, la trombina es la enzima central de la hemostasia, con acciones muy importantes en coagulación, en la fibrinólisis, en la activación plaquetaria y en la biología de la célula vascular (Figura 2). La actividad más importante de la trombina es sin duda en la hemostasia, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina, esencial para activar a los cofactores V y VIII y activar el factor XIII. Con la iniciación de la coagulación, la trombina activa a las plaquetas, estimula la expresión de receptores celulares en las plaquetas, así mismo, la liberación y agregación plaquetaria.⁸ La trombina a su vez regula la coagulación por su unión con la trombomodulina, transformando a la trombina en un anticoagulante⁹ y en un antifibrinolítico,¹⁰ mecanismos que serán discutidos más adelante. Por otro lado, la trombina sirve como mitógeno para las células endoteliales, las células del músculo liso y fibroblastos, estimula la síntesis y secreción de proteínas vasoactivas y hemostáticas de la célula endotelial, provoca la actividad quimiotáctica, incrementa la permeabilidad vascular y promueve la adhesión de neutrófilos a la célula endotelial.¹¹ La trombina, también contribuye a la estimulación de la angiogénesis y en ateroesclerosis.

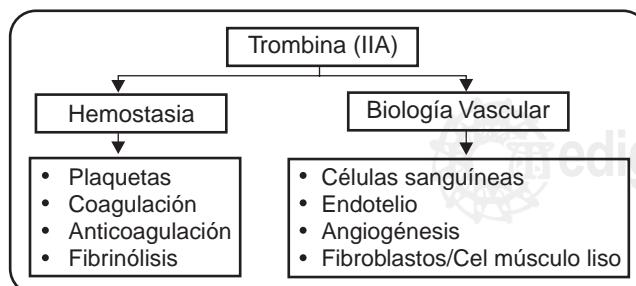


Figura 2. Actividades biológicas de la Trombina

El sistema de coagulación tiene la capacidad de regular el nivel de enzimas de la coagulación, en condiciones normales no permite la diseminación del proceso de coagulación sanguínea a través del sistema vascular. La naturaleza explosiva de este proceso de coagulación es controlado por un mecanismo de anticoagulantes naturales. El mantenimiento de un adecuado flujo sanguíneo y la regulación de la actividad de la superficie celular limita la acumulación local de factores de coagulación activados y complejos. La antitrombina III (ATIII) es una proteína plasmática que inhibe la actividad de las proteasas de serina.¹² En presencia del heparan sulfato endógeno, la velocidad de inactivación está incrementada, mientras que en presencia de trombomodulina (TM) unida y expresada por la célula endotelial, la trombina se une y activa a la proteína C, la cual a su vez inactiva a los cofactores V y VIII.⁹ Al igual que otras reacciones en hemostasia, es acelerada por un cofactor, en este caso la proteína S. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) es una lipoproteína asociada a proteínas del plasma que forman un complejo cuaternario con el factor tisular y los factores activados VII y X, por lo tanto, inhiben la fase de iniciación de la hemostasia, lo que limita la producción de trombina, de esta manera es muy importante la fase de amplificación integrada por el complejo IXa/VIIa y formar cantidades suficientes de trombina.⁶

Una serie de reacciones enzimáticas generan plasmina, una proteasa de serina que actúa sobre la fibrina para disolver el coágulo y regular el nivel de la fibrina generada, lo cual determina la presencia y extensión de las lesiones trombóticas.

Así mismo, el endotelio vascular mantiene la homeostasis vascular. La célula endotelial produce sustancias antitrombóticas, anti-inflamatorias, anti-aterogénicas, anticoagulantes y fibrinolíticas, así como, sustancias protrombóticas, pro-inflamatorias, pro-coagulantes y trombóticas, por lo tanto, en condiciones normales la célula endotelial predominantemente es anticoagulante. La disfunción endotelial es definida como la pérdida de una o más de estas funciones con el resultado de descompensación vascular.

Los estados hipercoagulables congénitos y adquiridos los cuales se presentan cuando hay una pérdida en el balance entre las actividades anticoagulantes y protrombóticas del plasma, en el cual las actividades protrombóticas predominan. La tríada de Virchow inicialmente define los mecanismos que provocan el fenómeno de trombosis, una disminución en el flujo sanguíneo, daño en la pared vascular y un daño en el balance sistémico de los factores procoagulantes y anticoagulantes. De acuerdo a este esquema, uno podría predecir que la pérdida de un anticoagulante circulante puede causar una transformación en el balance

Cuadro I. Clasificación de los estados trombofílicos primarios

Grupo 1. Deficiencia de los inhibidores de coagulación	Grupo 2. Incremento en los niveles o función de los factores de coagulación
<ul style="list-style-type: none"> o Disminución de la Proteína C o Disminución de la Proteína S o Disminución de la AT-III 	<ul style="list-style-type: none"> o RPCA/Factor V Leiden o Mutación de la secuencia regulatoria de la protrombina o Incremento de los factores VIII, IX y XI o Incremento de la Lipoproteína a (Lpa) o Disfibrinogenemia o Otros: Hiperhomocistinemia, deficiencia de plasminógeno, incremento del TAFI

hemostático y promover una diátesis trombótica difusa. Sin embargo, esta predicción no siempre es verdadera. En realidad, las alteraciones sistémicas en el mecanismo de hemostasia típicamente producen lesiones trombóticas locales en segmentos pequeños del árbol vascular. Las bases fisiopatológicas para esta observación no son entendidas con precisión, pero las lesiones focales son responsables para sumar los defectos en la pared vascular o en el flujo sanguíneo, además de otros factores de riesgo.¹³

La trombosis puede ser definida como la tendencia para desarrollar coágulos en venas o arterias. La trombosis arterial y venosa son ejemplos de una enfermedad compleja, en los cuales múltiples vías biológicas contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad (ejpresión sanguínea, flujo sanguíneo, coagulación, inflamación, aterogénesis, etc.).

Recientemente, fue propuesta una clasificación de los estados trombofílicos hereditarios, en donde se proponen dos grupos; el grupo 1 constituido por la deficiencia de los inhibidores de la coagulación y el grupo 2 se agrupan a los pacientes con incremento en los niveles o función de los factores de coagulación (Cuadro I).

Referencias

1. **Gaetano G.** Historical review of the role of platelets in hemostasis and thrombosis. *Haematologica* 2001;86:349-356.
2. **Buckwalter JA, Blythe WB, Brinkhous KM.** Effect of blood platelets on prothrombin utilization of dog and human plasmas. *Am J Physiol* 1949;159:322-331.
3. **Martínez-Murillo C.** Fisiología de la Hemostasia Primaria En: Manual de Hemostasia y Trombosis. 1996.
4. **Rozman P.** Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transplant Immunol* 2002;10:165-181.
5. **Nemerson Y, Giesen PL.** Some thoughts about localization and expression of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1988;1:S45-S47.
6. **Quintana GS, Martínez-Murillo C, Ambriz FR.** Fisiología de la Coagulación, En: Hemofilia, Martínez-Murillo, Quintana GS, Ambriz FR y Kasper C.. Editorial Prado 2001:19-42.
7. **Lorand L.** Szol Sherry lecture in thrombosis: research on clot stabilization provides clues for improving thrombolytic therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2-9.
8. **Davey M, Luscher E.** Actions of thrombin and other coagulant and other coagulant and proteolytic enzymes on blood platelets. *Nature* 1967;216:857-858.
9. **Esmon C.** The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989;264:4743-4746.
10. **Bajzar L, Manual R, Nesheim ME.** Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995;270:14477-14484.
11. **Coughlin S.** How thrombin "talks" to cells. Molecular mechanisms and roles in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:514-518.
12. **Rosenberg RD, Rosenberg JS.** Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984;74:1-6.
13. **Rosenberg RD.** Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states: Clinical utility of activation peptide assays in predicting thrombotic events in different clinical populations. *Thromb Haemost* 2001;86:41-50.
14. **Crowther and Kelton.** *Ann Intern Med* 2003;138:128.

II. Fisiología y regulación de las proteasas de la pared vascular

Sandra Quintana González*

En la pared vascular, las células endoteliales fueron consideradas para ser sólo una barrera física e inerte para separar la sangre del intersticio, sin embargo, la célula endotelial (CE) juega un papel metabólico en la regulación de la hemostasia, inflamación, vasorregulación, angiogénesis y crecimiento vascular. La superficie de la célula endotelial (CE) en un adulto humano está compuesta de aproximadamente 1×10^{13} células, pesa aproximadamente 1 kg y tiene una superficie de aproximadamente 1 a 7 m^2 .

La CE genera una superficie antitrombótica activa que facilita el tránsito de plasma y constituyentes celulares a través de la vasculatura. Alteraciones, que pueden ocurrir por inflamación o flujo sanguíneo altamente hidrodinámicas, rompen estas actividades e inducen a la CE para crear un microambiente protrombótico y antifibrinolítico. El flujo sanguíneo también es regulado, en parte, por la secreción y captación de sustancias vasoactivas por el endotelio vascular, que actúa de una forma paracrina que produce constricción o dilatación específica en el lecho vascular en respuesta a estímulos como las endotoxinas.

Estudios detallados de la función endotelial primeramente fue factible con el desarrollo en los años 1970's de técnicas de cultivo de las CE *in vitro*. El origen del endotelio vascular y el tejido hematopoyético se desarrollan conjuntamente, se inician después de la

implantación con la formación de islas sanguíneas dentro del saco vitelino (Figura 1), con dos tipos celulares; los angioblastos que forman la capa externa de la CE y, las Células progenitoras hematopoyéticas (CPHs), las cuales desarrollan las primeras células sanguíneas¹ (Figura 1).

Vasorregulación

El endotelio no solamente provee una barrera estructural entre la circulación y el tejido subyacente, la CE también secreta mediadores que influyen en la hemodinámica vascular en estado fisiológico. La CE contribuye a la regulación de la presión sanguínea y el flujo sanguíneo por liberar vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂) y vasoconstrictores; la endotelina (ET) y el factor de activación de plaquetas (PAF). Estas sustancias no son almacenadas intracelularmente. Los efectos biológicos de estas sustancias vasoactivas son reguladas por la localización de receptores específicos sobre las células vasculares. El NO es secretado por la CE pero su producción es modulada por un número de estímulos exógenos químicos y físicos, en cambio la PGI₂, ET y PAF son sintetizados en respuesta a los cambios externos del microambiente (Figura 2).

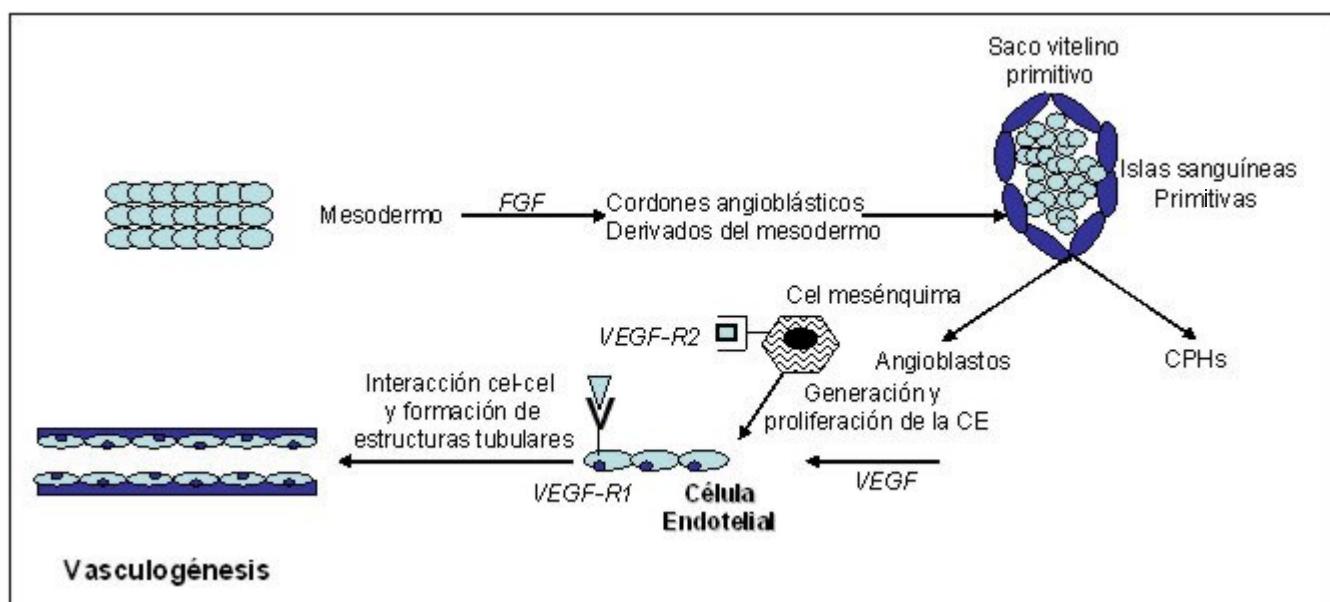


Figura 1. Vasculogénesis.

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

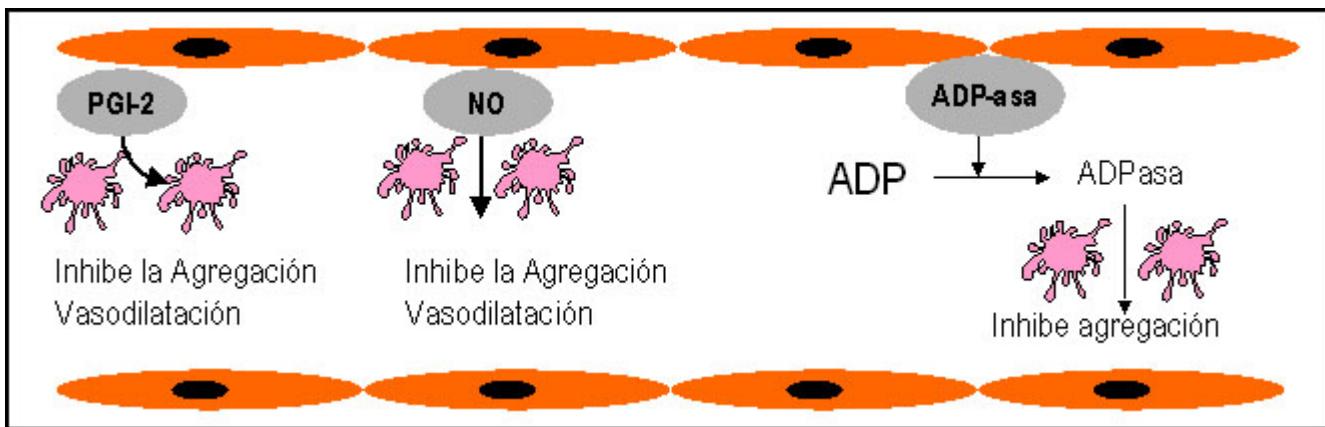


Figura 2. Vasoconstricción y participación del endotelio vascular en la hemostasia primaria.

NO

La CE elabora NO, un heterodímero radical libre producto de la oxidación de la L-arginina por NO sintetasa.² Los agonistas que provocan la liberación del NO son: trombina, adenosina 5'-difosfato, bradicinina, sustancia P, agonistas muscarínicos y shear stress. El NO produce vasodilatación a través de relajar las células del músculo liso vascular. El NO entre otras funciones produce inhibición de la adhesión, activación, secreción y agregación 'plaquetaria', así mismo promueve la desagregación de las plaquetas, todo esto a través de un mecanismo dependiente del GMP cíclico. La PGI₂ no afecta la adhesión de las plaquetas y actúa sinérgicamente con el NO para inhibir otros pasos en la activación de la plaqueta. El NO también inhibe la expresión de la P-selectina sobre las plaquetas, suprime el cambio conformacional en la glucoproteína $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) necesaria para la unión del fibrinógeno. El mecanismo por el cual el NO promueve la desagregación de las plaquetas es de manera indirecta al dañar la actividad del fosfoinositol 3-cinasa, la cual apoya el cambio conformacional en la glucoproteína $\alpha_{IIb}\beta_3$.²

ET. La CE sintetiza endotelina (ET) el más potente vasoconstrictor identificado hasta el momento³. La ET se une a la proteína G que junto con el receptor de la ET en las células del músculo liso, se produce un aumento del Calcio intracelular y se produce un incremento del tono vascular. La ET potencia la acción de las catecolaminas.

PGI₂ y PAF. La PGI₂ y PAF son moléculas intercelulares sintetizadas por la estimulación de la CE, ambos son lípidos: la PGI₂ es un eicosanoide y el PAF es un fosfolípido. Ambos tienen vidas relativamente cortas. El PAF se expresa sobre la superficie del endotelio, permanece asociado a la célula aún en presencia de concentraciones fisiológicas de albúmina u otras moléculas y se une y activa a su receptor sobre los leucocitos. El PAF actúa con la P-selectina para promover la adhesión de leucocitos. La PGI₂ retarda la agregación y depósito de

las plaquetas. En choque y otros estados patológicos, el PAF actúa con otros mediadores incluyendo los leucotrienos y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).⁴

Papel del endotelio vascular en la coagulación

Una función fisiológica muy importante del endotelio es facilitar el flujo sanguíneo por poseer una superficie antitrombótica que inhibe la adhesión de las plaquetas y la coagulación. Sin embargo, cuando el endotelio es perturbado por fuerzas físicas o por factores químicos específicos, la célula cambia su programación bioquímica lo que produce una transformación con funciones protrombóticas. Un equilibrio dinámico existe entre estos dos estados protrombótico y anticoagulante (Cuadro 1).^{2,5}

Mecanismo anticoagulante

El control de la generación de trombina es un paso clave en el balance entre la actividad antitrombótica natural y las actividades procoagulantes del endotelio.⁶ La trombina, una proteasa de serina, la cual tiene múltiples funciones en hemostasia; activación de plaquetas, cofactores de coagulación y enzimas. La trombina también estimula las vías procoagulantes sobre la misma CE (Figura 3). La matriz que rodea al endotelio contiene sulfato de heparán y glucosaminoglucanos (GAGs) que promueven la actividad de la antitrombina III (AT-III)⁷, el subendotelio contiene dermatán sulfato, el cual promueve la actividad antitrombina del cofactor II de la heparina. La CE también previene la formación de la trombina a través de la expresión del inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), el cual se une al factor Xa dentro del complejo FT/VIIa/Xa⁸. El IVFT es liberado del almacenamiento de la CE por la heparina. El IVFT y la AT-III ambos contribuyen a la hemostasia fisiológica y pueden disminuir en casos de estados trombóticos adquiridos.

Cuadro I. Mecanismos antitrombótico y protrombótico del endotelio vascular

	Antitrombótico	Protrombótico
Sitios de unión de las proteínas de la coagulación	Glicosaminoglucanos/ATIII	Sitios de unión para: fibrina, Factor IX, IXa, X, Xa, XII, precalcireína
Receptor proteína C/Pca Plaquetas	IVFT Trombomodulina (TM)	Factor tisular (FT) Receptor de la trombina
Factores Fibrinolíticos	PGI ₂ NO ADP _{asa} Producción de t-PA Expresión de u-PA u-PAR Sitios de unión de plasminógeno Anexina II	FvW PAF Fibrinógeno, FV, FXI PAI-1, PAI-2 PAI-3 (inhibidor de la PC) Activación TAFI
Factores Vasomotores	NO PGI ₂	TxA ₂ Endotelina-1

El endotelio también expresa la trombomodulina (TM) que es un receptor de la trombina para activar a la proteína C, una proteína anticoagulante, que inhibe la función de los cofactores Va y VIIIa (Figura 3).^{9,10} La actividad de la PCa es aumentada por la proteína S (PS), la cual funciona como cofactor. La CE también expresa receptores para la PCa que regulan la actividad de esta vía. La unión de la trombina a la TM también amortigua la capacidad para activar las plaquetas, factor V, XIII y fibrinógeno y promueve la actividad fibrinolítica de la CE. La TM también inhibe la actividad protrombinasa indirectamente por unirse al factor Xa. La trombina unida a la TM es rápidamente endocitada y degradada. Varias citocinas inflamatorias disminuyen la regulación de la TM y aceleran la internalización de la TM y al mismo tiempo promueven la expresión del FT². Concentraciones plasmáticas elevadas de TM se han encontrado en varias patologías asociadas con daño de la CE.

Mecanismo procoagulante

La transformación de la CE de tener propiedades anticoagulantes a una superficie procoagulante es la inducción del factor tisular (FT). El FT se une al factor VIIa y el complejo FT/VIIa activa al factor X y IX. La síntesis de FT es inducida *in vitro* por agonistas incluyendo, trombina, endotoxina, diversas citocinas, shear, hipoxia, lipoproteínas oxidadas, etc. La actividad procoagulante es acelerada por la exposición de fosfolípidos aniónicos que pueden ocurrir como una consecuencia de apoptosis. El FT se encuentra en las CE en cultivo. La expresión del FT es inducida rápidamente después del daño vascular y el FT es encontrado asociado con la CE dentro de la placa aterosclerótica y dentro de los vasos derivados de una célula tumoral. El FT puede contribuir también en la regulación de la angiogénesis y metástasis tumoral a través de mecanismos independientes de la coagulación.

