

El Residente

## REVISIÓN - ENSAYO

# Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad

Benjamín Rubio Jurado, \* \*\* Mario Salazar Páramo, \*\*\* Arnulfo Nava \*\*, \*\*\*\*

**Resumen.** El flujo sanguíneo se mantiene por un equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes; en ocasiones se establece predominio de la actividad procoagulante manifestado con la formación de un coágulo, generalmente como consecuencia del daño tisular. Existen factores hereditarios primarios y adquiridos que participan en el desarrollo de la trombosis. La trombofilia primaria se asocia con factores hereditarios que favorecen un estado hipercoagulable, determinado genéticamente por la pérdida de actividad de los anticoagulantes naturales. La trombofilia adquirida (TA) se relaciona con enfermedades autoinmunes, cáncer, procedimientos quirúrgicos, embarazo, puerperio y obesidad. En la activación del sistema de coagulación coexisten elementos de la respuesta inflamatoria, los relacionados con la enfermedad subyacente y otros factores procoagulantes. El estudio de pacientes con trombosis debe incluir la evaluación de mecanismos proinflamatorios y de autoinmunidad como potenciales condicionantes de un estado procoagulante.

**Palabras clave:** Anticardiolipina, antifosfolípido, trombofilia, trombosis.

**Abstract.** Maintenance of normal blood flow requires an equilibrium between procoagulant and anticoagulant factors, occasionally procoagulant activity predominates, leading to clots formation; frequently, tissue damage is the triggering factor. Hereditary factors, primary or acquired play a role in the development of thrombosis. Primary thrombophilia is associated to hereditary factors, which promote hypercoagulability because natural anticoagulants are not exerting their activity. On the other hand, acquired thrombophilia may occur associated to autoimmune diseases, cancer, surgical procedures, pregnancy, postpartum period, and obesity. Activation of the coagulation system is characterized by the coparticipation of inflammatory response components, factors related to the subjacent disease, and other procoagulant factors. The study of patients with thrombosis should include both inflammatory and autoimmune response markers.

**Key words:** Anticardiolipin, antiphospholipid, thrombophilia, thrombosis.

\* Servicio de Hematología.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

\*\*\* División de Investigación, UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

\*\*\*\* Dirección de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

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.medicgraphic.com/elresidente>

## Introducción

La trombosis, tanto arterial como venosa, se incluye en el campo de estudio de múltiples disciplinas de la medicina. La incidencia anual de tromboembolismo venoso se considera que en el adulto es de 1/1,000 habitantes. En Estados Unidos, 30% de los pacientes con trombosis venosa profunda presentarán tromboembolia pulmonar y se reportan 300,000 muertes al año con este diagnóstico.

En México, hay 160,000 casos de tromboembolismo venoso por año, 43% se complican con tromboembolia pulmonar y éstos tienen una mortalidad de 28% (Consenso Mexicano de Tromboembolismo Venoso, 2007).

La trombofilia primaria se asocia con factores hereditarios que favorecen un estado hipercoagulable, determinado genéticamente por la pérdida de actividad de los anticoagulantes naturales. La trombofilia adquirida (TA) se relaciona con enfermedades autoinmunes, cáncer, procedimientos quirúrgicos, embarazo, puerperio y obesidad. En la activación del sistema de coagulación coexisten elementos de la respuesta inflamatoria, los relacionados a la enfermedad subyacente y otros factores procoagulantes. Además, una proporción de los estados trombofilicos tiene relación con mecanismos de autoinmunidad, en especial del tipo humor, manifestados con anticuerpos circulantes.

### **Trombofilia, activación de la coagulación y factores asociados**

Trombofilia es la tendencia a desarrollar tromboembolismo y puede ser determinada genéticamente o adquirida. Los factores genéticos son la deficiencia de proteínas anticoagulantes naturales como la antitrombina III, proteína C, proteína S y la presencia de mutaciones como factor V (factor V de Leiden) y G20210A de la protrombina.<sup>1-3</sup> Los factores adquiridos<sup>4</sup> son edad,<sup>5</sup> obesidad, evento quirúrgico-anestésico, enfermedades cronicodegenerativas, cáncer, embarazo, tabaquismo, trombocitopenia inducida por heparina, warfarina, anticonceptivos orales, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipoproteinemia, policitemia vera, hiperfibrinogenemia, síndrome nefrótico, vasculitis, trombocitemia, sepsis, entre otros. La patogénesis de la trombosis tiene un modelo multicausal.<sup>6,7</sup>

El flujo sanguíneo se mantiene por un equilibrio entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes; en ocasiones se establece predominio de la actividad procoagulante manifestado con la formación de un coágulo, generalmente como consecuencia del daño tisular. La hemostasia es el mecanismo fisiológico mediante el cual se resuelven eventos microhemorrágicos, se activa la coagulación, se forma el coágulo y se repara el daño sin que exista un trombo con expresión clínica.

