

El Residente

EDITORIAL

Interacciones entre trombofilia, inflamación y autoinmunidad

*Benjamín Rubio Jurado**

La trombosis, tanto arterial como venosa, se incluye en el campo de estudio de múltiples disciplinas de la medicina.¹ Para conocer las interacciones entre inflamación, autoinmunidad y trombosis, realizamos abordaje de estudio de los biomarcadores relacionados con estos sistemas biológicos, mediante la determinación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), fibrinógeno, dímero-D, moléculas de adhesión celular y generación de trombina. El propósito de identificar los sistemas biológicos involucrados en el proceso de enfermedad trombótica, permite determinar la magnitud que muestran estos biomarcadores y correlacionar sus titulaciones para conocer el riesgo, establecer prevención primaria, secundaria y tener más elementos para determinar la suspensión del tratamiento anticoagulante en estos casos.

La enfermedad trombótica es un problema de salud pública en países desarrollados.¹ En nuestro medio, la tromboembolia pulmonar tiene una

letalidad de 28%, reportado en 2007 en el Consenso Mexicano de Tromboembolismo Venoso.

De los biomarcadores de hemostasia, el dímero-D (DD) se considera como una prueba convencional para el estudio de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP). El DD es producto de la degradación de la fibrina bajo la acción de la plasmina, tiene vida media de 8 h, se depura por vía del sistema reticuloendotelial y aumenta sus niveles séricos en enfermedad renal y hepática.^{2,3}

El DD se utiliza como marcador de activación de la coagulación en otros diagnósticos como son: enfermedad vascular cerebral, enfermedad cardiovascular, esclerosis sistémica, esterilidad, preeclampsia, eclampsia, embarazo, entre otros.⁴

El daño del endotelio que puede ser mecánico, químico, eléctrico, entre otros, condiciona la expresión de moléculas de adhesión o comunicación intercelular en la superficie endotelial, exposición de colágena subendotelial o sobreexpresión de factor tisular (FT).⁵ Posterior a la formación del coagulo, éste se autolimita por la actividad del sistema fibrinolítico que permite la resolución o remodelación liberando productos de degradación de la fibrinólisis como son el dímero-D, fragmento 1+2 de protrombina, complejo trombina/antitrombina, moléculas de adhesión como P-selectina y VCAM-1, entre otros, que permiten cuantificar la magnitud de la activación de la coagulación.^{6,7}

La patogenia de la trombosis se aborda desde el punto de vista de la triada de Virchow y se apoya en dos modelos de activación de la coagulación: 1) el modelo de daño endotelial con exposición de la colágena subendotelial y 2) el modelo

* Servicio de Hematología, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

Dirección para correspondencia:
Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado, Hematólogo
Servicio de Hematología, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.
Av. Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia,
CP 44340, Guadalajara, Jal., México.
E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 3 de Marzo del 2012

Aceptado con modificaciones: 30 de Marzo del 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

de endotelio intacto, donde el endotelio sobreexpresa en su superficie el factor tisular (FT) y moléculas de adhesión.⁵

Actualmente, se considera que el modelo de la enfermedad trombótica es multicausal, donde se incluyen factores genéticos, factores adquiridos y existe el fenómeno aditivo y sinérgico de éstos. La presencia de factores genéticos favorece un estado hipercoagulable por la ganancia de características procoagulables o por pérdida de actividad de los anticoagulantes naturales.^{8,9}

El factor adquirido principal es la autoinmunidad, representada por la presencia de anticuerpos circulantes en el síndrome antifosfolípido primario (SAF) y secundario en lupus eritematoso sistémico.¹⁰

Posterior a la fase de hemostasia primaria, la plaqueta activada puede desarrollar interacción con células del sistema inmune como monocitos y leucocitos; la célula mononuclear se activa mediante comunicación del ligando de P-selectina 1 (PSGL1) y las moléculas de adhesión celular-1 (MAC1) con P-selectina e integrinas (GPIb α , GPIIa/IIIb) respectivamente, de la plaqueta. Esto condiciona una respuesta múltiple de la célula mononuclear como: quimiotaxis, proteólisis, diferenciación a macrófagos, activación vía citocinas proinflamatorias y liberación de moléculas de adhesión.^{11,12}

El sistema de coagulación en condiciones normales permite el flujo sanguíneo, éste se mantiene por un equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes y, ocasionalmente, se establece un predominio de la actividad procoagulante, manifestado con la formación de un coágulo, generalmente como consecuencia del daño tisular.⁶ En la activación del sistema de coagulación coexisten elementos de la respuesta inflamatoria, los relacionados con la enfermedad

subyacente y con otros factores procoagulantes, se condiciona una retroalimentación entre estos elementos;¹³ la célula presentadora de antígeno libera citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , interferón γ), éstas activan el endotelio y se sobreexpresa el FT, activándose la vía extrínseca de la cascada de la coagulación;¹⁴ de la activación de la hemostasia primaria tiene particular importancia la fase secretora de la plaqueta (liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas, ácido araquidónico, factor plaquetario 4, entre otros), que favorece la quimiotaxis de células mononucleares al sitio del daño.^{15,16}

Además, una proporción de los estados trombofílicos tiene relación con mecanismos de autoinmunidad, en especial del tipo humoral manifestados con anticuerpos circulantes. Se reporta la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAF) en sujetos sanos y una incidencia de < 1% de evento trombótico por año. En pacientes con trombosis de poblaciones no seleccionadas hay una prevalencia de aAF de < 5%.¹⁷ De los aAF, el de mayor interés es el anti- β 2-glicoproteína I, que muestra un OR de 42 para trombosis, el complejo β 2-glicoproteína-anti- β 2-glicoproteína tiene una afinidad > 100v por los fosfolípidos, el mecanismo protrombótico de este aAF es por la acción sobre tres células: plaqueta (aumenta adhesión y secreción), monocito (sobreexpresión de FT) y endotelio (sobreexpresión de P-selectina, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1).¹⁸

Es necesario identificar la magnitud de las interacciones de la inflamación, sistema de coagulación y autoinmunidad para entender mejor la activación de la hemostasia y la enfermedad trombótica. Es probable que el predominio de un sistema en particular influya en la patogenia del estado trombótico, el cual deberá considerarse para establecer el tratamiento.

Bibliografía

1. Somarouthu B, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. *Postgrad Med* 2010; 122(2): 66-73.
2. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-2887.
3. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 772-778.
4. Dong-Wha K, Sung-Hee Y, Sail C, Kyum YK, Sun UK, Jae YK, Jond SK. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1653-1658.
5. Kretz CA, Vaezzadeh N, Gross PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 900-908.

6. Tanaka KA, Key NS, Jerrold HL. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1433-1446.
7. Bozic M, Stegnar M. D-dimer, other markers of haemostatic activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2003; 108: 107-114.
8. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HL, van der Meer J. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010; 121: 1706-1712.
9. Eichinger SH, Jandek LM, Kyrle PA. Risk Assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630-1636.
10. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010; 340(15): 2541.
11. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 27-40.
12. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378-3384.
13. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hæmostaseologie* 2010; 30: 5-9.
14. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ESG, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008; 47: 3-7.
15. Wolberg ASC, Robert A. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfusion and Apheresis Science* 2008; 38: 15-23.
16. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(2): 77-96.
17. Nojima J, Suehisa E, Kuratsune H, Kanakura Y. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies as risk factor for both arterial and venous thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Hematologica* 2006; 91: 699-702.
18. Pierangeli S, Chen PP, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 366-375.