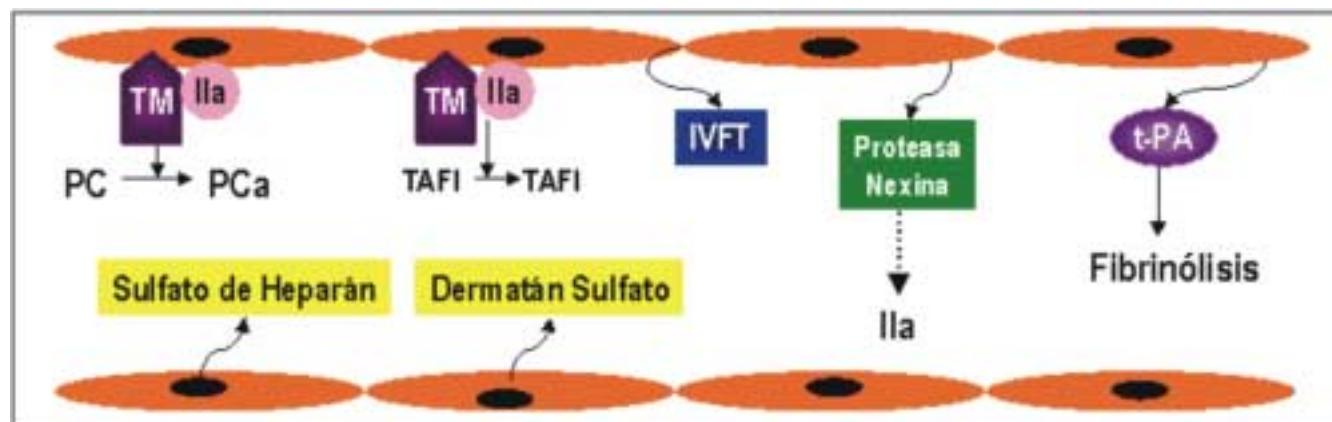


Figura 3. Mecanismo anticoagulante y profibrinolítico del endotelio vascular. TM= trombomodulina, IIa= Trombina, PC= proteína C, PCa= proteína C activada, TAFI= Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, IVFT= Inhibidor de la vía del Factor Tisular

El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) es el principal promotor de la angiogénesis, activa a la CE para transformarse en superficie protrombótica. La estimulación del VEGF sobre la CE incrementando la expresión de FT y generación de trombina, así mismo, causar adhesión y activación plaquetaria.¹¹

Cuando la CE expresa el FT son expuestos al plasma, la actividad protrombinasa es generada y la fibrina se forma sobre la superficie de las células. Esto implica que la célula endotelial expresa sitios de unión para los factores IX, IXa, X y Xa; trombina y fibrina. Recientemente, se mostró que el factor IX se une a la colágena tipo IV en la matriz de la CE. La CE también expresa receptores para los factores de contacto, sin embargo, su papel en la hemostasia es incierto.

El sitio de unión mejor caracterizado para las proteasas de la coagulación es el sitio de unión sobre la CE del receptor de la trombina, también conocido como Receptor Activado de la Proteasa-1 (PAR-1)². El receptor de la trombina es una proteína que se une con alta afinidad a la proteína-G, que es activada cuando un fragmento derivado de la región amino terminal de la proteína se forma como resultado de la ruptura por la trombina, uniéndose al resto del fragmento del receptor asociado con la célula. La unión de la trombina provoca cambios en la expresión de moléculas protrombóticas y antitrombóticas sobre la CE, incluyendo; FT, PAI-1, NO, PAF, ET y PGI₂.¹² La trombina también actúa como mitogénico para la CE, fibroblastos y células del músculo liso y es quimiotáctico para monocitos.¹³

Existen otros dos receptores activados de las proteasas con unión a la proteína G, el PAR-2 y el PAR-3¹⁴. El PAR-1 y PAR-2 se encuentran en las células endoteliales humanas, mientras que el PAR-1, pero no el PAR-2 está expresado sobre las plaquetas humanas. El PAR-3 está expresado en la médula ósea del humano y en los megacariocitos del ratón, pero su expresión sobre la CE aún no se ha establecido.

La CE también expresa varios receptores para la fibrina y productos de degradación de la fibrina, incluyendo una glucoproteína de 130 Kd, una transglutamidasa tisular y la $\alpha_v\beta_3$. La unión de la fibrina a la CE promueve la adhesión, diseminación, proliferación y migración, retracción celular, adhesión de leucocitos, e inhibición de la síntesis de PGI₂. La CE en cultivo también expresa glucoproteína Ib (Gplb), el cual une al FvW con multímeros de gran tamaño, liberado por los cuerpos de Weibel-Palade de la CE. La expresión de la Gplba por la CE aumenta en presencia de TNF- α , en este caso la glucoproteína participa en la unión fisiológica o patológica del FvW. La integrina $\alpha_v\beta_3$ también une al FvW en la CE.¹⁵ La disminución de la expresión de la $\alpha_v\beta_3$ incrementa la expresión de la Gplba sugiere que la CE puede afectar la disponibilidad de los receptores de adhesión.

Célula endotelial y fibrinólisis

La superficie de la CE es profibrinolítico y por lo tanto, ayuda a mantener la sangre en estado líquido. La contribución de la CE en fibrinólisis varía con su estado metabólico (ej. en reposo o activado), su derivación vascular y la concentración de otras moléculas hemostáticamente activas en el plasma local.

Activadores del Plasminógeno

La producción del activador del plasminógeno tisular (t-PA) es producido por todas las CE y es regulado por una variedad de estímulos externos.

El activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA) no es producido por las CE en reposo. Más bien, es expresado por la CE involucrada en la reparación de heridas o angiogénesis, lo que genera la hipótesis de que la u-PA participa en la migración celular y en la remodelación de tejidos. La u-PA es importante para mantener el equilibrio vascular, los ratones con deficiencia de u-PA induce trombosis en respuesta a lipopolisacáridos (LPS).

Receptores de los activadores del Plasminógeno

Los receptores del t-PA en la CE promueven la actividad fibrinolítica y estimulan la proliferación celular. Recientemente, el sitio de unión del t-PA a la CE se ha identificado como la annexina II, la cual es expresado sobre la CE y se une al t-PA de una manera específica y saturable *in vitro*, *in vivo* aún no se ha demostrado.

El receptor de u-PA (u-PAR) es expresado por la CE, el u-PAR es una proteína de tres dominios ligado a las superficies celulares por medio del anclaje con el glicerofosfatidil inositol. El u-PA de una sola cadena se une a las células vía u-PAR incrementando la eficiencia del activador del plasminógeno y relativamente, es protegido de la inhibición por PAI-1 y PAI-2. El u-PAR puede ser expresado primariamente sobre la superficie de CE migrantes que participan en la angiogénesis, más que en las CE inactivas de vasos normales.

El plasminógeno se une a la CE *in vitro*. La plasmina asociada a células puede ser relativamente protegida por la inhibición del inhibidor de la α_2 -antiplasmina. La lipoproteína-a (Lpa) compite por la unión del plasminógeno en la CE, la cual contribuye a los efectos protrombóticos de esta lipoproteína.

Inhibidores de los Activadores del Plasminógeno (PAIs)

La CE en cultivo produce abundante PAI-1 que está asociado primariamente con su matriz extracelular, produciendo la estabilización de esta actividad. La síntesis

sis de PAI-1 es estimulado por numerosos agentes, incluyendo trombina, endotoxina, citocinas, LpA y LDL oxidada, entre otros. En experimentos con animales, se ha observado que el hígado es la fuente principal de PAI-1 y la CE inactiva expresa poco o nada de este inhibidor. Sin embargo, después de un estímulo inflamatorio, la CE expresa PAI-1. El PAI-2 es encontrado en el plasma solamente durante el embarazo. El PAI-3 también conocido con el nombre de inhibidor de la proteína C, tiene menor afinidad para u-PA y t-PA más que el PAI-1, pero está presente en plasma en mayores concentraciones. La producción del PAI-3 por la CE no ha sido reportado, pero el antígeno del PAI-3 puede unirse a heparán sulfato sobre la superficie de la CE, incrementando su actividad.

Trombomodulina (TM)

La unión de la trombina a la TM acelera su capacidad para activar una proteína conocida con el nombre de Inhibidor de la Fibrinólisis activado por Trombina (TAFI). El TAFI es una molécula semejante a una procarboxipeptidasa-B, que cuando se activa, rompe los residuos carboxiterminal dentro de la fibrina y otras proteínas. Esto resulta en la pérdida del plasminógeno/plasmina y los sitios de unión del t-PA sobre la fibrina lo que genera que la fibrinólisis se retarde. Por lo tanto, a través de la expresión regulada de la TM, la CE sirve como un potente template para disminuir la fibrinólisis intravascular.

Aunque existe un balance entre la actividad profibrinolítica y antifibrinolítica del endotelio, la CE expresa más actividad antifibrinolítica más que profibrinolítica.

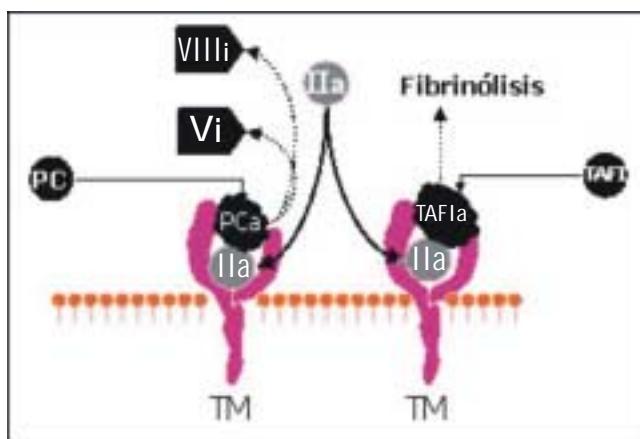


Figura 4. Efecto de la expresión de trombomodulina sobre la superficie de la célula endotelial. La trombina se une a la TM y en presencia de PC, se genera la PCa (PC activada) e inhibe a los cofactores V y VIII de la coagulación, y en presencia del TAFI, éste se activa e inhibe a la fibrinólisis.

Interacción entre la célula endotelial con las células sanguíneas

La CE también expresa moléculas de superficie celular que controlan el tráfico de las células sanguíneas. Bajo fuerzas de shear stress, las plaquetas y los leucocitos interactúan con la superficie de los vasos a través de un proceso que incluye: la adhesión, activación de las células que se adhieren, desarrollo de fuerza con lo que condiciona a una adhesión resistente al flujo sanguíneo; y diseminación, emigración y otras secuelas.

Las plaquetas circulantes normalmente no interactúan con la superficie de la CE, en parte debido a la liberación de la PGI₂, la liberación del NO y la expresión de una Ecto-ADPasa (CD39). Durante la hemorragia, las plaquetas se adhieren firmemente a los componentes del subendotelio expuesto, donde ellas son rápidamente activadas. Las plaquetas circulantes interactúan, se adhieren, se agregan, producen un coágulo hemostático que promueve la formación de fibrina y desarrollan un coágulo estable de fibrina.

En el caso del flujo sanguíneo arterial, las plaquetas no activadas se adhieren inicialmente al subendotelio a través de la interacción de la Gp plaquetaria IbIX-V con FvW. El sitio de unión al FvW se localiza en la GpIB α , esta Gp se une débilmente al FvW plasmática, mientras que se une firmemente al FvW inmovilizado en la CE en condiciones de alto flujo sanguíneo. En condiciones de bajo flujo sanguíneo como ocurre en las venas, las plaquetas no activadas usan la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ para adherirse e inmediatamente atrapar al fibrinógeno.

A diferencia de las plaquetas, las cuales se adhieren al subendotelio de arterias bajo condiciones de alto flujo, los leucocitos usualmente se adhieren a la CE, donde las fuerzas del flujo sanguíneo son bajas, en las vénulas post-capilares.

En sitios de hemorragia, los leucocitos participan en conjunto con las plaquetas adherentes. Los monocitos se agregan y aumentan la generación de fibrina, probablemente por elaborar FT.

Referencias

1. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. Endothelial cell in Physiology and in Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 1998;91:3527.
2. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898.
3. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1996;333:356.
4. Chen X-S, Sheller JR, Johnson EN, Funk CD. Role of leukotrienes revealed by targeted disruption of the 5-lipoxygenase gene. *Nature* 1992;372:179.

5. **Bombeli T, Meller M, Hauberli A.** Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408.
6. **Rosenberg RD, Rosenberg JS.** Natural anticoagulant mechanisms. *Nature* 1984;74:1.
7. **Marcum JA, Rosenberg RD.** Anticoagulantly active heparin-like molecule from vascular tissue. *Biochemistry* 1984;23:1730.
8. **Broze GJ Jr.** Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74:90.
9. **Esmo CT, Fukudome K.** Cellular regulation of the protein C pathway. *Semin Cell Biol* 1995;6:259.
10. **Fukudome K, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa D-J, He X, Rezai AR, Esmo CT.** The endothelial cell protein C receptor. Cell surface expression and direct ligand binding by the soluble receptor. *J Biol Chem* 1996;271:17491.
11. **Zucker S, Mirza H, Conner CE.** Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase-A activation and Cell proliferation. *Int J Cancer* 1998;75:780.
12. **Kanthou C, Benzakour O.** Cellular effects of thrombin and their signaling pathways. *Cell Pharmacol* 1995;2:293.
13. **Garcia JGN, Pavalko FM, Patterson CE.** Vascular endothelial cell activation and permeability responses to thrombin. *Blood Coag Fibrinol* 1995;6:609.
14. **Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D, Kahn ML, Zheng YW, Timmons C, Tram T, Coughlin SR.** Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. 1997;386:502.
15. **Wagner DD, Bonfanti R.** von Willebrand factor and the endothelium. *Mayo Clin Proc* 1991;66:62.

III. Actualización en púrpura trombocitopénica trombótica

Carlos Martínez-Murillo*

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una rara enfermedad multisistémica caracterizada por púrpura seca o húmeda, alteraciones neurológicas, fiebre, alteraciones renales y/o hepáticas. Su presentación es aguda, grave y de difícil diagnóstico. La sobrevida del paciente depende en gran medida de un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno mediante recambios plasmáticos y la administración de una enzima específica la ADAMS-13.

La PTT fue descrita por primera vez por Moschcowitz¹ en 1924, en una joven de 16 años que falleció tras presentar un cuadro clínico caracterizado por fiebre, malestar general, anemia hemolítica con leucocitosis, palidez cutáneo-mucosa y hemorragia digestiva, seguida en pocos días de hemiparesia izquierda y coma profundo. La descripción de la oclusión hialina de los pequeños vasos es realizada por Baehr, Klemperer y Schifin² en 1936. En 1955 Gasser³ realiza la primera descripción del síndrome hemolítico-urémico (SHU). Amorosi y Ultman⁴ describen los 5 síntomas clásicos asociados a estas enfermedades, causados por microagregados plaquetarios que ocluyen las arteriolas y los capilares de la microcirculación: fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas y afectación renal. La descripción fue completada por Ridolfi y Gore.^{5,6}

La interrelación entre ambas ha sido ampliamente discutida. La única distinción puede ser la afectación renal casi constante en los casos de SHU, su predominio en niños y su aparición tras infecciones, mientras que en la PTT suele existir una variedad más amplia de afectación de órganos y sistemas con predominio en la afectación neurológica.

Actualmente, ambas entidades se consideran como distintas expresiones clínicas de un mismo proceso, causadas por un mecanismo común de agregación plaquetaria intravascular, por lo que designarlas como SHU o PTT obedece más bien a razones históricas que a diferencias realmente importantes en cuanto a su fisiopatología.

Epidemiología

La incidencia es de 1 caso/100.000 habitantes/año. Aunque parece objetivarse un aumento del número de casos durante las dos últimas décadas, sobre todo en el SHU infantil.

Esta enfermedad se observa mayormente en adultos de 20 a 50 años, afectando ligeramente más a mujeres que a hombres (60%).⁵ Por el contrario, en el SHU epidémico infantil no existe diferencia entre sexos. En cuanto a la edad de aparición, se objetiva un pico de incidencia de PTT en la cuarta década de la vida. Se trata por lo tanto de una

* Banco Central de Sangre del CMN, Siglo XXI.

enfermedad típica de mujeres jóvenes, siendo por el contrario mucho más rara en niños y en ancianos. El SHU epidémico infantil tiene su pico de incidencia en edades comprendidas entre los 6 meses y 4 años.

La presentación familiar de casos es rara, sin embargo se ha descrito la aparición con una frecuencia mayor de la esperada de PTT y/o SHU en diferentes miembros de una misma familia, lo que ha llevado a pensar que la enfermedad pudiera estar relacionada con factores genéticos.⁷⁻¹⁰

Etiopatogenia

Las lesiones de PTT-SHU involucran a las arteriolas terminales y capilares, formando microtrombos compuestos principalmente de plaquetas y fibrina en menor proporción, al contrario de lo que ocurre en la coagulación intravascular diseminada (CID). La trombosis microvascular, característica de PTT-SHU produce disfunción isquémica de los órganos, siendo los más frecuentemente comprometidos: cerebro, riñón, vísceras abdominales y corazón, aunque puede afectarse todo el organismo (incluyendo ojos y pulmón).

Los eritrocitos se deterioran como consecuencia de la interacción con los microtrombos y la red de fibrina de los pequeños vasos (hemólisis "microangiopática" y microangiopatía trombótica). Estos eventos generan microesferocitos y esquistocitos, con deformabilidad limitada que se destruyen con rapidez en el bazo y la microcirculación. Las plaquetas se consumen en los trombos intravasculares o experimentan daño en la circulación, siendo eliminados por el sistema reticuloendotelial. La oclusión vascular generalizada (cerebro, riñón, abdomen y corazón) determina el fallo multiorgánico (FMO).

Las causas que predisponen al desarrollo de la PTT se mencionan en el cuadro I.

A pesar de la gran cantidad de estudios que han surgido desde la década de los cincuentas a la fecha persiste la controversia respecto al mecanismo que produce la formación de microtrombos plaquetarios característicos de la PTT, y esta aún por definirse si las plaquetas se agregan por alguna propiedad en particular de ellas mismas, por la presencia de factores plasmáticos alterados o como consecuencia de daño endotelial o si todos ellos ocurren de forma simultánea. (Cuadro II).

Factores genéticos

Se ha descrito que la PTT es causada por mutaciones en un gen que hacen ineficaz a la enzima ADAMTS13, en un estudio realizado por David Ginsburg y Gallia G. Levy,¹¹ plantean la posibilidad de tratar la PTT con la administración de una forma activa de la enzima de la misma forma que

los hemofílicos reciben el factor deficiente; así pues realizaron un análisis de enlace genético a los miembros de una familia afectada y determinaron qué marcadores genómicos conocidos eran heredados con el gen de la enfermedad específicamente en el cromosoma 9 con mutaciones que codificaban para una proteasa que mostraba semejanza con la secuencia de DNA de los miembros de una familia de metaloproteinasas que contienen zinc llamadas ADAMTS de este modo obtuvo la secuencia completa del gen y procedió a buscar a otros pacientes buscando mutaciones en el gen que denominó ADAMTS13 (Figura 1). Posteriormente identificaron entre los pacientes a una docena de mutaciones en el gen que correspondían con casi todos los casos de PTT.

De acuerdo al descubrimiento de la función de la enzima ADAMTS13, indicaría una opción viable para la PTT y no parece ser necesaria una gran cantidad de esta proteasa ya que se requiere sólo un 5% de su actividad enzimática para degradar los multímeros ultralargos de FvW además de que posee una vida media de 2 a 3 días,¹² y una concentración plasmática estimada de 1 ng/ml,¹³ con una estabilidad excepcional en pacientes con deficiencia congénita; de este modo es posible administrarles a los pacientes con PTT una inyección periódica de la enzima para mantener su actividad proteásica.

Con fines de estandarización se ha considerado que al encontrar la actividad de la enzima ADAMTS13 en valores de <3-5% se cataloga como severa, 10-25% moderada y 25-50% leve.

Cuadro I. Causas asociadas al desarrollo de PTT

Causas de PTT

1. Asociado a medicamentos
 - a. Quinina
 - b. Ticlopidina
 - c. Clopidogrel
 - d. Relacionado a la dosis: mitomicina C, -interferón- α , ciclosporina
2. Trasplante de médula ósea.
3. Embarazo
 - a. Durante el parto ó postparto
4. Defectos Autoinmunes.
 - a. Lupus eritematoso generalizado
 - b. Artritis Reumatoide.
 - c. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
 - d. Esclerodermia
 - e. Poliarteritis nodosa
5. Otras entidades
 - a. Sepsis (*shigella*, *E. Coli*, meningococos, citomegalovirus, aspergilosis,)
 - b. Cáncer
 - c. Hipertensión maligna
6. PTT idiopática.
 - a. Curso clínico prolongado con múltiples exacerbaciones y recaídas subsecuentes.

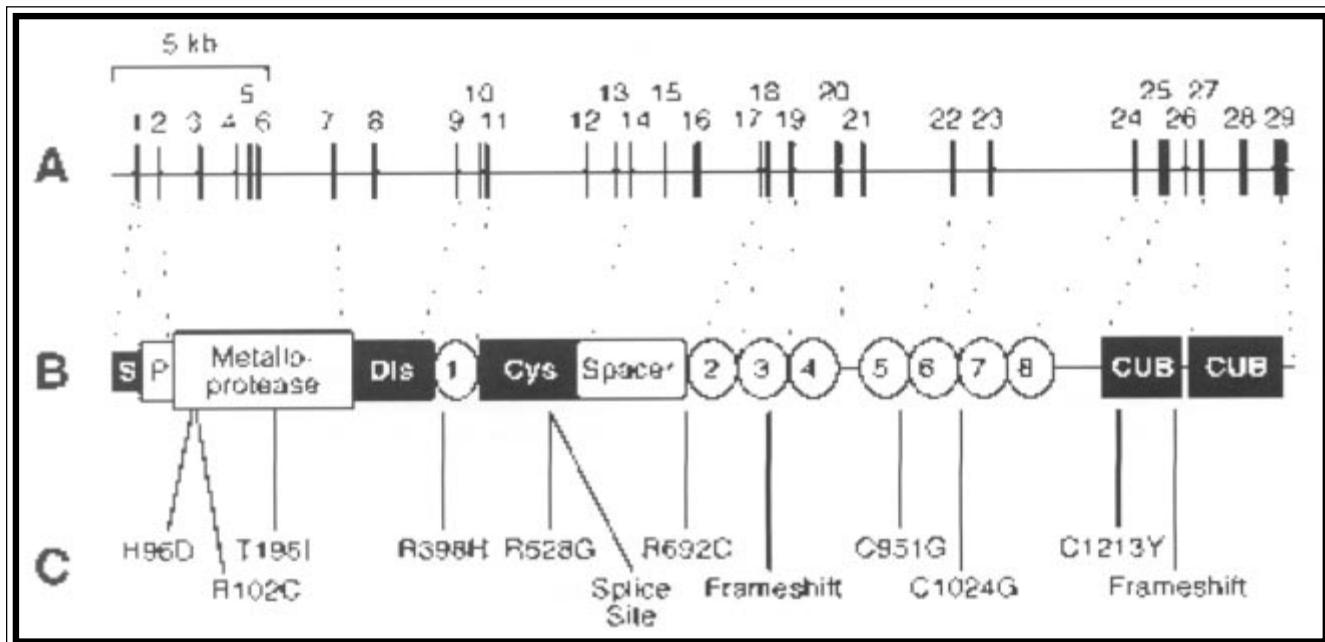


Figura 1. (A) El gene ADAMTS13 (A) tiene 29 exones en el cromosoma 9q34. (B) se muestra el dominio estructural de la proteína ADAMTS13. En la parte (C) se muestran las mutaciones en pacientes con PTT hereditaria.