El modelo celular de la coagulación, descrito en fases, denota la importancia de la activación de receptores en la superficie celular. Estas fases son:

- 1) Iniciación: el factor tisular activa al factor VII. El complejo FVIIa-FT activa el FX y genera trombina.
- 2) Amplificación: la trombina activa las plaquetas, y éstas expresan en su superficie fosfolípidos de carga negativa; en esta superficie se activa el FVIII, FIX y FX, y se genera más trombina.
- 3) Propagación: sobre la superficie plaquetaria, los factores activados favorecen de manera exponencial la generación de trombina.
- 4) Estabilización del coágulo: la acción del FXIII sobre la red de fibrina hace a ésta insoluble, lo que determina un coágulo estable.<sup>8,9</sup>

La participación plaquetaria dentro de la formación de un coágulo es mediante el fenómeno fisiológico denominado «hemostasia primaria»; en respuesta al daño tisular se activa la plaqueta por un mensaje inicial generado por la célula endotelial y la exposición de fibras de colágeno.<sup>10</sup> Esta activación se manifiesta en tres etapas: adhesión, activación y secreción. La plaqueta genera un rodamiento sobre la superficie endotelial y unida de manera transitoria y lábil mediante el receptor glucoproteína I $\beta$  (GP I $\beta$ ) con el factor von Willebrand. Esta unión favorece la dimerización del receptor GP $\alpha$ IIb- $\beta$ 3, lo que genera una unión intercelular más estable entre las plaquetas y la célula endotelial-plaqueta. La plaqueta adherida recluta más plaquetas mediante la secreción de elementos quimiotácticos (fase secretora). En la superficie plaquetaria expuesta al flujo sanguíneo se lleva a cabo la fase celular de la activación de la coagulación (modelo celular de la coagulación).<sup>10,11</sup>

El sistema de coagulación activado genera la trombina; ésta actúa sobre el fibrinógeno y genera fibrina. Además, la trombina activa al factor estabilizador de la fibrina (factor XIII, factor estabilizador del coágulo) y activa el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, dando lugar a la formación de un coágulo estable.<sup>12</sup>

La disolución del coágulo mediante la acción de la plasmina se denomina «fibrinólisis». La plasmina actúa sobre la fibrina soluble (la fibrina que no ha interactuado con el factor estabilizador del coágulo, el F XIII).<sup>13</sup>

## Trombofilia y componentes inflamatorios

Los pacientes con un evento agudo de trombosis tienen elevación de diversos marcadores de inflamación.<sup>14</sup>

La hipótesis de que la presencia de inflamación y activación hemostática se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, encuentra apoyo en el desempeño de los niveles de PCR como un marcador de inflamación sistémica que se encuentra elevado en pacientes con angina, infarto al miocardio y muerte súbita.

La PCR genera un entorno procoagulante con disfunción endotelial relacionado con su capacidad de: a) aumentar la expresión del factor tisular, b) favorecer la opsonización, c) activar el complemento, d) incrementar la generación de citocinas, moléculas de adhesión y e) favorecer la quimiotaxis.<sup>15</sup>

Otros mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la endotoxina promueven la inhibición de elementos anticoagulantes (heparina, alfa-1-antitripsina y trombomodulina), la elevación de procoagulantes (factor tisular, moléculas de adhesión) o la supresión de la fibrinólisis (aumenta el inhibidor del activador del plasminógeno-1 o PAI-1).

En los casos de sepsis, la inflamación y la activación de la coagulación provocan que se perpetúe el daño endotelial generando trombosis, isquemia y daño multiorgánico; este mecanismo se ha reproducido en modelos animales.<sup>16</sup>

La trombina contribuye a la amplificación del proceso inflamatorio mediante activación de: a) plaquetas con reclutamiento y activación de leucocitos circulantes y b) células endoteliales y del músculo liso, que liberan mediadores como IL-6, RANTES y CD40L que actúan sobre células mononucleares circulantes.<sup>17,18</sup>