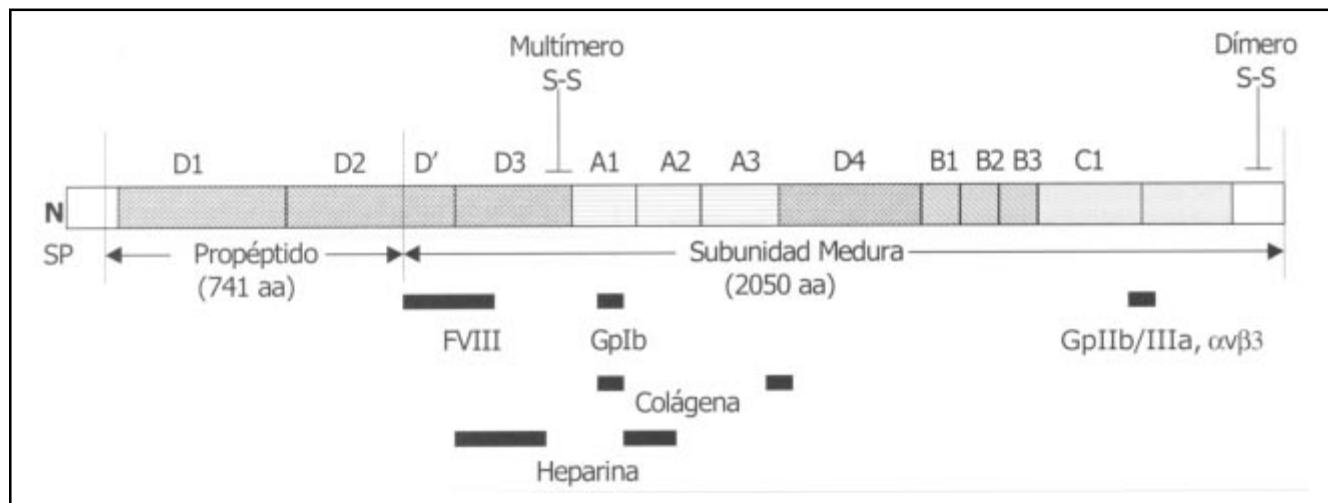


Figura 2. Estructura del Pro-FvW. En la figura se señala la organización de los dominios del FvW. Estos dominios son definidos y agrupados de acuerdo a su homología interna. Las barras negras indican la localización de los sitios de unión. La secuencia en el dominio C1 interviene en la unión de la GpIIb/IIIa, pero el estado funcional del dominio D2 permanece desconocida. La unión S-S indica la localización de los puentes disulfuro involucradas en la dimerización y multimerización.

Factores Inmunológicos

La coexistencia de vasculitis y microangiopatía trombótica, induce a pensar que la vasculitis autoinmune podría provocar el daño endotelial desencadenante de la PTT, además la asociación de LEG y AR con mayor prevalencia de PTT. Sin embargo tal asociación podría ser casual, debido a la mayor incidencia de ambas

patologías en mujeres entre 30-40 años. En contra del origen inmune, varios estudios demuestran la imposibilidad de transferir la enfermedad infundiéndo plasma de pacientes enfermos a individuos sanos, al contrario de lo que ocurre en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).¹⁴⁻¹⁸ Asimismo se han identificado autoanticuerpos dirigidos contra metaloproteína ADAMTS13.

Cuadro II. Factores fisiopatológicos involucrados en la PTT

Mecanismos fisiopatológicos de la PTT

- Factores genéticos
- Factores Inmunológicos
- Alteraciones en la degradación del FvW
- Factores agregantes plaquetarios
- Anticuerpos plaquetarios y/o endoteliales
- Daño endotelial
- Alteraciones del metabolismo de la prostaciclina

Daño Endotelial y Factor de von Willebrand

El daño endotelial es evidente desde el momento en que se demuestra una concentración plasmática elevada de proteínas plasmáticas liberadas desde las células endoteliales: trombomodulina, FvW y activador tisular de plasminógeno durante el episodio agudo con normalización de estos niveles en el periodo de remisión. También es posible detectar células endoteliales circulantes cuya concentración se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad.¹⁹⁻²⁰

Moake²¹⁻²⁴ propone como mecanismo patogénico la presencia en plasma de factores agregantes de las plaquetas, que estarían constituidos por multímeros de Factor von Willebrand (FvW) de peso molecular inusualmente alto, los cuales pueden ser liberados a la circulación desde células endoteliales dañadas o estimuladas por autoanticuerpos, complejos inmunes o toxinas.

En condiciones normales el FvW es sintetizado y almacenado en megacariocitos y células endoteliales. La estructura del FvW está compuesta de un polipéptido de 270 kD con una subunidad que comprende 2,050 residuos de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para la colágena y para las glicoproteínas (Gp) Ib y GpIIb/IIIa (Figura 2) en vasos sanguíneos intactos el FvW no interactúa con los receptores de plaquetas, cuando el vaso se daña expone el subendotelio y se une el FvW, esta interacción induce un cambio conformacional en el FvW que expone los sitios de unión para que la GpIb de las plaquetas se una al FvW y se lleve a cabo el mecanismo de adhesión plaquetaria. El FvW se adhiere a la colágena fibrilar tipo I, III y VI de la pared vascular, pero también a otros componentes del subendotelio, por otro lado, en superficies con "high shear stress" se ha demostrado la activación del sitio de unión de la GpIIb/IIIa sobre la membrana plaquetaria esta activación es capaz de unir plaquetas (agregación) por medio del FvW, fibrinógeno, vitronectina y otras proteínas que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp.

Los monómeros de FvW sintetizados por la célula endotelial se unen y conforman a multímeros de elevado peso molecular. Estos multímeros son almacenados y posteriormente liberados desde la célula endotelial a la circulación. En el plasma son despolimerizados y convertidos en multímeros de menor tamaño por una proteína que podría estar ausente en los pacientes con PTT. Estos multímeros de FvW de peso molecular inusualmente alto poseen una mayor capacidad de agregación y adhesión plaquetaria. Se encontraron en pacientes portadores de PTT crónica en remisión y se piensa que no pueden detectarse durante la fase aguda de la enfermedad debido a su consumo en la agregación plaquetaria.²³⁻²⁵

Estos hallazgos sustentan la base fisiopatológica del tratamiento con infusión de plasma (el cual proporcionaría la actividad despolimerizante de las moléculas inusualmente grandes de FvW) y un soporte teórico para el uso de plasma sobrenadante de crioprecipitados (el cual está deplecionado de FvW).

También se han propuesto otros factores plasmáticos como agregantes de las plaquetas. Para algunos autores se trataría de una proteína activada por calcio, Calpaína, la cual mediante proteólisis del FvW aumentaría su actividad agregante plaquetaria.²⁶ Otros autores encuentran una proteína de 37-kD en el plasma de pacientes con PTT, que aglutinaria las plaquetas por interacción con la glicoproteína IV y podría ser inhibida por IgG del plasma normal.^{27,28}

Por otra parte, numerosos estudios también implican en la fisiopatogenia de la PTT a diversas alteraciones del metabolismo de la prostaciclina (derivado del ácido araquidónico, sintetizado por la célula endotelial y con actividad antiagregante plaquetaria). El plasma de algunos pacientes con PTT es incapaz de estimular la síntesis de prostaciclina, la cual parece estar también ausente en biopsias vasculares de pacientes afectos. Esta deficiencia se correlaciona con el hallazgo de bajas concentraciones plasmáticas durante el episodio agudo de un metabolito estable de la prostaciclina (6-cetoprostaglandin F1?), con normalización durante la remisión, y que revierte transitoriamente con la plasmaférésis.²⁹

La inhibición de la síntesis de prostaglandina podría ser debida a la liberación de b-Tromboglobulina, (proteína contenida en los gránulos a de las plaquetas) secretada tras la activación plaquetaria; o bien debida a una excesiva degradación de la misma, por la ausencia de un factor estabilizante.

Anticuerpos contra plaquetas y/o células endoteliales

El papel etiológico para el desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios fue sugerido en vista de la elevada asociación plaquetaria mediada por IgG (PAIgG), la cual

se resuelve cuando el paciente se recupera y se ha sugerido que estos complejos inmunes posiblemente resulten de la respuesta a infecciones bacterianas o virales que interactúan con las plaquetas causando agregación. Este complejo (PAIgG) se ha encontrado elevado en pacientes con PTT y también se ha visto en otras condiciones clínicas como en la trombocitopenia inducida por heparina y la presencia de anticoagulante lúpico con trombosis.

Cuadro III. Datos Clínicos que se presentan comúnmente en la PTT

Datos clínicos

Anemia hemolítica microangiopática (96-100%)
Trombocitopenia (96-100%)
Síntomas neurológicos (63%)
Alteraciones renales (67%)
Fiebre (50%)

Datos Clínicos

Los síntomas clásicos son: fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, afectación neurológica y afectación renal.

Independientemente de los posibles factores etiológicos implicados y de las distintas formas de presentación clínica ya descritas, actualmente se acepta el diagnóstico en presencia de anemia hemolítica microangiopática más trombocitopenia, que aparecen en la mayoría de los casos que presentan afectación renal o neurológica. La fiebre es un síntoma menos frecuente y de aparición más tardía (Cuadro III).

No todos estos síntomas se presentan simultáneamente en el momento del diagnóstico, sino que aparecen de forma sucesiva en el curso de la enfermedad. Los pacientes suelen consultar por síntomas como fatiga (relacionada con la anemia), trastornos hemorrágicos, cuadros de dolor abdominal o neurológicos.

Sólo un 20-30% de los pacientes presentan los 5 criterios al momento del diagnóstico debido a que es una enfermedad potencialmente fatal, con alto rango de mortalidad (80 a 90%) en pacientes no tratados, el diagnóstico se establece con la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa clínica aparente. Los síntomas de presentación más comunes incluyen alteraciones neurológicas, anemia, fatiga (relacionada a síndrome anémico severo), y dolor abdominal.

De forma convencional, se admiten dos formas de curso clínico: agudo y crónico. Se habla de curso crónico cuando el paciente ha sobrevivido más de 90 días desde

el inicio de la enfermedad y ha presentado más de un brote, aunque en la mayoría de los casos el curso natural de la enfermedad es fulminante.

Alteraciones Neurológicas

Suelen estar presentes al diagnóstico y evolucionan rápidamente en los primeros días e incluso en horas, al menos en un 60% de los casos. Comprenden un espectro de sintomatología muy variada que incluye cefalea (el síntoma más frecuente), confusión, afasia, hemiparesia, síntomas visuales, convulsiones y alteraciones del nivel de conciencia, que incluyen desde el letargo hasta el coma profundo en el 20% de los casos. Los defectos neurológicos suelen ser oscilantes, siendo característica la aparición y desaparición de algunos síntomas en cuestión de minutos.

Púrpura. Constituyen un dato característico de la enfermedad y de localización muy variable: púrpuras, petequias, equimosis, metrorragias, hemorragias digestivas, hematurias, hemorragias vítreas, etc. En algunos casos llegan a amenazar la vida del paciente como sucede con las hemoptisis masivas o las hemorragias subaracnoideas.

Alteraciones Renales

Aparecen en el 75-90% de los casos. La mayoría de los pacientes muestran proteinuria y hematuria microscópica, aunque en casos más graves pueden presentar insuficiencia renal aguda. La presencia de síndrome nefrótico claramente establecido, es más rara. Cuando la afectación renal es predominante en el cuadro clínico, el diagnóstico suele ser el de SHU.

Otros datos

Otro dato consistente es la presencia de fiebre persistente. La anemia hemolítica causa ictericia y hemoglobinuria, y dolor abdominal severo por isquemia intestinal.

Diagnóstico por Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio son tan característicos que proporcionan el diagnóstico de la PTT: Anemia, Trombopenia y fragmentación de células rojas.

A continuación se describen las pruebas de laboratorio de rutina que se realizan para integrar el diagnóstico:

Biometría hemática: puede encontrarse una cuenta normal o incrementada de leucocitos, anemia severa en

el 99% de los casos con cifra de hemoglobina por debajo de 10 mg/dl y menor a 6.5 g/dl en el 49% de los casos. La cuenta de plaquetas oscila en rangos de 20,000-60,000/mm³ y el tiempo de sobrevida plaquetaria se encuentra disminuido reflejando el aumento de la disrupción plaquetaria en la circulación. El frotis de sangre periférica revela formas moderadas a severas de esquistocitos y se considera que deben estar presentes para el diagnóstico, también pueden verse plaquetas gigantes.

Tiempos de coagulación: se encuentran sin alteraciones en PTT y SUH, sin embargo se han llegado a encontrar discreta prolongación.

Dímeros D: son indicativos de fibrinólisis y por tanto activan la trombina la cual es usualmente normal o elevada en PTT. El fibrinógeno se encuentra en rango normal o normal-alto.

Creatinina y BUN: la evaluación de la función renal es importante para establecer diferencia entre PTT y SUH, midiendo BUN y creatinina sérica.

Deshidrogenasa láctica (DHL) y la bilirrubina indirecta: la DHL sirve de parámetro para evaluar el grado de hemólisis, es poco usual encontrarla en rangos de 1000 UI/L y encontrarla con valores muy altos también refleja isquemia tisular difusa. La hiperbilirrubinemia no conjugada, reticulocitosis, hemoglobina libre circulante y niveles bajos o no detectables de haptoglobinas son indicadores específicos de la acelerada disrupción y producción de hematíes. Los rangos de bilirrubina indirecta varían de 2.5-4 mg/dl.

Prueba de Coombs: directo, ésta determina la presencia de anticuerpos en los hematíes, si están presentes es más consistente el diagnóstico de anemia hemolítica auto inmune.

VIH: debido a la asociación de PTT- SUH con VIH se deben realizar pruebas serológicas.

Otras Pruebas- determinación específica de la enzima ADAMTS13 que al momento actual constituye la prueba más específica para la confirmación del diagnóstico al detectarse disminuida.

Anatomía Patológica

Se caracteriza por la existencia de un material hialino (eosinofílico) en la luz de pequeñas arteriolas y capilares, inicialmente compuesto por plaquetas con algunos depósitos de fibrina. También son frecuentes los depósitos subendoteliales hialinos. El estudio inmunohistoquímico del trombo ha demostrado la presencia de factor von Willebrand con una pequeña cantidad de fibrinógeno-fibrina, (lo contrario de lo que sucede en las lesiones trombóticas de la CID), hallazgo que confirma la teoría de agregación plaquetaria mediada por multímeros de factor von Willebrand.

A nivel renal se observan trombos plaquetarios y de fibrina en la luz de capilares glomerulares, arteriolas aferentes e interlobulares. El endotelio del capilar glomerular aparece "hinchado", pudiendo incluso ocluir la luz del vaso, de forma indistinguible a los hallazgos anatopatológicos de la preeclampsia. La microscopía electrónica del glomérulo muestra la presencia de depósitos de material electrodenso de localización subendotelial, siendo preciso el diagnóstico diferencial con otras formas de glomerulonefritis proliferativa rápidamente progresiva.

Diagnóstico Diferencial

Síndrome de Evans. Es una anemia hemolítica autoinmune asociada a PTI, con aparición de esferocitos en sangre periférica, siendo a veces difícil el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La principal diferencia entre ellas estriba en el test de Coombs directo positivo en el síndrome de Evans.

CID.- La diferencia se establece por el estudio de coagulación, que es normal en la PTT. En casos de sepsis, la confusión puede ser aún mayor, puesto que el paciente tiene disfunción de múltiples órganos a lo que se añade un cuadro febril.

Otros defectos.- Lupus eritematoso sistémico con afectación neurológica. Hemoglobinuria paroxística nocturna con complicaciones trombóticas. Anemia hemolítica microangiopática en pacientes con metástasis, especialmente en el carcinoma gástrico.

Tratamiento

En el paciente adulto, las tasas de mortalidad son superiores al 80%. Se han administrado diversos tratamientos, en la mayoría de los casos de forma empírica, dada la carencia de estudios controlados que demostrarán la superior eficacia de alguno de ellos sobre los demás.³⁰⁻³¹

Recomendaciones terapéuticas

- Plasmaférésis con infusión de plasma fresco congelado (PFC). El volumen de plasma infundido por recambio debe ser superior a 50 mL/kg, con una frecuencia diaria hasta conseguir la remisión (ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, LDH sérica normal y plaquetas > 100 x 10⁹/L mantenidas durante 48-72 horas). Una vez alcanzada la remisión, los recambios se espaciarán progresivamente (a días alternos, semanales) hasta suspenderlos.
- Infusión de PFC. Cuando no sea posible realizar plasmaférésis, infundiéndose el máximo volumen que

tolere el paciente (incluso hasta 120-140 mL/kg). Un objetivo importante de la transfusión de PFC es administrar al paciente la enzima ADAMTS13 y así permitir la ruptura de los multímeros del FVW de alto peso molecular y la mejoría clínica del enfermo, sin embargo, muchas de las causas de refractariedad son debidas a la persistencia de autoanticuerpos dirigidos contra la enzima ADAMTS13.³²

- ADAMTS13.- recientemente se ha publicado que la administración de la enzima provoca rápidas recuperaciones seguidas de remisiones prolongadas. Además puede resultar de utilidad como preventivo en familias con la deficiencia enzimática.³³
- Criosobrenadante.- la transfusión de plasma sobrenadante del crioprecipitado se ha aplicado también al tratamiento, en base al bajo contenido de factor von Willebrand y su posible implicación en la patogénesis de la enfermedad. De momento, la experiencia con sobrenadante de crioprecipitados es escasa, aunque se ha sugerido su posible utilidad en el rescate de pacientes en los que ha fracasado la infusión de plasma fresco.
- Corticosteroides.- en combinación con la plasmaférésis se emplea metilprednisolona 1-2 mg/kg/día ó prednisona 1 mg/kg, hasta conseguir la remisión.
- Antiangregantes Plaquetarios.- Su utilización en el tratamiento de la PTT/SUH se fundamenta en el supuesto estado de hiperagregabilidad plaquetaria existente en esta entidad. Sin embargo, carecemos de datos que apoyen su eficacia y podrían contribuir al aumento de las complicaciones hemorrágicas. Se ha sugerido que podrían ser de utilidad cuando la cifra de plaquetas supere a $100 \times 10^9/L$.
- Transfusión de Concentrados Plaquetarios. Para la mayoría de los autores parece obvio que la transfusión de plaquetas aumentaría el riesgo de trombosis en la microcirculación, con importante empeoramiento del curso clínico, por lo que estarían contraindicadas. Aunque hay casos publicados de pacientes con hemorragias importantes y trombopenia severa que parecen mejorar tras la transfusión de plaquetas. Sin embargo la presencia de trombopenia aislada no justifica de ningún modo su empleo.

Casos refractarios

Debe considerarse ante alguna de las siguientes circunstancias: - a.) ausencia de respuesta tras 7-10 días de plasmaférésis, b) Deterioro progresivo a pesar del tratamiento, c.) recidiva inmediata tras suspender la plasmaférésis.

En combinación con la plasmaférésis emplear: Vincristina: 1,4 mg/m² (máximo 2mg) iv/semanal, durante 2-4 semanas, Esplenectomía o IgG IV a altas dosis.

Referencias

1. **Moschcowitz E.** An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arteriols and capillaries: An undescribed disease. *Arch Intern Med* 1925;36:89-92.
2. **Baer G, Klemperer P, Schifin A.** An acute febrile anemia with thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thrombosis of capillaries and arterioles. *Trans Asocc Am Physicians* 1936;65:43-47.
3. **Gautier E, Siebenmann RE.** The birth of the hemolytic uremic syndrome, in *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, edited by BS Kaplan, RS Trompeter, JL Moake. Marcel Dekker, ew York. 1992, pp 1-17.
4. **Amorosi EL, Ultmann JE.** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139-144.
5. **Ridolfi RL, Bell WR.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 1981;60:413-417.
6. **Gorel.** Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis. Amorphological study of histogenesis. *Am J Pathol* 1950;25:155-160.
7. **Wallace DC, Lovric A, Clubb JS, Carseldine DB.** Thrombotic thrombocytopenic purpura in siblings. *Am J Med* 1975;58:724-728.
8. **Hellman RM, Jackson DV, Buss DN.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in HLA-identical siblings. *Ann Intern Med* 1980;93:283-287.
9. **Karlsberg RP, Lacher JW, Bartechi CE.** Adult hemolytic-uremic syndrome: Familial variant. *Arch Intern Med* 1977;137:1155-1159.
10. **Kaplan et al.** Hemolytic uremic syndrome in families, en *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic thrombocytopenic purpura*, editado por Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL, Marcel Dekker, New York, 1992. pp 213-225
11. **Levy GG, Nichols WC, Lian CE, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DS, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin BS, Chandrasekaran V, Stabler PS, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw DJ, Ginsburg D, Han-Mou Tsai.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-494.
12. **Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B, Grillowitz M, Studt JD, Lammle B, Scheiflinger F.** ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haematol* 2003 Mar;120(5):821-4
13. **Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B.** Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasmatherapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1999;81:8-13.
14. **Cecere FA, Yoshinoya S, Pope RM.** Fatal Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erythematosus. Relationship to circulating immune complexes. *Arthritis Rheum* 1981;24: 550-555.

15. **Kwaan HC.** Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:141-147.
16. **Rothfeld NF.** Systemic lupus erythematosus, en *Arthritis and Allied Conditions*, editado por DJ McCarey, Lea and Febiger, Philadelphia, 1979. p 706
17. **Brittingham TE, Chaplin H.** Attempted passive transfer of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1957;12:480-485.
18. **Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV.** Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:43.
19. **Takahashi H, Hanano M, Wada K, et al.** Circulating thrombomodulin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991;38:174-178.
20. **Lefevre P, George F, Durand JM, Sampol J, et al.** detection of circulating endothelial cells in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1993;69:522-526.
21. **Moake JL.** von Willebrand factor abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome, en *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, editado por BS Kaplan, RS Trompeter, JL Moake, Marcel Dekker, New York, 1992. pp 459-471.
22. **Mannucci PM, Lombardi R, Lattuada A, et al.** Enhanced proteolysis of plasma von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1989;74:978-982.
23. **Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle P, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumman V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B.** Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
24. **Tsai H, Chun-Yet L.** Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*.1998;339:1585-94
25. **Chintagumpala MM, Hurwitz RL, Moake JL, Mahoney DH, Steuber CP.** Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large von Willebrand factor multimers during remission. *J Pediatr* 1992;120:49-53.
26. **Moore JC, Murphy WG, Kelton JG.** Calpain proteolysis of von Willebrand factor enhances its binding to platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: An explanation for platelet aggregation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;74:457-461.
27. **Lian ECY, Siddiqui FA, Jamieson GA, Tandon NN.** Platelet agglutinating protein P37 causes platelet agglutination through its binding to membrane glycoprotein IV. *Thromb Haemost* 1991;65:102-107.
28. **Lian ECY, Mui PT, Siddiqui FA, Chiu AY, Chiu LL.** Inhibition of platelet-aggregating activity in thrombotic thrombocytopenic purpura plasma by normal adult immunoglobulin G. *J Clin Invest* 1984;73:548-552.
29. **Wu KK.** Role of prostacyclin in the pathogenesis and therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura, en *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, editado por BS Kaplan, RS Trompeter, JL Moake, Marcel Dekker, New York, 1992. pp 483-489.
30. **Gail RA.** Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (review). *Br J Haematol*.2000;109:496-507.
31. **Nabhan C, Kwaan HC.** Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003 Feb;17(1):177-99.
32. **Han, Mou Tsai.** High titers of inhibitors of von Willebrand factor-cleaving metalloproteinase in a fatal case of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2000;65:251-255.
33. **Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B, Grillowitzer M, Studt JD, Lammle B, Scheiflinger F.** ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haematol*. 2003;120(5):821-4.

IV. Actualidades en el tratamiento de la hemofilia

Catalina Tabeada-Meza*

En los últimos 30 años, la evolución en el tratamiento de la hemofilia ha sido extraordinaria. La mutación genética de la hemofilia se cree se originó hace 65 millones de años y se conoce su existencia en caballos y en 9 razas de perros, además del género humano. El padecimiento se conoce desde el siglo II A.C. por la mención que se hace de esta enfermedad en el Talmud. En el siglo XIX, el tratamiento de la hemofilia se limitaba a evitar cualquier procedimiento o actividad que pudiera ocasionar un trauma así como el uso de algunos métodos para el control de las hemorragias, como la cauterización, la aplicación de hielo y el entablillado. La aplicación, por primera vez, de la transfusión en el tratamiento del sangrado en hemofilia se atribuye a Lane, un médico británico, en el año de 1840, sin embargo fue 100

años más tarde, en 1950, que se estableció la relación entre la efectividad de la transfusión y la corrección temporal de la deficiencia de un factor de la coagulación. Apartir de entonces el tratamiento consistió en el reemplazo específico del factor coagulante. Los avances más importantes se muestran en el cuadro I.¹

Los avances en el tratamiento de la hemofilia han mejorado ostensiblemente la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes. Antes de la introducción del tratamiento de reemplazo en la década de los 60, los pacientes tenían severas lesiones incapacitantes y morían a temprana edad. El tratamiento de reemplazo más efectivo para pacientes con hemofilia A estuvo disponible a partir de 1964 con el descubrimiento del crioprecipitado por Pool y

* Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría. México D. F.

Shanon. La actividad específica de F-VIII en este producto es baja (0.1 a 0.5 U de F-VIII/ mg. de proteína) y fue superada por los concentrados de pureza intermedia (0.5 a 10.0 U de F-VIII/mg.). El desarrollo de concentrados de alta pureza producidos por separaciones cromatográficas que incluyen purificación por inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales a F-VIII ó F-von Willebrand, ha aumentado la actividad específica a 15 U de F-VIII/ mg de proteína. Debido a que el F-VIII puro es inestable en este tipo de concentrados se requiere la adición de albúmina humana como estabilizador.² El amplio uso de los concentrados de F-VIII permitió mejorar en forma importante el cuidado del paciente hemofílico obteniendo un control rápido o previniendo los episodios de sangrado. Además se pudieron establecer programas de tratamiento preventivo en el hogar y de entrenamiento para la aplicación del concentrado por el propio paciente o un familiar, de manera que pueden tener una vida prácticamente normal. Este panorama se modificó radicalmente cuando se identificó la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana a través de los concentrados de factores de coagulación en 1982 y el reconocimiento de la transmisión de los virus de hepatitis B y C. Estos hechos motivaron el desarrollo de procesos de inactivación viral efectivos durante la preparación de estos concentrados para hacerlos más seguros. Por otra parte se inició la investigación para producir F-VIII por tecnología recombinante lo cual se logró 7 años después de que el gene del F-VIII fue clonado en 1984. Los estudios clínicos demostraron que el F-VIII producido por tecnología recombinante no producía efectos indeseables inmediatos y que su vida media y efectividad terapéutica eran comparables a las del F-VIII derivado del plasma. Aproximadamente el 80% de los episodios de sangrado son controlados con una sola dosis y no se ha reportado transmisión de enfermedades virales. No hay evidencias que indiquen un porcentaje más elevado de desarrollo de inhibidores en comparación con los otros productos. Los productos recombinantes de 2^a generación han sustituido la albúmina humana por sucrosa y en otros se ha

eliminado el gran dominio B de la molécula del F-VIII pero conserva su actividad coagulante. Los productos de 3^a generación son manufacturados y formulados sin exposición a proteínas humanas o animales a excepción de los anticuerpos monoclonales murinos y actualmente se encuentran en fase de experimentación clínica.³⁻⁵

Todos los productos de reemplazo, ya sea derivados del plasma o productos recombinantes, tienen una eficacia similar y son sometidos a un proceso de inactivación viral, sin embargo, hay una gran variabilidad entre los concentrados respecto a la pureza del producto final, la cual es definida por las unidades de actividad específica por miligramo de proteína. Las opciones terapéuticas actuales para hemofilia A y B se muestran en los cuadros II y III.¹

Esquemas de tratamiento

Las dosis de factor coagulante de reemplazo en hemofilia dependen de la vida media del factor; del nivel de factor hemostático requerido para el control de la hemorragia según la extensión y el tipo de sangrado y del volumen de distribución dentro de los compartimentos intra y extravasculares del factor. Una unidad de F-VIII eleva el nivel en el plasma aproximadamente 0.02 U/ml. (2%). El tiempo promedio de desaparición del plasma es de 12 hrs,. Una unidad de F-IX eleva el nivel en el plasma 0.01 U/ ml. (1%) debido a que tiene un volumen mayor de distribución y su vida media es de 24 hrs. Los niveles hemostáticos mínimos de F-VIII y F-IX en el plasma son semejantes y son determinados por el tipo e intensidad del sangrado. En forma general se requiere elevar la actividad del factor entre 30 y 50% para controlar la mayoría de los sangrados de menor severidad siendo suficientes de una a tres dosis en el mayor número de casos. Para el tratamiento de sangrados que ponen en peligro la vida o un miembro afectado, se necesitan niveles de 50 a 100% de actividad coagulante. El cuadro IV es una guía para el tratamiento de reemplazo en hemofilia A y B.¹

Cuadro I. Historia del tratamiento de la hemofilia

Década	Eventos
1840	Administración de la primera transfusión
1940	Transfusión como tratamiento aceptado
1950	Plasma fresco congelado.
1960	Crioprecipitado
1970	Concentrados de factor de pureza intermedia. DDAVP
1980	Anticuerpos monoclonales purificados y concentrados de F-VIII de alta pureza. Métodos efectivos de inactivación viral. Tratamiento de derivación para pacientes con inhibidores.
1990	Concentrados de F-IX de alta pureza. Productos recombinantes de F-VIII, IX y VIIa.
2000	Productos recombinantes mejorados. Terapia génica en modelos animales

Cuadro II. Productos disponibles para el tratamiento de la Hemofilia A

Producto	Procedimiento de Inactivación viral
Baja pureza. (AE <5 U/mg proteína)	Ninguno
Crioprecipitado (donación)	Ninguno
Pureza intermedia. (AE 1–10 U/mg proteína).	Pasteurización
Humate-P (Behringwerke/Armour)	Solvente detergente
Profilate-OSD (Alpha)	Solvente detergente
Alta pureza. (AE 50-100 U/mg proteína)	Solvente detergente
Alphanate (alpha)	Solvente detergente
Koaaate-HP (Bayer)	Solvente detergente
Muy alta (ultra) pureza. (AE 3000 U/mg proteína) *	Solvente detergente
Anticuerpo monoclonal purificado, derivado del plasma humano	Solvente detergente
Antihemophilic factor M (Cruz Roja Americana)	Solvente detergente
Hemophil-M (Baxter/Hyland)	Solvente detergente
Monoclate-P (Canteon)	Pasteurización
Recombinante	Ninguno
Recombinante (Baxter)	Ninguno
Kogenate (Bayer)	Ninguno
Bioclate (Baxter, distribuido por Centeon)	Ninguno
Helixate (Bayer, distribuido por Centeon)	Ninguno

AE = Actividad Específica * Todos los productos monoclonales y recombinantes de factor VIII actualmente disponibles, contienen albúmina humana tratada por pasteurización, como estabilizador del factor VIII

Cuadro III. Productos disponibles para el tratamiento de la Hemofilia B

Producto	Procedimiento de inactivación viral
Baja pureza (AE < 50 U/mg proteína)	Calentamiento con vapor a 60-80°C/10 hs.
Bebulin VH (Immuno)	Calor seco 80°C, 72 hs.
Konyne 80 (Bayer)	Solvente detergente
Profilnine SD (Alpha)	Calor seco, 60°C, 144 hs
Nabi	
Alta pureza (AE >160 U/mg proteína)	Tiocianato de sodio. Ultrafiltración
Purificado por inmunoafinidad	
Mononine (Armour)	Solvente detergente
Purificado por cromatografía	
Alphanine-SD (Alpha)	
Recombinante	Ninguno
Benefix (Genetics Institute)	

AE = Actividad Específica * Benefix está completamente libre de productos derivados de sangre humana; es el primer factor antihemofílico constituido de esta forma y aprobado.

Cuadro IV. Tratamiento de reemplazo en hemofilia A y B

Sitio de sangrado	Nivel hemostático de factor	Hemofilia A (dosis de factor)	Hemofilia B (dosis de factor)
Articulaciones y músculos	30 – 50 %	20-40 U/kg	30-60 U/kg
Mucosa oral	50% antifibrinolíticos	25 U/kg	50 U/kg
Epistaxis, sangrado GI y genitourinario	80-100 % al inicio 30% hasta curación	40-50 U/kg 30 a 40 U/kg	80 a 100 U/kg 70 a 80 U
SNC, trauma o cirugía	100 % al inicio 50% hasta el inicio de la cicatrización 30% hasta curación	50 U/kg peso c/12 hs o en infusión continua	100 U/kg peso c/24 hs o infusión continua

Cuadro V. Tratamiento de pacientes con inhibidores de Factor VIII

Tratamiento	Método
Nivel alto de factor VIII	Infusión continua de factor VIII humano si el título del inhibidor es bajo. Infusión de Factor VIII porcino: 100 a 150 U/kg (Hyate:C)
Tratamiento derivativo (bypass) para factor VIII	Infusión de concentrado de complejo protrombínico: 100 U/kg (Bebulin, Konyne, Proplex-T) Infusión de concentrado de complejo protrombínico activado: 50 a 75 U/kg (Autoplex, FEIBA) Infusión de Factor VIII porcino Factor VIIa recombinante (Novo Seven)
Remoción del inhibidor	Plasmaférésis

Tratamiento de pacientes con inhibidores

Uno de los problemas más difíciles en el manejo de pacientes hemofílicos es el desarrollo de anticuerpos contra el F-VIII. La incidencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A severa o moderada está entre 10 y 20% y en pacientes con hemofilia B, únicamente entre el 3 y 6%. El 80% de los inhibidores son del tipo de alta respuesta (>5 U Bethesda) y el resto de baja respuesta (<5 U Bethesda). En pacientes tratados exclusivamente con productos recombinantes menos de la mitad de los inhibidores son de alta respuesta y un número importante son transitorios. La fisiopatología de la formación de inhibidores no es clara. Se ha observado el desarrollo de inhibidores más comúnmente en los pacientes con formas más severas de la hemofilia A y en miembros de una misma familia. Por otra parte se ha mencionado que los pacientes con hemofilia debida a mutaciones sin sentido, delecciones cromosómicas o inversión del intron 22 tienen inhibidores con más frecuencia que los que tienen pequeñas delecciones u otras mutaciones. Las opciones de tratamiento para el control del sangrado en pacientes con hemofilia A, con inhibidores se muestran en el cuadro V.^{1,2,5}

Terapia génica para hemofilia

Desde el momento en que fue posible la clonación de los factores de coagulación VIII y IX, la hemofilia ha sido considerada como una enfermedad génica con la posibilidad de ser curada a través de la terapia génica tomando en cuenta sus características especiales:

- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son secundarias a la falta de una proteína específica (F-VIII o F-IX)
- Estas proteínas circulan en pequeñas cantidades en el plasma
- Estas proteínas no requieren regulación
- Se necesita un aumento mínimo de los niveles

plasmáticos para mejorar los síntomas en casos severos

- Estas proteínas pueden ser producidas por cualquier tipo de célula que permita que sean vertidas a la sangre.
- Se dispone de modelos de hemofilia murinos y caninos para su estudio.

El principal reto ha sido poder establecer líneas celulares estables que incorporen el vector retroviral que continúe la expresión del gene y secrete la proteína en forma sostenida después de su implantación, *in vivo*, en cantidades suficientes para elevar los niveles plasmáticos de F-VIII o F-IX a por lo menos un 5% para transformar una enfermedad severa en una enfermedad moderada y en un futuro aumentar los niveles a un 25% para considerar, prácticamente "curados a los pacientes"^{2,5}

En la actualidad podemos considerar que existen productos seguros y eficaces para el tratamiento de reemplazo y que en un futuro próximo, será la primera enfermedad genética que sea curada a través de la terapia génica. El problema de la formación de inhibidores podría resolverse mediante la identificación de mutaciones genéticas con mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos en el diagnóstico prenatal e inducir la tolerancia inmune, *in utero*, a la administración de factores de coagulación y evitar el desarrollo de inhibidores. Por otra parte podrán desarrollarse productos recombinantes menos antigenicos que estén libres de los epítopos que más frecuentemente participan en la formación de inhibidores. Desde el punto de vista socioeconómico, se presenta como un reto, la producción de factores recombinantes menos caros que permitan tratar a mayor número de pacientes en los países en desarrollo y subdesarrollados.

Referencias

1. DiMichele D. and Neufeld EJ. Hemophilia. A New Approach to an Old Disease. Hematol/Oncol Clin NA;12:1315-1349.
2. Hoger Leon W. Hemophilia A. New Engl J Med. 1994;330:38-46.
3. Lusher JM, Arkin S, Abildgard ChE, Schwartz RS. and the

- Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. Recombinant factor VIII for the Treatment of Previously Untreated Patients with Hemophilia A. *New Engl J Med.* 1993;328:453-459.
4. Schwartz RS, Abildgaard ChF, Aledort LM, Arkin S et al. Human Recombinant DNA-Derived Antihemophilic Factor (Factor VIII) in the Treatment of Hemophilia A. *New Engl J Med.* 1990;323:1800-1805.
5. Manucci Pier M. Ham-Wasserman Lecture. Hemophilia and Related Bleeding Disorders: A Story of Dismay and Success en: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JM (Eds). 2002:1-9.

V. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand en México

Herminia Benítez-Aranda*

La enfermedad de von Willebrand (EvW) constituye el trastorno hereditario de las proteínas de la coagulación más frecuente del mundo. Fue descrita por primera vez por el doctor Erick von Willebrand en 1925 en una familia de las Islas Aland, en las costas de Finlandia. Él describió a la enfermedad como manifestación clínica diferente de la hemofilia, con predominio de hemorragia mucocutánea grave, con patrón de herencia autosómico dominante y con tiempo de hemorragia o sangrado prolongado.

El trastorno está ocasionado por la disminución cuantitativa y/o alteración cualitativa de la molécula del factor de von Willebrand (FvW); estas alteraciones impiden la formación del coágulo para detener la hemorragia en un episodio de sangrado.^{1,2}

Apesar de la descripción completa de las características clínicas de las manifestaciones graves de sangrado mucocutáneo y del patrón de herencia de la familia estudiada por el doctor Erick von Willebrand, no fue sino hasta 1957 (32 años después) en que se descubrió que la enfermedad era causada por una alteración diferente a la alteración producida por el factor VIII (FVIII) y se denominó por consiguiente como una enfermedad nueva como la EvW.

La forma de herencia de la EvW es autonómica dominante con excepción de la variante 3 que es autosómica recesiva. El gen que codifica el FvW está situado en el brazo corto del cromosoma 12.

El FvW es una glucoproteína plasmática multimérica de alto peso molecular que excede los 20 millones de Dalton y es sintetizada y almacenada en los megacariocitos y células endoteliales; consta de cuatro dominios A-B-C-D. El FvW posee dos funciones principales en la hemostasia: la primera consiste en facilitar la adherencia plaquetaria al tejido colágeno expuesto durante la lesión del endotelio vascular y la segunda, en participar como estabilizador del FVIII coagulante (FVIIIc).³⁻⁶

Epidemiología

Constituye la enfermedad hemorrágica hereditaria más frecuente del mundo. En Suecia se ha informado de 125 casos por millón de personas y en Italia, Rodeghiero ha informado 0.82% en la población pediátrica.⁷ Se desconoce la magnitud del problema en México, probablemente porque la enfermedad presenta variaciones clínicas importantes que van desde ausencia en las manifestaciones clínicas de sangrado mucocutáneo hasta manifestaciones graves de la enfermedad que ponen en peligro la vida del paciente por choque hipovolémico secundario a los episodios de sangrados.

Clasificación

En 1993 se estableció la nueva clasificación de la EvW basada en la fisiopatología, en las diferencias fenotípicas de la enfermedad y en el comportamiento clínico. Las alteraciones cuantitativas se denominan de la siguiente forma: EvW tipo 1: se caracteriza por la disminución cuantitativa, moderada del FvW. EvW tipo 3: que se caracteriza por la ausencia casi completa del FvW y el tipo 2 de la EvW que comprende las alteraciones cualitativas y se subdivide en 2A, 2 B, 2 N y 2 M.

Enfermedad de von Willebrand tipo 1. Es la forma más común y se caracteriza por deficiencia leve a moderada de la molécula completa del FvW. Representa 60 a 75% de todas las formas.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2 A. Está asociada a la pérdida de los multímeros de alto peso molecular, lo que disminuye la adhesión de las plaquetas al tejido colágeno durante la lesión del endotelio vascular.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2 B. La alteración funcional está dada por la pérdida parcial de los multímeros de alto peso molecular y se acompaña de trombocitopenia leve a moderada.

* Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2 N. El defecto se presenta en la región de unión del FVIIIC con el FvW lo que conlleva al aclaramiento plasmático rápido del FVIIIC por lo que los niveles plasmáticos de dicho factor se encuentran muy disminuidos.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2 M. Los multímeros de alto peso molecular son normales pero se presentan defectos funcionales en las subunidades del FvW. En algunos casos se observan multímeros de mayor peso molecular.

Las variantes de tipo 2 representan 15 a 20% del total de las variantes de la EvW.

Enfermedad de von Willebrand tipo 3. Se caracteriza por disminución importante de la molécula del FvW con niveles plasmáticos menores de 5% y por consiguiente también con disminución de los niveles plasmáticos del FVIIIC por debajo de 1%.

Esta variante constituye la más grave y representa aproximadamente 5 a 10% del total de la EvW.⁸

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se manifiesta por sangrado mucocutáneo (epistaxis, gingivorragia, metrorragia, sangrado de tubo digestivo alto y bajo) de gravedad variables que van desde sangrados leves hasta sangrados graves que ponen en peligro la vida del paciente. En la gran mayoría de los casos se recoge el antecedente hereditario positivo de sangrado en los familiares. En nuestra experiencia de 42 niños con diagnóstico de la enfermedad, 25 de 42 presentaron antecedente hereditario positivo de sangrado mucocutáneo, lo que corresponde a 60% y 35 de 42 niños (83%) presentaron historia de sangrado mucocutáneo positivo; sólo siete de los 42 niños fueron enviados por presentar tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado en relación al testigo, como parte de los estudios preoperatorios para amigdalectomía o hernioplastia. Epistaxis, gingivorragia y equimosis generalizada constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes así como la presencia de metrorragia en la niña adolescente. En la experiencia del Servicio de Hematología, del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), de 42 niños con EvW, la epistaxis se presentó en 28 de ellos, es decir en 67% de los mismos. De los 42 niños, tres eran adolescentes y cursaron con metrorragia grave que requirieron de la administración de concentrado eritrocitario para corrección de la anemia grave. En nuestro grupo de pacientes, las manifestaciones clínicas de sangrado mucocutáneo se presentaron por primera vez a los tres años de edad, como promedio. Debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, algunos pacientes pueden ser oligosintomáticos o asintomáticos, en tanto que otros cursan con hematomas y hemartrosis como se observa en la hemofilia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EvW constituye uno de los más difíciles dentro de las alteraciones hereditarias de las proteínas de la coagulación. En México el diagnóstico constituye un grave problema debido a que el conjunto de pruebas para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, sólo está disponible en hospitales considerados de tercer nivel de atención y por consiguiente los pacientes pueden permanecer durante mucho tiempo sin ser diagnosticados a pesar de las manifestaciones clínicas de sangrado.

El problema en el diagnóstico de certeza de la EvW puede ser resuelto o disminuido, mediante las recomendaciones hechas por la Sociedad de Hemostasia y Trombosis en 1994, por el grupo del doctor Sadler quienes establecieron las bases para la nueva clasificación de la EvW basados en los datos clínicos, en las diferencias fenotípicas y en la fisiopatología de la enfermedad y que pueden ser divididos en los siguientes pasos:

1. Pruebas de escrutinio: a) Antecedente de sangrado mucocutáneo en la familia y la historia de sangrado mucocutáneo en el paciente. La historia clínica de sangrado anormal en el paciente, es indispensable para establecer el diagnóstico de la alteración en los mecanismos de la hemostasia. Estos dos datos se encuentran presentes en 70 a 80% de los pacientes con EvW. En nuestra experiencia, las manifestaciones clínicas de sangrado mucocutáneo estuvieron presentes en 83% de los niños (25 de 42) y el antecedente hereditario positivo se obtuvo en 60% de los pacientes.⁹ b) Las determinaciones del TTPa, la cuenta de plaquetas y el tiempo de sangrado de Ivy: el TTPa sólo detecta a todos los pacientes con deficiencia cuantitativa grave de la EvW (EvW tipo 3 y algunos moderados de la EvW tipo 1) y a aquellos pacientes con alteraciones cualitativas de la EvW tipo tipo 2 N. Esto se entiende por las características fisiopatológicas de la enfermedad ya que en las variantes 3 y 2 N de la EvW, los niveles del FVIIIC se encuentran por debajo de 40% y puede ser detectado por consiguiente por la prueba de TTPa. De igual manera sucede con la determinación del tiempo de sangrado: esta prueba mide la primera fase de la hemostasia (fase primaria: adhesión de las plaquetas al endotelio vascular) y hasta antes de la nueva clasificación se consideraba que debería de estar anormal en todos los pacientes con EvW; sin embargo actualmente se acepta que la prueba posee variabilidad muy amplia y poca reproducibilidad y sólo se encuentra positiva en 50% de los pacientes con EvW. El tiempo de sangrado se encuentra prolongado en todos los pacientes con EvW tipo 3, en algunos de los pacientes con EvW tipo 1 y en los pacientes con EvW tipo 2 A

y 2B. La cuenta de plaquetas se encuentra en niveles normales en todos los pacientes con EvW excepto en los pacientes con EvW tipo 2 B y permite por consiguiente excluir a todos los pacientes con alteraciones en la fase primaria de la hemostasia secundarias a trombocitopenia no relacionada a EvW. Por consiguiente, las pruebas de escrutinio propuestas, son de gran utilidad para el diagnóstico de los pacientes con EvW y están accesibles para todos los laboratorios de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE y PEMEX de la República Mexicana.