El daño del endotelio vascular activa las vías de la hemostasia y la formación del coágulo para reparar el sitio dañado.<sup>8,9</sup> Existe una interacción entre las plaquetas y diversas citocinas en la patogenia de la trombosis. La plaqueta adherida a la célula endotelial secreta interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), que activa a la célula endotelial,

promoviendo la generación de quimiotaxis, adhesión, migración celular, proteólisis y trombosis en el sitio del daño tisular.<sup>19</sup>

La plaqueta puede coagregarse a los leucocitos circulantes. Posterior a la adhesión plaquetaria al endotelio, sirve como superficie para reclutar leucocitos; este reclutamiento requiere de mecanismos de adhesión y señalización que culminan con la infiltración de células inmunes a la pared del vaso.<sup>19</sup>

La expresión de múltiples receptores relacionados con la respuesta inmune innata y adquirida en la membrana de la plaqueta, puede explicar la conexión entre el evento trombótico e inflamatorio propuesto en la génesis de la aterotrombosis. Estos receptores son, entre otros, la P-selectina y su ligando (PSGL-1), integrinas como la  $\alpha$ II $\beta$ 3 (receptores para colágena, factor von Willebrand, fibronectina y fibrinógeno), moléculas de adhesión como ICAM-2, moléculas de unión como JAM-C, receptores tipo Toll, receptor activado por proteasas (PAR-1, receptor constitutivo para trombina), CD40 y su ligando y receptores de quimiocinas.<sup>20,21</sup>

Los linfocitos y monocitos son activados por plaquetas a través de los receptores constitutivos PSGL-1 y MAC-1. Durante el proceso de adherencia celular, dichos receptores favorecen la secreción de citocinas, quimiocinas, factor tisular, proteasas y la diferenciación del monocito a macrófago.<sup>19</sup> La interleucina 6 (IL-6) tiene la capacidad de activar células mononucleares, endoteliales o tumorales, originando la sobreexpresión de factor tisular.<sup>22</sup>

La célula endotelial activada favorece la adhesión, rodamiento y transmigración de linfocitos T o linfocitos T y B; los monocitos, macrófagos y mastocitos, infiltran múltiples tejidos a través de este mecanismo generado en los sitios de inflamación o activación endotelial.<sup>23</sup>

En el sitio inflamado se identifican predominantemente los linfocitos T CD4+, que reconocen autoantígenos, como las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL oxidadas) a través de su interacción con las células presentadoras de antígeno, iniciando una respuesta inmune adquirida.<sup>24</sup>

Si predomina la respuesta inflamatoria llamada Th1, ésta logra activar los macrófagos y las células endoteliales, aumentar la producción de proteasas y moléculas de adhesión, con esto promueven la formación del trombo. Adicionalmente, inhibe la proliferación de células de músculo liso y la producción de colágena.<sup>25</sup>

### Trombofilia y asociación con inmunidad humoral

La trombofilia adquirida, principalmente se manifiesta asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y también dirigidos contra la anexina V.<sup>26,27</sup> El síndrome antifosfolípido (SAF) primario corresponde a la causa más frecuente de trombofilia adquirida; 15-20%<sup>28</sup> es manifestado por la presencia de anticuerpos circulantes como son los anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti-β2glucoproteína I (aβ2GPI) y los antipro-trombinas (aPT).<sup>29</sup>

Los anticuerpos anticardiolipina, de hecho, son anti-β2-GP I; éstos son un grupo heterogéneo de anticuerpos contra epítopes de la proteína. El principal epítope se encuentra en el dominio I, cerca de la lisina 43.<sup>30-32</sup> La β2-GP I tiene poca afinidad por los fosfolípidos aniónicos, la formación del complejo anticuerpo-β2-GP I aumenta la afinidad en más de 100 veces, y este complejo es capaz de interferir con la unión de factores de la coagulación con la superficie catáltica de los fosfolípidos.

Se postula que la antigenicidad es generada mediante un mecanismo denominado «adyuvante inmunogénico endógeno», identificación de la β2-GP-I por el receptor TLT 4 o endocitosis de β2-GP-1 oxidada por células presentadoras de抗ígenos, posteriormente la presentación a linfocitos T y B autorreactivos con la subsecuente proliferación de células B y producción de anticuerpos.<sup>33,34</sup>

El incremento en el riesgo trombótico está dado por dos mecanismos principales: 1) Inter-

fiere con la vía antitrombótica dependiente de los fosfolípidos, la vía de la proteína C, 2) Activación de plaquetas, monocitos y células endoteliales.<sup>30,35</sup> La activación de estas células es mediante la unión a receptores, apoER'2 en plaquetas, anexina A2 en monocitos y receptores tipo Toll (TLR) en células endoteliales.<sup>30,36</sup> Además, pueden inhibir antitrombina III, activar el C y unirse a proteasas involucradas en la fibrinólisis, lo que afecta la inactivación de factores procoagulantes y la resolución del coágulo.<sup>37</sup>

La presencia de anticoagulante lúpico positivo dependiente de anti-β2-GPI, se asocia a complicaciones tromboembólicas (OR 42.3).