2. Pruebas confirmatorias: a) Determinación del antígeno del FvW (Ag-FvW); esta prueba es esencial para el diagnóstico de la EvW. La determinación del Ag-FvW puede llevarse a cabo mediante técnica de inmunoabsorción enzimática (ELISA) que constituye una técnica más estandarizada y de mayor sensibilidad que la técnica inicial de Laurell. La determinación del antígeno por medio de anticuerpo monoclonal es preferible ya que representa una técnica de mayor especificidad. Otra técnica muy útil, constituye la determinación del antígeno mediante aglutinación con partículas de látex. Esta técnica es comparable en sensibilidad y especificidad con la técnica de ELISA y permite la determinación del Ag-FvW para muestras simples o aisladas en casos de urgencia; sin embargo, la prueba inmunológica es preferible a esta última técnica. El Ag-FvW se encuentra por debajo de los niveles considerados como normales para el FvW, en 80% de los pacientes y puede encontrarse en niveles normales en los pacientes con la forma moderada de EvW tipo 1, pero es indetectable en los pacientes con EvW tipo 3. Las personas con grupo sanguíneo tipo O poseen niveles de FvW por debajo de 40% pero sin manifestaciones de ningún tipo de sangrado anormal. b) Actividad del cofactor de la ristocetina (CoR-FvW); mide la actividad funcional de la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular dañado. La ristocetina es un glucopéptido que se une al FvW y a la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria y permite la aglutinación de las plaquetas dependiente del FvW. La actividad del cofactor de la ristocetina puede ser medida mediante agregometría o por técnica manual macroscópica. Esta técnica es cuantitativa y permite identificar las alteraciones cualitativas del FvW ya que la interacción del FvW con las plaquetas depende de los multímeros de alto peso molecular y tiene el mismo poder diagnóstico que la determinación del antígeno del FvW, pero la especificidad es mayor de acuerdo con otros autores. c) La siguiente prueba confirmatoria está dada por la determinación de la actividad del

FVIII (FVIIIc); el FVIIIc se encuentra disminuido en todos los pacientes con EvW tipo 3 ya que en estos pacientes los niveles del FvW son indetectables y por consiguiente los niveles del FVIIIc se encuentran muy disminuidos en su actividad, por debajo de 5%. De igual manera, los pacientes con EvW tipo 2 N poseen niveles muy disminuidos del FVIIIc. Como se puede entender, estas tres pruebas confirmatorias (determinación del FVIIIc, determinación del Ag-FvW y del Co-R) sólo se encuentran accesibles en los hospitales de tercer nivel, en la República Mexicana.

3. Pruebas especiales. Las pruebas que mencionaremos sólo están disponibles en estudios de protocolos de investigación en México: determinación de multímeros del FvW, capacidad de unión del FvW al tejido colágeno, aglutinación de plaquetas inducida por ristocetina, FvW plaquetario y capacidad de unión del FVIIIc al FvW.¹⁰

Como podemos comprender, hasta el momento actual, de acuerdo a la infraestructura requerida para establecer el diagnóstico de certeza de la EvW, disponemos de un subregistro de dicha enfermedad en México.

Referencias

1. Kasper C. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2000; 6: 84-93.
2. Berliner S, Seligsohn G, Zivelin A. A relatively high frequency of severe (type III) von Willebrand's disease in Israel. *Br J Haematol* 1986; 62: 535-43.
3. Ginsburg D, Sadler J. von Willebrand's disease: A database of point mutations, insertions, and deletions: For the Consortium of von Willebrand Factor Mutations and Polymorphism, and The Subcommittee on von Willebrand Factor and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 177-84.
4. Lavergne J, Piao Y, Ribba P. Functional analysis of the Arg 91 Glu substitution on the factor VIII binding domain von Willebrand factor demonstrates variable phenotypic expression. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 691-6.
5. Meyer D, Girma J. von Willebrand factor: Structure and function. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 99-104.
6. Ginsburg D, Bowie W. Molecular genetics of von Willebrand's disease. *Blood* 1992; 79: 2507-19.
7. Miller C, Graham J, Goldin L. Genetics of classic von Willebrand's disease. 1. Phenotypic variation within families. *Blood* 1979; 54: 117-35.
8. Quintana-González S. Enfermedad de von Willebrand. *Gac Med Mex* 2000; 136 (Supl 2): 121-6.
9. Benítez-Aranda H, Fernández G, Nieva-García B, Rodríguez-Zepeda MC, Juan-Shum, L, Bernaldez-Ríos R. Características clínicas de la enfermedad de von Willebrand. *Revista Biomédica* 2001; 12 (Supl 1): S46-S47.
10. Budde U, Drewkew E, Mainusch K, Schneppenheim R. Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand's disease. *Sem Thromb Hemostas* 2002; 28: 173-89.

VI. Síndrome antifosfolípido en niños

Norma López-Santiago

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una entidad descrita hace poco más de 20 años, caracterizada por la asociación de trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes en las primeras 10 semanas de gestación y la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o proteínas unidas a fosfolípidos,^{1,2} pueden o no existir otras alteraciones como trombocitopenia, anemia hemolítica inmunológica, isquemia cerebral transitoria, mielitis transversa, livedo reticularis, valvulopatía cardiaca, esclerosis múltiple-like y corea. Las primeras descripciones de esta entidad en niños se hicieron en 1979 por Olive y cols,³ con la identificación de un anticoagulante circulante que paradójicamente producía trombosis *in vivo*.

La primera evidencia de esta patología fue la identificación de falsos positivos en la serología para sífilis y más tarde se identificó la presencia de un fenómeno anticoagulante en las pruebas que utilizan fosfolípidos en sangre de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) llamado anticoagulante lúpico (AL) y que paradójicamente se acompañaba de trombosis y embolismo, más tarde la identificación de anticuerpos antifosfolípidos detectados por inmunoensayo que utilizan fosfolípidos en fase sólida y cofactores proteicos como blancos antigenicos y con pruebas de coagulación que indican la inhibición de reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos, con la identificación de anticuerpos dirigidos en contra fosfolípido aniónico cardiolipina llevó a proponer a esta entidad como independiente de LES y fue llamada inicialmente "síndrome anticardiolipina" más tarde renombrada "síndrome antifosfolípido".⁵) Los anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) pueden interferir tanto con la función procoagulante como con la anticoagulante.

En adultos sanos se ha reportado una frecuencia de 2% de anticuerpos anticardiolipina (aCL) en donadores menores de 65 años,⁶ mientras que Ginsberg en pacientes con trombosis venosa profunda con una edad media de 55 años, encontró una prevalencia de aCL de 18% y de AL 2%.⁷ En pacientes pediátricos aunque se ha observado un incremento en la incidencia, la mayoría de los reportes son de casos aislados, en la revisión realizada por Sutor y Uhl encontraron una incidencia de eventos trombóticos no relacionados a cateterización de 0.7-1.9:100,000 niños en diversos hospitales pediátricos de América del Norte

y Europa;⁸ Kratz y cols., reportaron recientemente un estudio en el que incluyeron 10 niños con enfermedades autoinmunes y autoinmunes-like, 88 niños con infecciones, 20 niños con enfermedades metabólicas, 65 niños con otras enfermedades y 20 niños sanos, 65 de estos niños (32%) tuvieron anticuerpos antifosfolípidos presentes con la mayor incidencia en los niños con enfermedades autoinmunes y autoinmunes-like.⁹

La génesis de los anticuerpos presentes en el SAF y su especificidad antigenica no está bien establecida, aunque inicialmente fueron reconocidos dando respuestas falsas positivas a pruebas de sífilis y posteriormente en enfermedad de Lime, la identificación en estas enfermedades generalmente es de anticuerpos que reconocen directamente epítopos de fosfolípidos y no están asociados a manifestaciones clínicas, mientras que en el SAF son anticuerpos dirigidos contra epítopos de fosfolípidos unidos a proteínas (β 2 glicoproteína [β 2GPI]) y son denominados cofactor-dependientes. La función fisiológica de la β 2GPI no está bien definida, los ensayos en modelos animales parecen apoyar la relación de la presencia de anticuerpos y el desarrollo de trombosis.⁵ Se han identificado otros cofactores y blancos antigenicos que incluyen a la protrombina, factor V, proteína C y S, anexina V, cininógeno de alto y bajo peso molecular. Particularmente la proteína C puede ser un blanco de aCL en presencia de cardiolipina y b2GPI, llevando a su disfunción. En algunos pacientes con SAF se han encontrado anticuerpos que reconocen a la heparina e inhiben la formación del complejo antitrombina III-trombina. La anexina V parece ser una de las proteínas particularmente involucradas en la patogenia de las trombosis, ya que recientemente se ha observado que IgG obtenida de pacientes con SAF reduce la unión de anexina V a placas cubiertas con microtítulos de fosfolípidos, esta reducción de anexina V es dependiente de anticuerpos anti- β 2GPI y correlaciona con trombosis clínica.^{10,11}

El efecto del AL ocurre cuando los AcAF con especificidad contra cofactores como β 2GPI y protrombina, inhiben el ensamblaje del complejo Xasa-protrombinasa sobre la superficie de fosfolípidos, en ausencia de anexina V, lo cual provee una explicación atractiva para la paradoja de su efecto trombótico.^{12,13}

Cuadro I. Criterios para la Clasificación del Síndrome Antifosfolípido

Criterios clínicos:

Trombosis vascular:

- Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, ocurriendo dentro de algún tejido u órganos

Complicaciones del embarazo:

- Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales que ocurren en las primeras 10 semanas de gestación
- Uno o más nacimientos antes de 34 semanas de gestación de neonatos morfológicamente normales
- Tres o más abortos espontáneos inexplicados en las primeras 10 semanas de gestación

Criterios de laboratorio:

Anticuerpos anticardiolipina:

- Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM circulantes en sangre en títulos moderados o altos en dos o más ocasiones con seis semanas de diferencia

Anticuerpos de anticoagulante lúpico:

- Anticuerpos de anticoagulante lúpico detectado en la sangre en dos o más ocasiones con seis semanas de diferencia, de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

En el consenso internacional sobre criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido primario, realizado en Sapporo, Japón en 1999 que los divide en criterios clínicos y de laboratorio de acuerdo al cuadro I.¹⁴

La manifestación clínica más común es la presencia de trombosis venosas profundas en miembros inferiores, la mitad de estos pacientes cursan con embolismo pulmonar. Las trombosis arteriales son menos comunes, y frecuentemente cuando se presentan se manifiestan como isquemia o infartos, el cerebro es el sitio más afectado (50%), seguido de las coronarias (23%) y el resto está distribuido en el resto del organismo, dependiendo del sitio y el tamaño de la obstrucción, serán las manifestaciones clínicas relacionadas.⁴ La trombocitopenia se ha reportado hasta en 26% de los pacientes adultos con SAF, en niños la trombocitopenia se ha reportado como una primera manifestación de SAF, y generalmente está asociado a manifestaciones hemorrágicas relacionadas a la severidad de la trombocitopenia; aunque no ha sido un hallazgo consistente, parece haber formación de anticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias coincidiendo con la presencia de AL y aCL.^{15,16} Aunque la presencia de Coombs positivo se ha reportado hasta en 14% de pacientes con SAF, sólo 4% de ellos cursaron con anemia hemolítica inmunológica.¹⁷ En raras ocasiones los pacientes con SAF desarrollan un cuadro agudo con trombocitopenia severa, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, falla multiorgánica acompañada de hipertensión o evidencia histológica de oclusión de vasos pequeños y grandes que ocurre en pocos días o semanas y ha sido llamado SAF catastrófico.¹

La detección de aCL se realiza mediante técnicas de ELISA que miden idiotipos de IgG, IgA e IgM anti-β2GPI.

En presencia de AL existen anormalidades en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos incluyendo el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de veneno de víbora de Russel, este último es el más útil cuando se sospecha la presencia de AL, otra prueba de utilidad es el tiempo de coagulación con kaolin, en ambas un alargamiento en la prueba traduce la presencia de anticuerpos de AL tanto IgG como IgM. La confirmación de la presencia de AcAL se establece por la corrección del tiempo de coagulación prolongado después de la adición de exceso de fosfolípidos o plaquetas que han sido congeladas y descongeladas.¹⁸

La mayoría de las recomendaciones de terapia antitrombótica en niños es extrapolada de adultos, sin embargo debe tomarse en consideración que los factores protrombóticos asociados son menores.^{1,19,20} En forma profiláctica se ha sugerido utilizar heparina subcutánea sólo en casos de inmovilización prolongada o cirugía; en casos de trombosis se recomienda la utilización de heparina intravenosa de 50-150 U/kg en el momento de la punción y posteriormente infusión a bajas dosis, en estos casos la mayoría de los autores coinciden en la necesidad de continuar con profilaxis a base de warfarina a dosis de 0.2 mg/kg para mantener un INR entre 2 y 2.9 con o sin aspirina a dosis de 75 mg/día. No hay suficiente información en cuanto a la recurrencia de eventos trombóticos en pediatría, por lo que será necesario el seguimiento prospectivo de estudios multicéntricos para poder establecer la evolución a largo plazo en niños.

Referencias

1. Ravelli A, Martín A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1997;23(3):657-676.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
3. Godfrey T, D'Cruz D. Antiphospholipid syndrome: general features. En Kamashta MA Ed, *Hughes Syndrome*, Springer-Verlag London, Great Britain, 8-19, 2000.
4. Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002;346(10):752-63.
5. Rand J. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circulation Res* 2002;90:29-40.
6. Fields R, Toubbeh H, Searles R, Bankhurst A. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:623-5.
7. Ginsber J, Wells P, Brill EP, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
8. Sutor AH, Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. *Sem Thromb Hemostas* 1997;23:237-46.
9. Kratz C, Mauz-KC, Kruck H, et al. Detection of antiphospholipid antibodies in children and adolescents. *Pediatric Hematol Oncol* 1998;15:325-32.
10. Willems GM, Janssen MP, Comfurius P, et al. Competition of annexin V and anticardiolipin antibodies for binding to phosphatidylserine containing membranes. *Biochemistry* 2000;39:1982-9.
11. Rand JH, Wu XX, Giensen P, et al. Antiphospholipid antibodies reduce annexin V and accelerate coagulation on cell membranes: mechanistic studies with a monoclonal antiphospholipid antibody. *Thromb Haemost* 1999;82(suppl):1531a.
12. Rand JH, Wu XX, Giesen P. A possible solution to the paradox of the "lupus coagulation": antiphospholipid antibodies accelerate thrombin generation by inhibiting annexin V. *Thromb Hemost* 1999;82:1376-7.
13. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652-60.
14. Wilson WA, Gharavi AE, Koike SA, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
15. Montecucco C, Caporali R. Hemocytopenias in antiphospholipid syndrome. En Kamashta MA Ed, *Hughes Syndrome*, Springer-Verlag London, Great Britain, 20-31, 2000.
16. von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, et al. Clinical Characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatrics* 1996;129:339-45.
17. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;112:682-98.
18. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
19. Bick RL. The antiphospholipid-thrombosis syndromes: fact, fiction, confusion and controversy. *Am J Clin Pathol* 1993;100:477-80.
20. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia and miscellaneous conditions. *BMJ* 2003;326:93-6.

VII. Alteraciones trombogénicas en la enfermedad arterial coronaria

Raúl Izaguirre-Avila*

La aterosclerosis afecta la circulación de órganos vitales e incrementa notablemente la morbilidad y mortalidad entre la población de los países industrializados. Su expresión clínica más grave es la aterotrombosis, que lesiona principalmente a la circulación arterial coronaria y cerebral, así como a las arterias distales. Esta enfermedad produce síndromes graves, como infarto agudo del miocardio (IAM), infarto cerebral, angina inestable, muerte súbita e isquemia cerebral transitoria. La aterosclerosis es la primera causa de muerte en numerosos países.¹ Diversos estudios epidemiológicos han establecido una clara asociación con factores de riesgo, como la edad, el sexo, el tabaquismo, las dislipidemias, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes y la escasa actividad

física². También existe una clara tendencia familiar que sugiere la presencia de polimorfismos genéticos relacionados con el riesgo de eventos oclusivos arteriales.

La naturaleza trombótica del infarto agudo del miocardio fue establecida por Herrick desde 1910. En los últimos 20 años se ha acumulado gran cantidad de conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos que participan en la aterotrombosis aguda que se produce a partir de la ruptura de una placa de ateroma o de erosión endotelial. Siendo una enfermedad trombótica, el interés de las investigaciones se ha centrado en dilucidar los mecanismos que conducen al estado de hipercoagulabilidad y la manera de prevenirla o revertirla. Ello ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

* Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

En la enfermedad arterial coronaria se han descrito numerosas alteraciones trombogénicas que pueden ser clasificadas de la siguiente manera: a) disfunción o hipofunción endotelial, b) hiper-reactividad plaquetaria, c) incremento de factores de la coagulación, d) trastornos en la regulación de la coagulación, e) disminución en la actividad fibrinolítica, f) hiperplasia o hipertrofia del músculo liso arterial. Algunas de estas alteraciones se han relacionado con variantes polimórficas en los genes que codifican la síntesis de proteínas de la coagulación, de la fibrinólisis y de los receptores de las plaquetas, así como las que regulan el metabolismo de los lípidos. En estos polimorfismos genéticos radica la tendencia familiar a sufrir eventos oclusivos arteriales.

Disfunción o hipofunción endotelial

Las alteraciones del endotelio incluyen: disminución de la respuesta fibrinolítica a la oclusión venosa, disminución del activador tisular del plasminógeno (at-Plg) e incremento de su inhibidor (Inh-at-Plg). Otras anomalías son incremento en la producción y disponibilidad del factor tisular, incremento en la producción y liberación del factor de von Willebrand, interferencia de la Lp (a) con el inhibidor de la vía del factor tisular, trastornos en la producción de la prostaciclina y disminución del óxido nítrico.

Hiper-reactividad plaquetaria

Las plaquetas tienen un papel primordial en la aterotrombosis. Se activan por la exposición de colágeno, la generación local de ADP y trombina, así como por la turbulencia del flujo arterial. Los estudios clínicos de prevención secundaria de IAM han mostrado que sólo con inhibir algunas vías de activación plaquetaria, como la del tromboxano A2 con ácido acetil salicílico³ o la activación dependiente de ADP con thienopiridinas,⁴ se logra reducir de manera significativa el riesgo de un segundo evento.⁵ La fractura inicial de la placa produce activación plaquetaria por varias vías y ellas a su vez incrementan la generación de trombina. Algunos estudios han relacionado el número de plaquetas y su reactividad⁶ con enfermedad arterial coronaria. A pesar de los intentos de encontrar relación entre polimorfismos (PLA1/PLA2) de la glucoproteína IIb/IIIa con EAC, no existen suficientes datos para apoyar esta hipótesis.⁷ Se ha descrito la deficiencia de lipooxigenasa plaquetaria en individuos jóvenes con IAM,⁸ debido a hiper-reactividad secundaria.

Incremento de factores de la coagulación

En aterosclerosis, se ha descrito incremento del fibrinógeno y de la velocidad de polimerización del fibrinógeno, así como de los factores VII, VIII, y de von Willebrand. El incremento de FG se considera un factor de riesgo de EAC con mayor valor predictivo que el colesterol, aunque existe controversia sobre el valor individual y los métodos de medición⁹. El FG participa en la formación del trombo, en la agregación plaquetaria, incrementa la viscosidad plasmática, alimenta el crecimiento de la placa aterosclerosa y estimula la migración de músculo liso. El fibrinógeno también se incrementa en los días siguientes al IAM,¹⁰ como resultado de la inflamación aguda que sigue a la necrosis tisular y podría estar involucrado en los casos de trombosis coronaria recurrente y angina post IAM y re-infarto.

Algunos estudios han relacionado el incremento del factor VII con EAC,¹¹ pero los resultados son contradictorios debido a la diversidad de los métodos empleados para dosificarlo y a que existe una relación directa entre la grasa de la dieta y los niveles de factor VII.^{12,13} El exceso de este factor facilitaría la respuesta trombogénica después de la exposición de factor tisular en la placa aterosclerosa rota. El incremento del factor VIII también se ha relacionado con mayor riesgo de sufrir IAM en ancianos varones o infarto cerebral en mujeres ancianas. Existe controversia en la interpretación de los resultados, debido a la estrecha relación entre el incremento del fVIII con el de von Willebrand observado en aterosclerosis.¹⁴ El papel del fVIII en la aterotrombosis sería incrementar la generación de trombina y fibrina. Otros estudios han relacionado los niveles elevados de factores XII y X con EAC mientras que no se ha encontrado asociación con el factor IX. Recientemente ha surgido interés en algunas variantes genéticas de los factores de coagulación, sobre todo del fVII, con el riesgo de IAM. Aunque en algunos estudios se ha relacionado la variante 20210A de la protrombina con IAM y la extensión de la enfermedad,¹⁵ los resultados sobre el papel de esta mutación como factor de riesgo cardiovascular aún son contradictorios.¹⁶

Trastornos en la regulación de la coagulación

Las deficiencias de las proteínas C (PC) y S (PS) de la coagulación, así como de antitrombina III se han relacionado más con trombosis venosa que arterial. Existen algunos casos de IAM relacionados con deficiencias de PS y PC. La mutación Leiden del fV no se ha relacionado con aterotrombosis, aunque se ha descrito

una elevada prevalencia de resistencia a la proteína C activada (RPCA) adquirida. Algunos estudios sugieren una prevalencia alta de RPCA entre individuos con IAM.¹⁷ En nuestro laboratorio hemos encontrado 11.3% de RPCA entre 53 individuos supervivientes de IAM.

Disminución en la actividad fibrinolítica

Se ha encontrado una asociación positiva entre el tiempo de lisis de euglobulinas y EAC, sobre todo en hombres jóvenes con IAM. En nuestro laboratorio hemos encontrado disminución de la respuesta fibrinolítica a la oclusión venosa en el 68% de supervivientes de IAM. Otras alteraciones son: incremento del In-at-PIg y disminución del at-PIg,¹⁸ relacionadas con algunas variantes polimórficas. El incremento de los complejos plasmina-antiplasmina incrementa 3.6 veces la incidencia de EAC. Los DD se han asociado con EAC e indican un alto recambio del fibrinógeno. Existe una relación directa del incremento de los DD con el FG y el fragmento 1+2 de protrombina.¹⁹ También se han comunicado casos de deficiencia del factor XII en individuos con IAM, relacionados a insuficiencia en la actividad fibrinolítica.²⁰ En supervivientes de IAM e infarto cerebral se ha encontrado interferencia de la Lp (a) con la fibrinólisis.

Hiperplasia e hipertrofia del músculo liso arterial

Normalmente, tanto la heparina no fraccionada como la de bajo peso molecular, inhiben la migración y crecimiento de las células de músculo liso en las arterias. A su vez, estas células producen sulfato de dermatán, que activa al cofactor II de heparina para inhibir a la trombina. En aterosclerosis se ha descrito disminución de la heparina endógena así como resistencia a la acción anticoagulante de la exógena. Ello favorece la migración e hipertrofia del músculo liso inducida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

En conclusión, los estudios epidemiológicos apoyan el papel del FG como factor de riesgo cardiovascular, pero no hay datos consistentes respecto a los otros factores de coagulación a pesar de algunas evidencias que lo sugieren. Los estudios de observación tampoco prueban que la asociación sea casual y tal vez la explicación podría ser que el estado inflamatorio asociado a la aterosclerosis sea el factor responsable del incremento de algunos de ellos, como el fVIII, fvW, at-PIg antigénico y los DD. Se requiere de un mayor número de estudios epidemiológicos y de la estandarización de las técnicas de medición en el laboratorio de coagulación para establecer el verdadero valor predictivo de estos factores trombogénicos, y de los que se han sugerido recientemente, como el factor XIII, el factor

tisular, el inhibidor de la fibrinólisis dependiente de trombina y los otros factores de la vía intrínseca de la coagulación.

Referencias

1. **Olvera S.** Epidemiología de la aterosclerosis coronaria. En: Posadas C. Dislipidemias y aterosclerosis. México, Interamericana-McGraw-Hill 1995:29-41.
2. **Chávez-Domínguez R.** Factores de riesgo lipídicos. Epidemiología general de la aterosclerosis en México. En: Alcocer-Díaz-Barreiro L. Pautas en Cardiología Preventiva. México. Ediciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Grupo MIND 1999:1-21.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
4. **Izaguirre R, De Peña A, Barinagarrementeria F, González H, Ramírez A, Ruiz JL, et al.** Effect of clopidogrel on platelet aggregation and plasma concentration of fibrinogen in subjects with cerebral or coronary atherosclerotic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:169-177.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
6. **Thaulow E, Eriksson, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF.** Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991;84:613-7.
7. **Zhu MM, Weedon J, Clark LT.** Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa/PIA1/PIA2 polymorphism with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:1000-5.
8. **Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J.** Platelet lipoxygenase defect (Wien-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol*. 1993;36:202-5.
9. **Izaguirre R, Zaldívar H.** El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:7-10.
10. **Izaguirre R, Ruiz de Chávez A, Villavicencio R, Gómez A, Mar R, Spíndola MC et al.** Variaciones en la hemostasia y fibrinólisis durante el tratamiento del infarto agudo del miocardio con activador tisular del plasminógeno. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993;63:235-240.
11. **Meade TW, Mewton S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR et al.** Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
12. **Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J.** Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy man. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-9.
13. **Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G.** Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy man. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1539-44.
14. **Rumley A, Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP.** Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the caerphilly heart study. *Br J Haematol* 1999;105:110-6.
15. **Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Chiusolo P, Manzoli A, Casorello I et al.** Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *Eur Heart J* 2002;23:26-30.

16. Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, Van Bockxmeer FM. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998;80:878-80.
17. Avellone G, Di Garbo V, Di Raimondo D, Bono M, Abruzzese G, De Simone R, et al. Evaluation of resistance to activated protein C in myocardial infarction patients. *Minerva Cardioangiologica* 2001;49:363-8.
18. Gram J, Bladbjerg EM, Moller L, Sjol A, Jespersen J. Tissue-type-plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease. A nested case control study. *J Intern Med* 2000;247:205-12.
19. Lowe GD, Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen-activator-inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly. *Thromb Haemost* 1998;79:129-133.
20. Pedersen OD, Munkvad S, Gram J, Kluft C, Jespersen J. Depression of factor XII-dependent fibrinolytic activity in survivors of acute myocardial infarction at risk of reinfarction. *Eur Heart J* 1993;14:785-9

VIII. Coagulación intravascular diseminada

Rogelio Paredes-Aguilera

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno adquirido de hemostasis, de etiología múltiple, manifestaciones clínicas variables y de consecuencias potencialmente devastadoras. Es un proceso patológico que actúa como mecanismo intermedio de enfermedad, aparece en el seno de una enfermedad subyacente y resulta de una activación generalizada del mecanismo de la coagulación, en forma más extensa que la normalmente confinada a áreas de lesión local, cuya consecuencia clínica es la formación de trombos de fibrina en la microcirculación con oclusión de los vasos pequeños, lo que conduce a trastornos hemodinámicos, grados diversos de isquemia, necrosis tisular, eventualmente falla orgánica múltiple y activación secundaria conjunta de la fibrinólisis. Desde el punto de vista hematológico el cuadro clínico se caracteriza además del fenómeno trombótico, por una diátesis hemorrágica, debida a un consumo anormal de los factores de la coagulación y las plaquetas, por interferencia en la polimerización de los monómeros de fibrina y trastornos en la función de las plaquetas por los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina.^{1,2}

Hemostasia normal

La hemostasia fisiológica resulta de un delicado equilibrio entre la coagulación (formación de trombos) y la fibrinólisis. Este equilibrio depende del funcionamiento normal de varios sistemas estrechamente interrelacionados entre sí que son: endotelio vascular, el mecanismo de la coagulación, el sistema anticoagulante natural, el sistema fibrinolítico, las plaquetas y la dinámica de la corriente sanguínea. El endotelio vascular

interviene regulando la formación del coágulo y la lisis del mismo, mediante expresión en la superficie de trombomodulina, factor tisular (FT) y activador tisular del plasminógeno. Se pueden considerar tres etapas en el proceso de coagulación sanguínea: 1. una secuencia inicial de reacciones que generan un activador de la protrombina; 2. una segunda etapa, en la que este activador de la protrombina convierte ésta en trombina; 3. una tercera etapa en la cual la trombina escinde fibrinopéptidos a partir del fibrinógeno y activa el factor XIII, lo que da lugar al depósito y enlaces cruzados de la fibrina. La coagulación de la sangre puede iniciarse de dos maneras diferentes: mediante exposición de la sangre con una superficie anormal como el endotelio lesionado de un vaso por activación del factor XII (activación del mecanismo intrínseco) o mediante la adición de FT o factor hístico a la sangre, con la formación resultante de un complejo FT/VII (activación del mecanismo extrínseco), el cual al biodegradar el FIX (activación del complejo Xasa) activa también el mecanismo intrínseco. Por cualquiera de ambos mecanismos la protrombina puede ser convertida a trombina. La activación de la protrombina por ambos mecanismos da origen a un fragmento inerte de la protrombina denominado fragmento 1+2 (PF 1+2) y a un producto intermedio, el cual se convierte posteriormente en alfa-trombina. Una vez producida la trombina puede proceder a biodegradar al fibrinógeno o combinarse con su principal antagonista la antitrombina para dar origen al complejo trombina-antitrombina (TAT). La conversión de protrombina a trombina es un evento crucial en la coagulación normal de la sangre; la trombina produce la biodegradación del fibrinógeno de una manera ordenada

y altamente específica. Primero produce ruptura de la cadena alfa con liberación del fibrinopéptido A y posteriormente de la cadena beta con liberación del fibrinopéptido B dando origen a los monómeros de fibrina, los que se polimerizan para formar el coágulo de fibrina. Simultáneamente la trombina activa al factor XIII estabilizando el coágulo de fibrina al catalizar la formación de entrecruzamientos entre los monómeros de fibrina escalonados. Existe diverso mecanismo de autorregulación de las reacciones de coagulación sanguínea; uno de los más importantes consiste en la fijación de la trombina a la trombomodulina en el endotelio vascular. La formación del complejo trombina/trombomodulina produce biodegradación y activación de la proteína C (PCa). La PCa inhibe la formación de trombina, al degradar los factores V y VIII. Por otra parte, el complejo trombina/trombomodulina carece de capacidad para coagular el fibrinógeno. Otro mecanismo capaz de prevenir la expansión de la coagulación a la periferia de los tejidos lesionados, consiste en la inactivación de los factores de la coagulación por inhibidores circulantes tales como el inhibidor de la vía del factor tisular, el inhibidor del C1 y la antitrombina III. Otro mecanismo es la activación de la fibrinólisis que es una respuesta normal al depósito de fibrina *“in vivo”*. El plasminógeno precursor inerte de la plasmina se une a la fibrina. Un activador del plasminógeno, liberado de las células endoteliales se adsorbe también en la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina. La plasmina produce degradación de la fibrina, moléculas solubles y de tamaño progresivamente menor. La fibrinólisis intravascular se limita normalmente a la lisis de la fibrina sin proteólisis simultánea del fibrinógeno circulante.^{1,2}

Fisiopatología de la CID

El proceso patológico que subyace en la CID es la activación masiva de la coagulación y de la fibrinólisis que sobrepasan a los mecanismos normales de regulación, produciendo simultáneamente trombosis y fibrinólisis. En cuanto la trombina pasa al torrente sanguíneo, se comporta como lo haría a nivel local iniciando la biodegradación del fibrinógeno y la formación de MF los cuales se polimerizan formando coágulos de fibrina, en la microcirculación cerebral, renal, pulmonar, intestinal, hepática y cutánea, que interfieren con el flujo sanguíneo, provocan isquemia periférica, daño orgánico múltiple y eventualmente la muerte. El depósito masivo de fibrina en la microcirculación condiciona un atrapamiento de las plaquetas y trombocitopenia, un consumo anormal de los factores de la coagulación y de las proteínas del Sistema Anticoagulante Natural. Por otra parte, en la CID también existe un incremento en la actividad de la plasmina, inducida por la activación del Sistema de Contacto

(Factor XII) y del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Cuando la plasmina pasa a la circulación y actúa como lo hace normalmente a nivel local sobre la fibrina, produce también biodegradación del fibrinógeno generando primero una serie de moléculas grandes y posteriormente más pequeñas denominadas productos de degradación del fibrinógeno (PDF). Los PDF afectan la coagulación por diversos mecanismos; los fragmentos generados en la etapa precoz de la biodegradación del fibrinógeno (fragmentos X y Y) cuando se combinan con MF, interfieren en su polimerización impidiendo la formación del trombo de fibrina y forman complejos insolubles, resistentes al efecto coagulante de la trombina. Por otra parte, actúan como antitrombinas o inhibidores por competición, ya que compiten con el fibrinógeno por la trombina disponible. Cuando los fragmentos D y E se combinan con los MF dan origen a un gel de fibrina completamente anormal y como tienen gran afinidad por las membranas plaquetarias, inducen un defecto funcional marcado de las plaquetas. La activación sistémica de la plasmina produce también biodegradación de los Factores V, VIII, IX, X, XI y XII, lo que indica que la depleción de los factores de la coagulación depende del efecto combinado del consumo anormal inducido por la trombina y de la proteólisis inducida por la hiperfibrinólisis.³⁻⁵ La formación de trombina y plasmina circulantes son los eventos centrales en CID y puede haber diferencias considerables en la magnitud de elevación de la plasmina y de la trombina en los distintos procesos patológicos. De hecho, se ha comprobado que el cociente plasmina/trombina es alto en los enfermos con leucemia aguda promielocítica (LAP) LAM M-3, lo que determina un aumento de la fibrinólisis, mientras que en la sepsis existe un aumento del cociente trombina/plasmina lo que ocasiona un predominio de fenómenos trombóticos.⁶ El desarrollo de CID tiene como rasgo distintivo común, la activación sostenida aguda o crónica del mecanismo de la coagulación con formación de trombina y activación secundaria conjunta de la fibrinólisis con formación de plasmina, inducida por mecanismos patogénicos diferentes y que varían de acuerdo a la etiología de la CID. El mecanismo patogénico puede producir activación del mecanismo intrínseco o extrínseco de la coagulación o activación de la protrombina o el FX, aunque en ocasiones la activación puede ser de origen multifactorial. La endotoxemia, la suspensión de partículas insolubles, la presencia de complejos inmunes circulantes o cualquier agresión que ocasione una lesión endotelial, pueden provocar CID por activación anómala del mecanismo intrínseco de la coagulación (activación del factor XII). Algunos estudios recientes parecen sugerir que la activación anómala del mecanismo de la coagulación inducida por endotoxina o citocinas es mediada fundamentalmente a través de una activación del mecanismo extrínseco de la coagulación FT/factor

VIIa). Se ha demostrado que en condiciones fisiológicas, no hay expresión de FT en la superficie luminal del endotelio vascular y sólo se detectan pequeñas cantidades en las células sanguíneas circulantes. Sin embargo, durante una infección o después de la exposición a agentes capaces de desencadenar CID (endotoxina o factor de necrosis tumoral), es posible demostrar un aumento en la expresión del FT en monocitos, macrófagos y células endoteliales; por otra parte, en modelos experimentales, la inhibición de la activación del factor XII no es capaz de prevenir la CID inducida por endotoxina, lo que sugiere que su acción no es esencial para la activación de la coagulación inducida por este mecanismo.⁷⁻⁹ Las lesiones tisulares de cualquier clase, como las inducidas por isquemia, estrés metabólico excesivo, químicos, infecciones, tumores o la activación de la vía alterna del sistema del complemento, pueden desencadenar CID por aumento en la expresión y liberación a la circulación de FT, con la consecuente activación del mecanismo extrínseco de la coagulación. En forma similar, la destrucción de hematíes con liberación de ADP eritrocitario y fosfolípidos de la membrana eritrocitaria o la activación de leucocitos circulantes en respuesta a endotoxina, complejos inmunes o células cancerosas, también pueden desencadenar el fenómeno a través de un mecanismo patogénico idéntico. Las células leucémicas pueden liberar espontáneamente FT y las células cancerosas también pueden activar directamente el complejo Xasa. El mecanismo patogénico de la diátesis hemorrágica en LAM-M3 es de origen multifactorial y refleja la interacción de diversos procesos fisiopatológicos. Se ha demostrado la activación de por lo menos tres diferentes sistemas, el de la coagulación, la fibrinólisis y de la proteólisis inespecífica. Los mecanismos por los cuales las células leucémicas en LAM-M3 pueden inducir CID son los siguientes: 1. Expresión o liberación de factores con actividad procoagulante entre las cuales se han identificado: factor tisular, un receptor de membrana del factor V que facilita el ensamblaje del complejo protrombinasa y un factor procoagulante del cáncer que activa directamente el factor X independientemente de la presencia de factor VII. 2. La expresión de enzimas proteolíticas en los premielocitos leucémicos, elastasa y quimiotripsina las cuales tienen la capacidad de degradar diversos factores de la coagulación “*in vitro*”, la elastasa puede causar también, ruptura de la molécula de fibrinógeno produciendo un patrón de productos de degradación diferentes de los generados por la plasmina y 3. La secreción de citocinas inflamatorias como la interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁰ Finalmente algunas enzimas proteolíticas contenidas en venenos de serpiente, pueden desencadenar CID por activación anómala del mecanismo de la coagulación en la primera y tercera etapa.

Etiología

La infección es la causa más frecuente de activación del mecanismo de la coagulación y es un proceso que se observa independientemente del microorganismo infectante, Gram negativo o Gram positivo. La septicemia es una respuesta sistémica a la infección. Se define como severa cuando se asocia con disfunción orgánica, hipoperfusión e hipotensión y se presenta en 2.8 de cada 100 pacientes que son egresados de hospitales. La endotoxina (LPS) desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las infecciones por bacterias Gram negativas, mientras que en las infecciones por bacterias Gram positivas el choque séptico puede desencadenarse por dos mecanismos diferentes; por exotoxinas que actúan como superantígenos en infecciones por estafilococo o estreptococo o por fragmentos de membrana las cuales son capaces de activar las secuencias de eventos que culminan en el choque séptico. La septicemia y el choque séptico se piensa que resultan de la activación excesiva y liberación de una variedad de mediadores inflamatorios. Las citosinas involucradas en la patogenia del síndrome de septicemia son FNT α , IL-1 α/β , antagonista de la IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e γ Interferón. Hace 35 años se demostró que la activación del mecanismo de la coagulación se correlacionaba con el estado de choque en los pacientes sépticos, el 31% de los pacientes que presentaban estado de choque (73% < 1 año de edad) desarrollaron CID fulminante, en contraste con ninguno de los que no lo presentaban. Sin embargo en este grupo de pacientes se demostró alteraciones hemostáticas que podrían corresponder a CID de grado bajo.¹¹ Otro estudio por la misma época confirmó mediante monitoreo seriado de los parámetros hematológicos que 9 % de los pacientes con infecciones bacterianas agudas presentaban alteraciones compatibles con CID fulminante y 26.4% de los pacientes con evolución tórpida por pobre respuesta al tratamiento antimicrobiano, CID de grado bajo.¹² El pico de incidencia de la CID en pediatría se encuentra en la etapa neonatal, observándose otro pico en la etapa de la lactancia, etapas de la vida donde predominan las infecciones bacterianas sistémicas. El recién nacido tiene una mayor propensión a desarrollar CID, por la disminución fisiológica del sistema de inhibidores y activadores del sistema fibrinolítico, una capacidad de depuración no suficientemente desarrollada del sistema retículo endotelial y una mayor facilidad a desarrollar estasis, acidosis, hipoxia, hipotermia y choque. La LAM-M3 es otra causa frecuente de CID en niños, al igual que las LAM-M4 y M5. En el Instituto Nacional de Pediatría el 70% de los pacientes con LAM-M3 presentaban manifestaciones clínicas y hematológicas de CID en el momento del diagnóstico. Otras causas de CID por daño endotelial, incluyen anormalidades

vasculares como los hemangiomas gigantes, y los aneurismas aórticos o en arterias periféricas. Entre las diversas causas de CID en obstetricia que pueden desencadenar la complicación por liberación de tromboplastina tisular a la circulación en los recién nacidos, podemos mencionar la preeclampsia, eclampsia, abruptio placentae y embarazo gemelar con feto muerto y otras causas de CID en la etapa neonatal son el síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática (SIRI), asfixia neonatal y algunos tumores congénitos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas suelen ser la expresión de la enfermedad subyacente, la CID o ser el resultado de ambos procesos, e incluyen: fiebre, hiperventilación, riego sanguíneo periférico inadecuado, hipotensión arterial, acidosis, hipoxemia, estado de choque, la expresión de un amplio espectro de fenómenos trombóticos y hemorrágicos con evidencia de disfunción orgánica múltiple. La CID puede ser aguda o crónica y variar de acuerdo al grado de activación del mecanismo de la coagulación y fibrinólisis, el nivel de los inhibidores y el potencial compromiso endotelial por el desarrollo o persistencia de trastornos en los mecanismos homeostáticos. La CID aguda o fulminante es de instalación rápida y progresiva y se caracteriza por hemorragias dramáticas y trombosis fulminantes que ponen en peligro la vida y pueden eventualmente terminar en la muerte de los pacientes. La CID crónica se caracteriza por sangrados y trombosis moderadas o leves. Se han descrito tres etapas en la CID aguda: un período de activación que corresponde al momento de entrar en contacto con una de las múltiples patologías que activan el sistema de la coagulación (mecanismo desencadenante), que no desemboca necesariamente en una CID, ya que los mecanismos normales de regulación, son suficientes para neutralizar a los factores de la coagulación activados y el sistema reticuloendotelial capaz de depurarlos del aparato circulatorio. Este estado de activación se ha documentado en la mayoría de los procedimientos de cirugía mayor y en las infecciones bacterianas agudas y se caracteriza por la presencia de factores de la coagulación activados y fibrinógeno, factor VIII y plaquetas elevados. Un período bioquímico, en donde es posible demostrar cambios en la concentración de activadores e inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis y la presencia de complejos de activadores/inhibidores de ambos mecanismos. Este período se ha dividido en CID de grado bajo (intensidad baja) o compensada, en la que el organismo es capaz de mantener el mismo ritmo de formación que de consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas, que generalmente traduce un estado evolutivo

de la enfermedad, con todavía poco compromiso orgánico y la CID de grado alto (intensidad alta) o descompensada, en la que el ritmo de consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas es más rápido que la velocidad de síntesis y se acompaña de cierto grado de compromiso orgánico. Finalmente una tercera etapa o estadio clínico en el que es posible documentar fallas orgánicas múltiples. El mecanismo patogénico, también determina ciertas características clinicopatológicas; la septicemia es un proceso sistémico que se caracteriza por una coagulopatía por consumo generalizada, mientras que cierto tipo de lesiones anatómicas bien definidas como un aneurisma disecante de la aorta o un hemangioma cavernoso gigante, generalmente consumen los factores de la coagulación sólo localmente.