La protrombina es un cofactor del anticoagulante lúpico, su prevalencia en pacientes con LES varía de 28 al 54%.<sup>38,39</sup> Los anticuerpos antiprotrombina reconocen epítopes encriptados expuestos cuando la protrombina se une a los fosfolípidos. La protrombina con cambios conformacionales a partir de su extremo N-terminal en presencia de calcio, expone sitios hidrofóbicos para unirse a los fosfolípidos. Estos epítopes se encuentran en los fragmentos 1 y 2 de la protrombina.<sup>40</sup>

El mecanismo por el cual los aPT tienen actividad AL, probablemente es por la prolongación de los tiempos de coagulación, ya sea por inhibición de la conversión de protrombina en trombina (hipoprotrombinemia) o por aumento de la depuración de los complejos anti-PT-protrombina de la circulación.<sup>40</sup>

### Perspectiva

Es necesario identificar la verdadera magnitud de las interacciones de la inflamación, sistema de coagulación y autoinmunidad para entender mejor la activación de la hemostasia.

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.

## Bibliografia

1. Williamson D, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306 → Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998; 91: 1140-1144.
2. Gutiérrez-Tous MR. Trombofilia, ¿cuándo, qué pruebas y a quién? *Sem Fund Esp Reumatol* 2005; 6: 133-143.
3. De Stefano V, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095-1108.
4. Rubio-Jurado B, Salazar Páramo M, Medrano Muñoz F, González-Ojeda A, Arnulfo-Navá. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis postoperatoria. *Cir Ciruj* 2007; 75: 313-323.
5. Tofler GH, Levy D, Mittleman M, Sutherland P, Lipinska I, Muller JE, D'Agostino RB. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the Framingham offspring study). *Am J Cardiol* 2005; 96: 1280-1283.
6. Hertzberg M. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Sem Thromb Hemost* 2005; 31: 33-38.
7. Mannuccio MP. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. *Blood* 2001; 98: 21-22.
8. Carrillo ER, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Med Crit Terapia Int* 2004; 18(1): 17-23.
9. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-1022.
10. Ruggieri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature Medicine* 2002; 8(11): 1227-1234.
11. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anti-coagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 2005; 257: 209-223.
12. Orfeo T, Brummel-Ziedens KE, Man K. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem* 2005; 280: 42887-42896.
13. Bombeli T. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93: 275-287.
14. Mangiafico R, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age and Ageing* 2006; 35: 60-65.
15. Sepulveda JL. C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(5): 407-416.
16. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa D, Kurosawa S. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259.
17. Urbanus RT, Derkx R, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Reviews* 2008; 22: 93-105.
18. Crocea K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 55-61.
19. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378-3384.
20. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 27-40.
21. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008; 451(21): 914-918.
22. Levi M, Nieuworp M, van der Poll T, Stroes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Sem Thromb Hemost* 2008; 43(1): 26-32.
23. Liuzzo G, Giubilato G, Pinnelli M. T cells and cytokines in atherosclerosis. *Lupus* 2005; 14: 732-735.
24. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1776-1785.
25. Hansson GK. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6: 508-519.
26. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008; 121(6): 458-463.
27. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Reviews* 1994; 8(1): 37-55.
28. Crocea K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 55-61.
29. Vlagea AD, Gil A, Cuesta MV, Arribas F, Diez J, Lavilla P, Pascual-Salcedo D. Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies (aPS/PT) as Potential Markers of Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Mar 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22387581.
30. De Groot PG. Pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62(8): 267-272.
31. Bas de Laat H, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG.  $\beta$ 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104: 3598-3602.
32. Ortel TL. The syndrome antiphospholipid: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 79-83.
33. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgoza S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007; 109: 422-430.
34. Urbanus RT, Derkx R, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Reviews* 2008; 22: 93-105.
35. De Groot PG, Derkx R. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2007; 3: 1854-1860.
36. 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.
37. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MA, Palomo I, Harris N, Meroni PL. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 236-250.
38. 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.
39. Ishikura K, Wada H, Kamikura Y, Hattori K, Fukuzawa T, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Nakano T. High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. *American Journal of Hematology* 2004; 76: 338-342.
40. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 335-339.