La hemorragia es el síntoma clínico más evidente en la CID aguda y se atribuye fundamentalmente a la fibrinólisis secundaria; las manifestaciones más frecuentes consisten en: sangrado en capa de sitios de punciones venosas, líneas arteriales o sitios de heridas quirúrgicas, sangrado por mucosas, (epistaxis, gingivorragias) y cutáneos (equimosis, petequias, púrpura) y sangrado en diversos órganos y sistemas. Las manifestaciones trombóticas suelen ser igualmente importantes. Los trombos en la microcirculación afectan fundamentalmente los órganos con un riego sanguíneo más rico. La afectación renal puede llegar a producir necrosis cortical renal bilateral, dando origen a hematuria, oliguria y anuria en los casos graves; la afectación del S.N.C. puede llegar a producir alteraciones en el nivel de conciencia, convulsiones y estado de coma; la función pulmonar puede resultar alterada y dar manifestaciones a las del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRPA). El compromiso del tubo digestivo se caracteriza por úlceras superficiales en estómago y duodeno las que pueden ser causa de hemorragias del tubo digestivo o por enterocolitis necrosante. Uno de los signos de presentación más frecuentes en CID fulminante son las manifestaciones cutáneas trombóticas. Suelen manifestarse como acrociánosis distal en manos y pies, pero pueden progresar a áreas focales de infarto cutáneo o gangrena franca de los dedos de las manos y de los pies, o como zonas necróticas en el dorso de la nariz o los pabellones auriculares.^{4,5,13-15} En ocasiones, la CID asociada a septicemia puede expresarse como un fenómeno trombohemorrágico periférico simétrico de predominio distal, rápidamente evolutivo (Púrpura Fulminante Aguda Infecciosa), compatible con la reacción de Shwartzman generalizada y que debe distinguirse de la Púrpura Fulminante Idiopática en la cual las lesiones trombohemorrágicas son de predominio proximal y que se presenta en niños que se encuentran en etapa de convalecencia de infecciones bacterianas o virales con órgano de choque en piel

(varicela, escarlatina, erisipela, etc).^{16,17} Para diagnosticar precozmente a los pacientes que tienen CID hay que reconocer primero a los que corren el peligro de padecerla e identificar los factores de riesgo predisponentes presentes (estasis, acidosis, hipoxemia, daño endotelial, etc.). En la CID grave o fulminante, la mortalidad es elevada, pero si se diagnostica en forma precoz y se trata enérgicamente, la morbimortalidad puede ser menos funesta de lo esperado.

Diagnóstico

El diagnóstico de CID depende de la perspicacia del médico para sospechar dicha complicación ante determinadas situaciones clínicas. Hay que tener presente que la CID comprende en realidad, una constelación de aspectos clínicos y de trastornos hemostáticos, atribuibles a la etiología, a la etapa de la CID y a las numerosas complicaciones. Los criterios para establecer el diagnóstico de CID son: identificación de una enfermedad subyacente (mecanismo desencadenante); cuadro clínico compatible con CID (diátesis hemorrágica y fenómeno trombótico), pruebas de laboratorio de escrutinio alteradas y pruebas confirmatorias positivas. El TP, TTP y el TT están prolongados en la mayoría de los casos de CID fulminante y el recuento plaquetario suele estar considerablemente disminuido al igual que el fibrinógeno. Los enfermos que tienen cifras de fibrinógeno inferiores a 50 mg/dL, generalmente cursan o están predisuestos a hemorragias graves. Finalmente, las pruebas confirmatorias para el diagnóstico de CID desde el punto de vista de laboratorio están basadas en el conocimiento de la fisiopatología de la CID y están constituidas por un conjunto de pruebas destinadas a demostrar: a) activación del mecanismo de la coagulación, b) activación del sistema fibrinolítico, c) consumo de los inhibidores de la coagulación y d) daño orgánico terminal. Los PDF y los MF suelen ser positivos. Los PDF indican la biodegradación del fibrinógeno o fibrina por la plasmina, por lo que es un parámetro sensible de la fibrinólisis, mientras que los MF indican activación de la trombina y la presencia de monómeros de fibrina solubles circulantes, pero ninguna de las dos pruebas es específica de CID. Sin embargo, la determinación de los dímeros D, que son productos de degradación de la fibrina, sí es una prueba específica de CID. Sirve para confirmar que se ha formado trombina y fibrina. El frotis de sangre periférica puede mostrar eritrocitos fragmentados, que son el resultado de la lesión directa de los eritrocitos por los filamentos de fibrina. La sospecha de CID moderada (compensada) se basa en la presencia de dímeros D, PDF o MF y alteración en una o varias de las pruebas de escrutinio, ya que las manifestaciones clínicas suelen ser mínimas.^{4,5, 13-15}

Tratamiento

Los tres componentes principales de la asistencia global de la CID son: a) tratar la enfermedad subyacente (remoción del mecanismo desencadenante); b) administrar tratamiento de sostén y c) métodos específicos encaminados a controlar el proceso de CID (anticoagulación sistémica); si no puede corregirse rápidamente la enfermedad primaria, es posible que continúe el trastorno de la hemostasia. Los métodos generales de sostén incluyen la corrección del estado de choque, el restablecimiento del volumen sanguíneo o transfusión de sangre total para la hipovolemia y el choque, concentrado eritrocitario para la anemia isovolémica, el uso potencial de esteroides y otras terapias para restablecer la estabilidad hemodinámica (administración de líquidos y agentes inotrópicos), y la hemostasia (corrección de hipoxia, acidosis, estasis, etc.). Cuando en el cuadro clínico predomina la hemorragia, el tratamiento de reposición es muy valioso. Para reponer adecuadamente los factores de la coagulación y las plaquetas, puede utilizarse plasma fresco congelado (PFC) a la dosis de 10-15 mL/kg cada 12 a 24 horas. Si hay trombocitopenia muy severa y hemorragia activa que pone en peligro la vida del paciente, está indicada la transfusión de concentrados plaquetarios a la dosis de 4 U m^2 SC cada 24 horas. El crioprecipitado suele reservarse para la hipofibrinogenemia grave (<50 mg/dL) o para cuando hay hemorragias activas con un nivel de fibrinógeno < 100 mg/dL y debe administrarse a la dosis de 2 a 4 U por cada 10 kg. de peso como dosis de carga y posteriormente a la dosis de 1 U por cada 10 kg de peso corporal cada 24 horas como dosis de mantenimiento. El crioprecipitado contiene 200 mg de fibrinógeno por bolsa y el PFC 600 mg en cada U de 200 mL. La dosis de 1 mg de fibrinógeno por kg de peso hará que aumente el nivel sérico 1.0 – 1.5 mg/100 mL. El argumento de que el tratamiento de reposición puede “atizar” el fuego y agravar la CID es posible teóricamente, pero sigue siendo motivo de debate. El tratamiento de la CID con heparina también es objeto de controversia. Sin embargo, existen bases racionales que justifican su empleo, en septicemia con choque endotóxico, acrocianosis rápidamente progresiva, púrpura fulminante (PF) aguda asociada a infección, hemorragia activa y persistente que no cede al tratamiento enérgico con hemoderivados, PF idiopática, LAM (M3, M4, M5) y en hemangioma cavernoso gigante. Se recomienda una dosis de “carga” de 50 U/kg peso y una dosis de mantenimiento de 10-20 U/kg/hora. En LAM (M3, M4, M5) aun cuando no existan datos de CID en el momento del diagnóstico, es conveniente administrar heparina en forma “profiláctica” a la dosis de 5-10 U/kg/hora ya que la mayoría de los pacientes puede desarrollar esta complicación, una vez iniciado el tratamiento de inducción con quimioterapia. Otra justificación para la utilización de heparina, es que la mayoría de los pacientes con CID

deben recibir una profilaxis adecuada para prevenir tromboembolismo venoso, la cual puede lograrse con dosis bajas de heparina. Para este objetivo puede recurrirse a la administración subcutánea o intravenosa de dosis bajas de heparina. Algunas publicaciones señalan que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede ser útil también en pacientes con CID, ya que en un estudio reciente donde se comparó la eficacia de la HBPM contra la heparina, si bien no pudo demostrarse una diferencia en la tasa de mortalidad entre los grupos, sí se observó una mejoría en las manifestaciones de sangrado y en la puntuación que indica el grado o magnitud de falla orgánica con la HBPM. Debido a la disminución de los niveles de antitrombina III (AT-III) en los pacientes con CID y la incapacidad del complejo heparina-AT III para inhibir la trombina fijada a superficies, se han utilizado inhibidores de la trombina que no requieren de la AT III, como la hirudina y aunque en una serie que incluía un número pequeño de pacientes con procesos malignos asociados con CID se han informado resultados alentadores, el riesgo alto de sangrado asociado con la administración de este agente, puede restringir su empleo en pacientes con CID. En la actualidad se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos fase II/III con el agente anticoagulante rNAPc2 (péptido anticoagulante de nematodos) que es un inhibidor específico potente de la reacción FT/FVIIa y FXa obtenido de la familia de anticoagulantes de los nematodos y originalmente aislado en las uncinarias. La expresión del inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) en condiciones normales está restringida a los megacariocitos, endotelio de los capilares pequeños y los macrófagos. Los niveles del IVFT están aumentados en procesos inflamatorios. Sin embargo, a pesar de los niveles aumentados en pacientes con sepsis, algunos estudios indican que se requieren dosis 10 veces más altas para regular la activación descontrolada de la vía extrínseca del mecanismo de la coagulación. El tratamiento con IVFT recombinante en conejos y monos con sepsis mejoró la supervivencia en dichos animales, mientras que en cerdos si bien mejoró las manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica al disminuir la liberación de FNT a e IL-8 no logró mejorar la tasa de supervivencia. El efecto antiinflamatorio del IVFT recombinante se lleva a cabo a través de su fijación a la endotoxina lo que impide las respuestas celulares a los componentes bacterianos. En la actualidad se están llevando a cabo estudios fase 2 administrando IVFT recombinante a pacientes con sepsis cuyos resultados estarán disponibles en unos cuantos años. Algunos estudios recientes han llamado la atención sobre el rol potencial de los anticoagulantes naturales en modular la respuesta del huésped a la endotoxina y en modular los mecanismos hemostáticos en procesos infecciosos bacterianos. Aunque los resultados hasta la fecha son controversiales cuando se compara la administración de anticoagulantes

naturales en modelos en animales de experimentación y en ensayos clínicos, en general se acepta que pueden disminuir el riesgo de CID y de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al bloquear la liberación de IL-6 e IL-8 mejorando por tanto el pronóstico. Algunos de los mecanismos por los cuales el ATRA produce una rápida mejoría de la CID en los niños con LAM-M3, son sus efectos anticoagulantes sobre los premejlocitos leucémicos (abate la expresión del procoagulante del cáncer, FT y catepsina G y aumenta la expresión de la trombomodulina), abate la respuesta procoagulante inducida por las células malignas en los monocitos normales y abate la expresión del FT inducida por citocinas e incrementa la expresión de la trombomodulina en las células endoteliales.^{2,4,5,10,18,19}

Referencias

1. **Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. *Semin Thromb Hemost* 14:299;1988.
2. **Levi M, de Jonge E, van der Poll T, Tencate H.** Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 82:695;1999.
3. **Müller-Berghaus G.** Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Hemost* 15:58;1989.
4. **Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin APPI Thrombosis/Hemostasis* 1:3;1995.
5. **Baglin T.** Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ* 312:683;1996.
6. **Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A.** Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol* 33:90;1990.
7. **Tapper H, Herwald H.** Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood* 96:2329;2000.
8. **Minnema MC Chang ACK, Jansen PM, et al.** Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood* 95:1197;2000.
9. **Esmor CT.** Introduction: are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin? *Blood* 95:1113;2000.
10. **Barbui T, Finazzi G, Falanga A.** The impact of All-trans-Retinoic Acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 91:3093;1998.
11. **Corrigan JJ, Ray WL, May N.** Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med* 279:851;1968.
12. **Goldenfarb PB, Zucker S, Corrigan JJ, Cathey MH.** The coagulation mechanism in acute bacterial infection. *Br J Haematol* 18:643;1970.
13. **Baker WF.** Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: A clinician's point of view. *Semin Thromb Hemost* 15:1;1989.
14. **Deykin D.** The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation *N Engl J Med* 283:636;1970.
15. **Briones LR, Dorantes S.** Coagulación intravascular diseminada. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 33:245;1976.
16. **Paredes-Aguilera R, López N., Taboada Meza C y cols.**

- Púrpura fulminante idiopática. Bol. Med Hosp. Infant Mex 51:717;1994.
17. **Paredes-Aguilera R. Macías-Cruz D, Reynes-Manzur J y cols.** Púrpura fulminante recurrente. Bol. Med Hosp. Infant Mex 51:717;1994.
18. **Corrigan JJ, Jordan CM.** Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation: Effect on mortality and correction of hemostatic defects. N Engl J Med 283:778;1970.
19. **Feinstein DT.** Treatment of disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 14:351;1988.

IX. Factor tisular como marcador de progresión en cáncer

Carlos Martínez-Murillo*

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental, por lo que constituye un problema de salud pública. Muchos tipos de cáncer son tumores sólidos y la muerte habitualmente es a consecuencia de la metástasis. El conocimiento de los factores que afectan la metástasis es esencial para el desarrollo de tratamientos antitumorales apropiados.

Existen fases importantes en el proceso de metástasis como: neovascularización (angiogénesis), desplazamiento celular del sitio primario, invasión de células tumorales al torrente sanguíneo, movimiento de células a otros sitios del organismo, adherencia a los vasos sanguíneos, extravasación y crecimiento de las células tumorales en el sitio de la metástasis.¹ Este proceso de metástasis es multifactorial y complejo, sin embargo, la identificación de otros factores que participan en la metástasis como el sistema de la hemostasia resulta importante con objeto de establecer las mejores alternativas terapéuticas.

La evidencia existente donde se establece una relación directa entre hemostasia y cáncer ha sido derivado de numerosos estudios histopatológicos, clínicos, de laboratorio y farmacológicos. La primera asociación entre cáncer y trombosis fue sugerida desde 1872 por el Profesor Armand Trousseau,² quien identificó en pacientes con cáncer de páncreas la presencia de trombosis. Posteriormente Billroth,³ en 1878 describió la presencia de células cancerígenas dentro del trombo e interpretó este hallazgo como evidencia de la diseminación del tumor por el tromboembolismo. Por otro lado los estudios histopatológicos en pacientes con cáncer han demostrado que el depósito de fibrina acompaña comúnmente a la formación de tumores sólidos y este depósito de fibrina puede ser necesario para el crecimiento del tumor.⁴ Estudios de casos de autopsia de pacientes con cáncer, en más de la mitad se ha observado evidencia de tromboembolismo.⁵⁻⁶

Estas evidencias establecen un significado dual del sistema de la hemostasia en pacientes con cáncer; la primera en la asociación con cáncer y la segunda por su participación en la metástasis. Esto establece una bidireccionalidad de la hemostasia en los pacientes con cáncer y una función importante de las células y proteínas del sistema de la hemostasia en la biología del tumor.

Trombosis y cáncer

Los estudios epidemiológicos han demostrado que aproximadamente el 10% de los pacientes con diagnóstico de ETV idiopática pueden tener o desarrollar algún tipo de cáncer durante el primer año posterior al diagnóstico.⁵⁻⁷ Prandoni y cols⁸ realizaron un estudio en el cual incluyeron 145 pacientes con ETV idiopática y 105 con ETV secundaria y en el seguimiento a 1 año encontraron que en el grupo de ETV idiopática 11/145 (7.6%) desarrollaron cáncer en los 12 meses después del diagnóstico (la mayoría en los primeros 6 meses) y 2/105 (1.9%) en el grupo de ETV secundaria.

En estudios prospectivos se ha estimado el riesgo de desarrollar cáncer después de presentar ETV y se ha estimado de 4 a 7. La razón de momios (OR) se puede incrementar hasta 9 cuando se estudia a pacientes con ETV idiopática recurrente.⁹

Las enfermedades malignas parecen incrementar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), particularmente posterior a cirugías oncológicas. En casos de autopsia se ha encontrado que más del 50% de los pacientes con cáncer presentan evidencias de trombosis.^{6,9} Sin embargo, se ha estimado un riesgo general (OR) de 2, pero, existen variaciones en cuanto al tipo específico de cáncer. Los tipos de cáncer más frecuentemente asociados a ETV son: páncreas, pulmón y estómago; en el caso específico de las mujeres los más frecuentes son: ginecológicos, colorectal y páncreas.¹⁰ Por otro lado del 5 al 10% de los pacientes con linfoma pueden desarrollar ETV.¹¹

* Banco Central de Sangre del CMN, Siglo XXI.

La trombosis en los pacientes con cáncer habitualmente tiene una presentación migratoria, involucra a venas superficiales, sitios de presentación poco usuales y falta de respuesta al tratamiento anticoagulante.¹²

El tratamiento de la trombosis en pacientes que tienen cáncer con antitrombóticos tiene un significado especial debido al efecto que puede provocar en la biología y evolución del cáncer. Los anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios, mejoran la sobrevida libre de enfermedad.¹³ Asimismo, dos estudios compararon la efectividad de la heparina no fraccionada contra las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento de trombosis venosas profundas y cáncer, el análisis de los resultados demostró una intrigante diferencia en la mortalidad relacionada al cáncer, los pacientes tratados con HBPM tuvieron una menor progresión del tumor, probablemente por ejercer un efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral.^{14,15}

Patogénesis

La patogénesis de la trombosis asociada al cáncer es complejo y multifactorial. Estos mecanismos incluyen la liberación de tromboplastina tisular, expresión anormal de proteínas con actividad procoagulante, liberación de una proteasa de cisteína (PC), expresión del factor tisular (FT), liberación de sustancias fibrinolíticas con incremento del plasminógeno, de la urokinasa (u-PA), del receptor de la urokinasa (ru-PA), del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y de la anexina II,^{1,3,4,16} etc.

La presencia de la PC en pacientes con cáncer produce activación directa del factor X de la coagulación y se expresa en una amplia variedad de enfermedades malignas, pero no en tejido sano. La PC requiere 7 mM de calcio para incrementar su actividad, pero es inhibido por Zn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺ y Sn²⁺, también la PC es inhibida por inhibidores clásicos de la PC como: HgCl₂, iodocetamida y E64. El E64 es un inhibidor reversible de la PC. Falange y cols¹⁷ han demostrado en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) un incremento de la PC conforme existe transformación celular, además el ácido transretinoico (ATRA) empleado para inducir transformación de la LPA en células maduras disminuye progresivamente la concentración de PC hasta desaparecer. Debido a que la PC se expresa en célula tumoral pero no en tejido normal puede ser un marcador útil como diagnóstico y pronóstico en pacientes con cáncer.

En otros tumores se ha identificado otra proteína procoagulante llamada la CCA-1 (*cancer cell-derived blood coagulating activity 1*) que es enzimáticamente diferente a la PC.

En años recientes existe un número importante de estudios que se han efectuado en pacientes con cáncer

y su asociación con la activación de la coagulación. Algunos de estos estudios incluyen la medición de los siguientes marcadores; complejo trombina antitrombina (TAT), fibrinopéptido A, fragmento 1+2 de la protrombina, Dímeros-D, proteína C, proteína S, FT y su inhibidor el TFPI, activador tisular del plasminógeno (t-PA) y uPA. Estos marcadores son útiles para determinar el grado de activación de la coagulación también para determinar su importancia como marcadores de gravedad o de actividad tumoral.¹⁷

La información refiere con particular importancia el incremento en la expresión del factor tisular (FT) por parte de monocitos y del endotelio, y una mayor generación del F.VII con una mayor predisposición no sólo para el desarrollo de trombosis, sino una mayor progresión tumoral.¹⁸

Cuadro I. Mecanismos posibles de activación de la coagulación en pacientes con cáncer

General	Específico
Inflamación	Acciones de la célula tumoral
Necrosis Local	-Procoagulante
Reacción de Fase aguda	-Fibrinolítica
Disproteinemia	-Interacción con Plaquetas.
Alteraciones hemodinámicas	-Interacción con céls. Mononucleares
	-Interacción con céls. Endoteliales.
(Angiogénesis).	Neovascularización
	Quimioterapia.

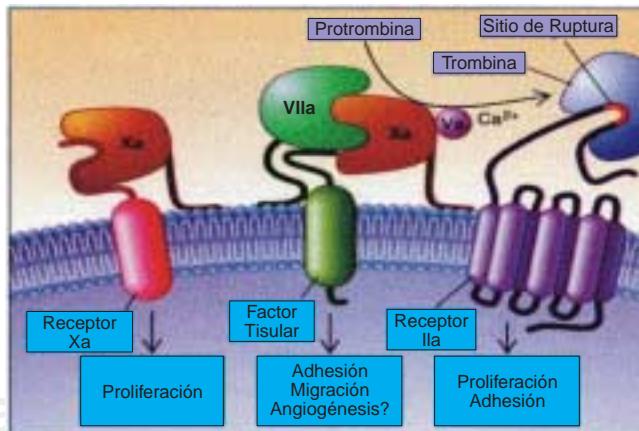


Figura 1. Patogénesis de la activación de la coagulación en cáncer. La activación del FT tiene un papel importante como mecanismo de progresión tumoral, el F.Xa es activado por la proteasa de cisterna (PC) y la generación de trombina genera un estado hipercoagulable y favorece la proliferación celular.

Factor Tisular

El re-descubrimiento del FT ha tenido un notable impacto en el conocimiento de la fisiología de la coagulación, no sólo por ser el iniciador, sino por las implicaciones fisiopatológicas en diversas enfermedades.

El FT es una proteína integral transmembranal localizada en la superficie de la célula, que normalmente se expresa al exterior de la membrana de la célula. Al exponerse al plasma el FT se une de manera reversible al F.VII de la coagulación (F.VII/VIIa) con una gran afinidad, y sirve de regulador alostérico (cofactor principal) para que el F.VIIa active eficientemente sus sustratos fisiológicos, dos zimógenos proteasas de serina, el F.Xa y el F.IXa, y potencialmente genera trombina que favorece la activación de varios factores de la coagulación, plaquetas y la formación del coágulo dependiente de la fibrina. (Figura 2).

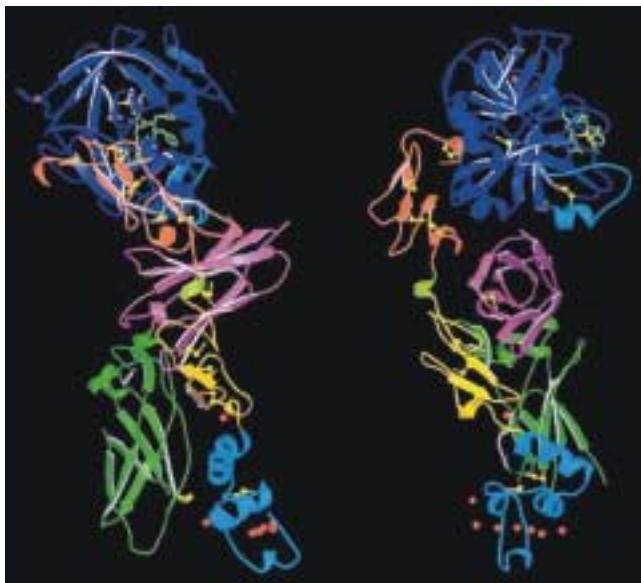


Figura 2. Complejo Factor Tisular-Factor VIIa.

Estructuralmente el FT (tromboplastina; CD142) es miembro de una superfamilia de proteínas con una gran complejidad molecular y una similitud con la familia de los receptores de las citocinas, tiene una región extracelular elongada compuesta de dos tipos de dominios de la fibronectina tipo III en uniones termino-terminales en un ángulo de aproximadamente 120 grados. El FT consta de una parte extracelular funcional y una parte citoplasmática que sirve de anclaje a la proteína, lo que a su vez le permite interaccionar funcionalmente con las proteínas y

tiene una estructura tridimensional.¹⁸⁻³⁴ El gene del FT se expresa tempranamente por el estímulo de factores de crecimiento y citocinas, a través de su dominio intracitoplasmático efectúa una señal interna que se traduce en producción de factores de crecimiento y esto ha sido implicado en la función inmune, migración de células del músculo liso y en la metástasis²⁵ (Cuadro II).

Cuadro II. Características del factor tisular

Factor tisular

- Tromboplastina tisular.
- Iniciador de la coagulación.
- Unión al F.VIIa.
- Glucoproteína de 54,000 daltons.
- CD-142.
- Síntesis en célula endotelial y monolitos.
- Consta de tres regiones: extracelular, transmembranal e intracelular.
- Dominio extracelular de 219aa y consta de dos módulos tipo fibronectina III.
- Se conoce su estructura por cristalografía.

El FT participa en la fisopatología de enfermedades como: trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral, coagulación intravascular diseminada y recientemente en cáncer (metástasis y angiogénesis).²⁵⁻²⁷

Los mecanismos involucrados en la activación sistemática de la coagulación en pacientes con cáncer, parecen depender principalmente de la expresión del FT sobre las células neoplásicas, o mediante la liberación de mediadores por parte de la célula tumoral que estimulan a los monocitos y/o células endoteliales a sintetizar FT. Esto plantea la posibilidad que los monocitos de pacientes con diferentes tipos de neoplasias incrementan la expresión del FT y esto favorezca la progresión tumoral.¹⁸⁻²⁶

Factor Tisular y Cáncer

Los estudios de cultivos de líneas celulares tumorales han demostrado un incremento en la expresión del FT, estudios *in vivo* de neoplasias, también han demostrado el incremento en la expresión del FT antigénico y funcional.²⁶⁻²⁷

Hamada K y cols²⁶ encontraron una asociación entre el incremento en la expresión del FT con el grado histológico en seis líneas celulares del glioma. Por otra parte, Kakkar AK y cols,²⁷ demostraron que el grado de

expresión del FT en el adenocarcinoma del páncreas está asociado con la progresión del tumor y el análisis de su expresión puede proporcionar información pronóstica en diferentes neoplasias.

Shigemori C y cols²⁸ estudiaron por inmunohistoquímica la expresión del FT en 79 casos de cáncer colorrectal con 17 metástasis hepáticas y observaron que el 57% de los pacientes hubo expresión del FT, pero, esta expresión fue más significativa en las metástasis hepáticas ($p=0.01$) en el 88%, incluso esta asociación fue mayor en los estadios más avanzados.

Sawada M y cols²⁹ encontraron en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas, obtenidas de lesiones metastásicas, altos niveles del FT (48 ± 23.5 ng) vs FT (0.2 ± 0.1 ng) de líneas celulares obtenidas de las lesiones primarias, de los 55 pacientes estudiados 28 tuvieron metástasis y de éstos, 10 tuvieron FT fuertemente positivos, 16 moderadamente positivos y en 2 fueron negativos, en contraste, de los 27 pacientes sin metástasis únicamente 2 tuvieron FT fuertemente positivo.

Koomagi y cols,³⁰ encontraron en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas que la curva de sobrevida libre de enfermedad por Kaplan-Meier fue más larga en los pacientes con tumor-FT (-) en comparación con los pacientes con tumor FT (+).

Factor Tisular y Neoplasias Hematológicas

También ha sido consistentemente demostrado el incremento en la expresión del FT en blastos de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA), particularmente en la LMA M3 (promielocítica) y ocasionalmente en blastos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA).¹⁸

Los mecanismos involucrados para los cambios funcionales observados en pacientes con linfomas es desconocido, sin embargo, estudios inmunohistoquímicos previos en tejidos de pacientes con síndromes linfoproliferativos han sugerido que la activación de la coagulación en estos pacientes parece depender de la actividad mediada por macrófagos. Además se ha postulado que la síntesis del FT por los macrófagos activados puede deberse a la producción de citocinas por las células malignas. Algunas de las citocinas involucradas en linfomas son: Interleucina 1, Interleucina-2, factor de necrosis tumoral, factor de permeabilidad vascular y factores de crecimiento. Así pues es posible que una o más de estas citocinas pueda activar a monocitos-macrófagos del huésped en sitios distantes del tumor e incrementar la expresión del FT.³¹⁻³² El significado biológico del incremento en la expresión del FT en tejidos de pacientes con linfomas es desconocido y su papel como marcador pronóstico, actividad tumoral y progresión neoplásica también se desconoce.

Factor Tisular y Linfomas

Semeraro N y cols³¹ evaluaron la capacidad de las células mononucleares de sangre periférica en producir actividad procoagulante, expresión del FT y de la actividad fibrinolítica determinada por la expresión del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de sus inhibidores tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2) en 12 niños con diagnóstico de EH y LNoH (4 EH y 8 LNoH) y observaron un incremento en la expresión del FT en los dos grupos, además de un incremento del PAI-1 y PAI-2, sin embargo, en este estudio no se evaluó al FT como indicador de progresión tumoral, pero es claro que existió un incremento en la expresión del FT en comparación con los 12 controles sanos.

Ruco LP y cols³² estudiaron algunos marcadores de activación de la hemostasia (glucoproteínas plaquetarias IIb-IIIa, E-selectina y expresión del FT) en 27 casos de Enfermedad de Hodgkin (EH), 10 casos de nódulos linfáticos reactivos y en 5 casos de Linfomas No Hodgkin (LNoH) anaplásicos, y encontraron que el incremento en la expresión del FT y de la E-selectina se asoció con el grado de depósito de fibrina y necrosis en las biopsias, sin embargo, este estudio no determinó la asociación entre la expresión del FT con el grado de progresión del tumor.

Otros autores también han confirmado el incremento en la expresión del FT en este tipo de pacientes.³³

Por su parte, Shibakura M y cols,³⁴ informan del efecto anticoagulante del ácido trans retinoico (all-trans-retinoic acid ATRA) que se emplea en el tratamiento de la LAM M₃, al incrementar la expresión de la trombomodulina y disminuir la expresión del FT en células de la LAM M3, esto a través de la unión a receptores específicos en el interior de la célula.

Falanga A y cols,³⁵ informan este mismo efecto en las células leucemia promielocítica aguda de la línea celular NB4, donde demuestran que el ATRA regula la expresión del FT vía receptores retinoicos nucleares, con un efecto independiente de la regulación de la actividad procoagulante asociada a cáncer. Estos resultados tienen importantes implicaciones en el tratamiento de tumores, si se comprueba que el FT es un indicador de progresión tumoral, ya que existe la manera de disminuir su expresión.

El papel que juega el FT en pacientes con LNoH no ha sido aún determinado, sin embargo, al considerar las evidencias indirectas, el FT además de ejercer un efecto procoagulante, favorece la progresión tumoral. La importancia en determinar el papel de esta proteína en el grado de progresión radica en la posibilidad de emplearla como factor predictivo para recurrencia y muerte.

Referencias

1. Francis JL, Biggerstaff, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy. Sem Thromb Hemost 1998;2:93-109

2. **Trousseau A.** Phlegmasia alba dolens. In: Anonymous. *Clinique Medicale de l'Hotel de Paris*. The New Sydenham Society, London 1865;3:94-96.
3. **Billroth T.** Lectures on surgical pathology and therapeutics. A handbook for students and practitioners, ed. 8. London, New Sydenham Society, 187, p 1877-1878.
4. **Donati MB, Falanga A.** Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001;106:18-24.
5. **Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, Julian J.** The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: Results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998;79:19-22.
6. **Agnelli G.** Venous thromboembolism and cancer: a two way clinical association. *Thromb Haemost* 1998;78(1):117-20.
7. **Prins MH, Hettiarachchi RJK, Lensing AWA, Hirsh J.** Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see?. *Thromb Haemost* 1998;78(1):121-5.
8. **Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW.** Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-1133.
9. **Rickles FR, Levine MN.** Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12.
10. **Sack GH, Levin J, Bell WR.** Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine* 1977; 56:1-37.
11. **Cantwell BMJ, Carmichael J, Ghani SE, Harris AL.** Thrombosis and thromboembolism in patients with lymphoma during cytotoxic chemotherapy. *BMJ* 1998;297:179-180.12. **Francis JL, Biggerstaff J, Amirkhosravi A.** Hemostasis and malignancy. *Sem Thromb Haemost* 1998;2:93-109.
13. **Lebeau B, Chastang C, Brechot JM.** Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer "Petites cellules" group. *Cancer* 1994;74:38-45.
14. **Gallus AS.** Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1998;78(1):126-32.
15. **Prandoni P.** Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1998;78(1):141-4.
16. **Gale AJ, Gordon SG.** Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematologica* 2001;106:25-32.
17. **Falanga A, Consonni R, Marchetti M, Locatello G, Garattini E, Passerini CG, Gordon SG, Barbui T.** Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998;92:143-151.
18. **Martin DM, Boys WG, Ruf W.** Tissue factor: molecular recognition and cofactor function. *FASEB* 1995;10:852-859.
19. **Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C, Wilhelm O, Magdolen V, Reuning U, Ulm K, Höfler H, Jänicke F, Graeff H.** Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastatic prognostic relevance and target for therapy. *Thromb Haemost* 1998;78(1):285-96.
20. **Edgington TS, Dickinson CD, Ruf W.** The structural basis of function of the TF-VIIa complex in the cellular initiation of coagulation. *Thromb Haemost* 1997;78(1):401-5.
21. **Banner DW.** The factor VIIa/ tissue factor complex. *Thromb Haemost* 1997;78(1):512-5.
22. **Bajaj MS, Bajaj SP.** Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997;78(1):471-7
23. **Semeraro N, Colucci M.** Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78(1):759-64.
24. **Osterud B.** Tissue factor : a complex biological role . *Thromb Haemost* 1997;78(1):765-69.
25. **Carmeliet P, Collen D.** Tissue factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30(6):661-67.
26. **Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, Takeshima H, Nishi T, Ushio Y.** Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer* 1996;77(9):1877-83.
27. **Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC.** Tissue factor expresion correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1101-4.
28. **Shigemori C, Wada H, Matsumoto K, Shiku H, Nakamura S, Suzuki H.** Tissue factor expression and metastatic potential of colorectal cancer. *Thromb Haemost* 1998;80:894-98.
29. **Sawada M, Miyake S, Ohdama S, Matsubara O, Masuda S, Yakumaru K, Yoshizawa Y.** Expression of tissue factor in non-small-cell lung cancers and its relationship to metastasis. *Br J Cancer* 1999;79:472-77.
30. **Koomagi R, Volm M.** Tissue factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int J Cancer* 1998;79:19-22.
31. **Semeraro N, Montemurro P, Giordano P, Santoro N, De Mattia D, Colucci M.** Increased mononuclear cell tissue factor and type-2 plasminogen activator inhibitor and reduced plasma fibrinolytic capacity in children with lymphoma. *Thromb Haemost* 1994;72(1):54-7.
32. **Ruco LP, Pittiglio M, Dejana E, Baroni CD.** Vascular activation in the histopathogenesis of Hodgkin's disease: potential role of endothelial tissue factor in intravascular thrombosis and necrosis. *J Pathol* 1993;171(2):131-6.
33. **Adida C, Ambrosini G, Plescia J, Crotty PL, Costa J, Altieri DC.** Protease receptors in Hodgkin's disease: expression of the factor Xa receptor, effector cell protease receptor-1, in Reed-Sternberg cells. *Blood* 1996;88:1457-64.
34. **Shibakura M, Koyama T, Saito T, Shudo K, Miyasaka N, Kamiyama R, Hirosawa S.** Anticoagulant effects of synthetic retinoids mediated via different receptors on human leukemia and umbilical vein endothelial cells. *Blood* 1987;90(4):1545-51.
35. **Falanga A, Consonni R, Marchetti M, Locatelli G, Garattini E, Passerini CG, Gordon SG, Barbui T.** Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(1):143-51.



X. La realidad de la prevalencia de la trombosis

Abraham Majluf-Cruz*

La trombosis en todas sus manifestaciones clínicas representa la principal causa de muerte en el mundo entero y nuestro país no es la excepción. Dos de las primeras 4 causas de muerte en el mundo, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad vascular cerebral isquémica tienen un fondo trombótico en el 90% y 66% de los casos, respectivamente. Este patrón se repite exactamente en México (Cuadro I). En relación a la trombosis venosa, en especial la enfermedad tromboembólica venosa (que incluye a la trombosis venosa profunda y a la tromboembolia pulmonar), sabemos que su prevalencia (subestimada en un orden de 40 veces de acuerdo a la OMS), incrementa de 1/100,000 habitantes desde la niñez hasta 1/100 habitantes en la vejez.¹ Más aún, si consideramos que en nuestro país casi 10% de la población es diabética y que las complicaciones terminales más importantes de esta enfermedad tienen que ver con un fenómeno micro o macrotrombótico, tendremos más evidencia aún del gran impacto de la trombosis en nuestro medio.

Existen varios puntos de discusión importantes en relación al análisis de este tema. En primer lugar, a pesar de que como lo muestra el cuadro I, la leucemia (la enfermedad hematológica maligna más frecuente), no se encuentra entre las primeras 20 causas de mortalidad general, la mayoría de las escuelas mexicanas de hematología dedican la mayor parte del tiempo de enseñanza a este tipo de patología y no se han querido percatar de las evidencias y necesidades de atención de la población. Así, dedican muy poco tiempo a la enseñanza del área de coagulación en los programas de formación de hematólogos.

Por otra parte, los hematólogos hemos permitido que otras especialidades (cardiología, angiología, neurología, entre otras), hayan tomado en sus manos el problema de la trombosis arterial, relegando al hematólogo al papel de simple espectador. Peor aún, es triste observar cómo, en la mayoría de los casos, otros especialistas tienen más conocimiento de los avances diagnósticos o terapéuticos que se desarrollan en los campos de la trombosis arterial que los hematólogos (la trombólisis es el mejor ejemplo de esto). Es todavía más triste (¿O debiera decir vergonzoso?), el que otros especialistas no consulten al hematólogo acerca de un problema trombótico porque de

antemano saben que no tienen ningún conocimiento acerca de este tipo de problemas (se podrían citar una buena cantidad de anécdotas). Así, sólo la trombosis venosa nos ha quedado como "campo de acción". Sin embargo, la ignorancia o indolencia que se muestra a este respecto también es muy grande. En descargo de esta última aseveración, debe asentarse que es precisamente en el escenario venoso en el que mayores dificultades existen para tener una visión clara del problema trombótico (no sólo en México sino en todo el mundo). Existen múltiples factores por los cuales se piensa que el tromboembolismo venoso no es una entidad frecuente y por lo tanto, algo que no requiere de nuestra atención. Por ejemplo, generalmente se cree que sólo afecta al paciente hospitalizado y su diagnóstico es difícil ya que no existe una buena correlación entre el problema y sus manifestaciones clínicas.² Quizá, una de las razones para que no se haya generado una mayor conciencia acerca de este problema, es la falta de estadísticas fidedignas o de estudios clínicos bien diseñados que nos muestren cuál es la realidad de la incidencia de la trombosis venosa en México. Por el contrario, en nuestro país sí se han realizado algunos estudios para intentar establecer una causalidad entre enfermedad tromboembólica venosa y trombofilia. El término trombofilia describe toda aquella situación heredada o adquirida, aguda o crónica, en la que está latente la posibilidad de que se formen coágulos intravasculares (trombos), condicionando eventos oclusivos arteriales o venosos.³ A pesar de los datos ya publicados, la incidencia real de trombofilia primaria aún no es bien conocida debido a que no se han precisado todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis; a que existen diferencias raciales sustanciales; y a que aún en un mismo país existen resultados totalmente diferentes. A pesar de esto, se estima que la incidencia aproximada de trombofilia primaria en la población mundial va de 1:2,500 a 1:5,000.⁴ Por ejemplo, la prevalencia más alta del factor V Leiden se encuentra en Suecia (15%), mientras que en otros países es menor: Alemania (10%), Holanda, Reino Unido y E.U.A. (3-5%), España e Italia (2%), Venezuela (1.6%), Argentina (5.1%), Costa Rica (2.0), Brasil (2%) y Chile (3.8%). En otro ejemplo, la mutación G20210A del gen de la protrombina se encuen-

* Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS.

**Cuadro I. Principales causas de mortalidad general, 2001.
Datos nacionales**

Orden	Descripción	Defunciones	Tasa ^{1/}	%
Total	441,004	436.65	100.0	
1	Diabetes mellitus	49,855	49.36	11.3
2	Enfermedades isquémicas del corazón	45,421	44.97	10.3
3	Cirrosis/otras enfermedades crónicas hepáticas	25,704	25.45	5.8
4	Enfermedad cerebrovascular	25,657	25.40	5.8
5	Afecciones originadas en el período perinatal	18,192	18.01	4.1
6	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15,944	15.79	3.6
7	Accidentes de tráfico de vehículo de motor	13,761	13.63	3.1
8	Infecciones respiratorias agudas bajas	13,101	12.97	3.0
9	Nefritis y nefrosis	10,477	10.37	2.4
10	Enfermedades hipertensivas	10,170	10.07	2.3
11	Agresiones (homicidios)	10,165	10.06	2.3
12	Desnutrición calórica proteica	8,615	8.53	2.0
13	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	6,404	6.34	1.5
14	Tumor maligno del estómago	4,986	4.94	1.1
15	Enfermedades infecciosas intestinales	4,897	4.85	1.1
16	Tumor maligno del cuello del útero	4,501	4.46	1.0
17	VIH/SIDA	4,317	4.27	1.0
18	Uso de alcohol	4,216	4.17	1.0
19	Tumor maligno del hígado	4,203	4.16	1.0
20	Tumor maligno de la próstata	4,015	3.98	0.9
	Causas mal definidas	9,195	9.10	2.1
	Las demás	147,208	145.75	33.4

^{1/}Tasa por 100,000 habitantes.

Fuente: Elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño.

tra en un país latinoamericano en 1 a 2 % de los individuos sanos, en 6.2% de los pacientes con un primer episodio de tromboembolismo venoso y en 18% de los pacientes con trombofilia familiar no explicada.⁵ La frecuencia de los heterocigotos para la mutación en el gen de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa implicada en la hiperhomocistinemia se ha descrito de 0 a 1.4% en afroamericanos y en más del 15% de los europeos, poblaciones del medio oriente y en japoneses. Los heterocigotos han sido estimados en un 30 y 40% de la población.⁶

¿Qué sabemos de nuestro país? Se ha descrito que 39.2% de los pacientes mestizos con antecedente de trombosis tenían resistencia a la proteína C activada,⁷ y que de éstos sólo 10% se asocian a la mutación Leiden del FV de la coagulación (4% de los pacientes con trombofilia). Estos resultados contrastan con los datos provenientes tanto de poblaciones caucásicas (en las que la prevalencia llega a ser de hasta el 60%), como de otras poblaciones mexicanas. Por ejemplo, los datos de Martínez-Murillo y cols., en los que se describe que la frecuencia de resistencia a la proteína C activada en mestizos mexicanos con trombofilia apenas alcanza el

2% de los casos. Las mismas conclusiones pueden aplicarse a otras variantes trombofílicas. Por ejemplo, se ha descrito que en la misma serie de pacientes mexicanos mestizos, la frecuencia de la mutación G20210A en el gen de la protrombina se encontró en 16% de los pacientes,⁸ hecho que contrasta con los resultados de otro estudio recientemente terminado, en el que la frecuencia de esta mutación sólo alcanzó el 2.5% de los casos estudiados. Estos resultados también contrastan con las frecuencias identificadas en pacientes trombofílicos caucásicos (21%). Por otro lado, aunque la prevalencia en la mutación de la MTHFR fue de 59% en pacientes trombofílicos mestizos mexicanos mientras que en la población caucásica es del 10%. Cabe mencionar que la población estudiada en el trabajo ya publicado fue de tan sólo 37 pacientes, lo que impide asegurar que ésta es la prevalencia real de estas mutaciones en México por el tamaño de muestra tan pequeño.

Como puede apreciarse, nuestra experiencia en el campo de la trombosis es mínima todavía a pesar de que esta patología lesiona la salud pública de los mexicanos como ningún otro fenómeno patológico lo hace. Además de la falta de datos fidedignos acerca de la frecuencia de

estas complicaciones, todavía adolecemos de estudios suficientes que nos permitan establecer mejor las causas de la trombofilia en México. Este último punto se hace más grave todavía en el campo de la trombosis arterial en el que existen muy pocas referencias de lo que ocurre en México.⁹ Sin duda, en los próximos años se hará necesaria la generación de más conocimiento en esta área en la literatura nacional. Para ello, es necesario que, sin que se desatienda a las otras áreas de la hematología, se establezcan nuevas directrices en la enseñanza de la hematología en México en las que se contemple más ampliamente el estudio del sistema de coagulación y sus alteraciones.

Referencias

1. **Rosendaal FR.** Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
2. **Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW,** **Anderson FA, Wheeler HB.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.
3. **Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A.** Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;56:346-365.
4. **Martínez Murillo C, Quintana González S, Ambriz Fernández R, Hernández Paula M.** El problema trombótico. *Hematología* 2000;1:17-20.
5. **Lens D, Otero AM.** Diagnóstico molecular de factores protrombóticos: primeros casos de factor V Leiden y protrombina G20210A en Uruguay. *Revista Médica de Uruguay* 2000;16:39-44.
6. **Guba SC, Fonseca V, Fink LM.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:291-309.
7. **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.
8. **Ruiz Argüelles GJ, Garcés Eisele J, Reyes Nuñez V, Ramirez Cisneros FJ.** Primary thrombophilia in Mexico II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductasa C677T polymorphism in thrombophilic mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
9. **Barinagarrenmenetería F, Cantú-Brito C, De La Peña A, Izaguirre R.** Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke* 1994;25:287-290.

