

El Residente

REVISIÓN - ENSAYO

Espectro clínico de la enfermedad tromboembólica y su relación con anticuerpos circulantes e inflamación

Rosbiney Díaz Ruiz,^{*} Óscar Miguel Garcés Ruiz,^{*} Benjamín Rubio Jurado^{*, **}

Resumen. El sistema de la coagulación permite el libre tránsito de la sangre por el sistema vascular bajo las condiciones de equilibrio entre los mecanismos anticoagulantes y los mecanismos procoagulantes. La inflamación representa un factor importante en la trombogénesis venosa y tiene lugar a nivel de la microcirculación. La lesión del endotelio por factores químicos o físicos puede causar su activación, resultado en el incremento de la expresión de proteínas procoagulantes, tales como el factor tisular, citocinas, moléculas de adhesión que promueven la adhesión leucocitaria y la trombosis. El principal factor adquirido que se reporta asociado a trombofilia es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.

Palabras clave: Sistema de la coagulación, trombogénesis venosa, anticuerpos antifosfolípidos.

Abstract. The coagulation system allows vascular blood flow with an equilibrium of both anticoagulant and procoagulant factors. Inflammation plays an amplifying role in venous thrombogenesis at the microcirculation level. Endothelium may become activated by the influence of chemical or physical injuries increasing the endothelial expression of tissue factor, cytokines, adhesion molecules, increasing the thrombogenic risk. The main thrombogenic acquired factor is the presence of antiphospholipid antibodies.

Key words: Coagulation system, venous thrombogenesis, antiphospholipid antibodies.

Introducción

El sistema de la coagulación permite el libre tránsito de la sangre por el sistema vascular bajo las condiciones de equilibrio entre mecanismos anticoagulantes que en condiciones normales prevalecen sobre los mecanismos procoagulantes.^{1,2}

De manera clásica, la cascada de la coagulación se describe formada por una vía extrínseca y una vía intrínseca (*Figura 1*).^{1,3,4}

La activación del sistema ocurre en diferentes condiciones:

- a) Daño tisular, se activa la vía extrínseca.

* Hematólogo. Servicio de Hematología.

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

Dirección para correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado.

Av. Belisario Domínguez No. 1000,

Col. Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jal., México.

E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de junio del 2012

Aceptado con modificaciones: 17 de octubre del 2012

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

- b) Ausencia de daño tisular, se activa la vía intrínseca mediante los factores de contacto.⁵

Recientemente se propone el modelo celular de la coagulación. En este modelo se incluye la importancia de una membrana de fosfolípidos necesaria para que se lleve a cabo la activación de la secuencia de factores de coagulación a partir del complejo factor tisular (FT) + FVIIa (*Figura 1*).^{2,4,6}

- 1) Iniciación: La expresión del factor tisular se une y activa al factor VII. El complejo FVIIa-FT activa el FX y genera trombina.
- 2) Amplificación: La trombina activa las plaquetas y expresan en su superficie fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilserina. En esta superficie se activa más FVIII, FIX y FX, entonces se genera más trombina.
- 3) Propagación: Sobre la superficie plaquetaria activada 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 que el coágulo quede estable.^{7,8}

La plaqueta es la célula que participa en la hemostasia primaria y vigila la integridad del en-

dotelio. En la presencia de daño o activación endotelial detecta la sobreexpresión endotelial de receptores de superficie, moléculas de adhesión o exposición de colágeno y promueve la formación de un trombo para iniciar la reparación local del endotelio.⁹ La hemostasia primaria (*Figura 2*) está constituida por tres etapas: adhesión, activación y secreción; es mediada por la interacción de la plaqueta con receptores de superficie endotelial y colágeno. En el modelo de daño de endotelio inicialmente la plaqueta genera un rodamiento sobre la superficie endotelial y se une a ésta de manera transitoria y lábil mediante su receptor glicoproteína Ib α (GP Ib α) con el factor von Willebrand (FvW); esta unión favorece que se dimerize el receptor GP α IIb- β 3, lo que genera una unión intercelular más estable y duradera entre plaquetas y endotelio-plaqueta.^{9,10} La plaqueta adherida recluta más plaquetas mediante la secreción de elementos quimiotácticos (fase secretora). En la superficie plaquetaria expuesta al flujo sanguíneo se genera la fase celular de la activación de la coagulación (modelo celular de la coagulación).⁷

Patogenia de la trombosis

El daño endotelial vascular origina pérdida de la hemostasia y la formación del coágulo para

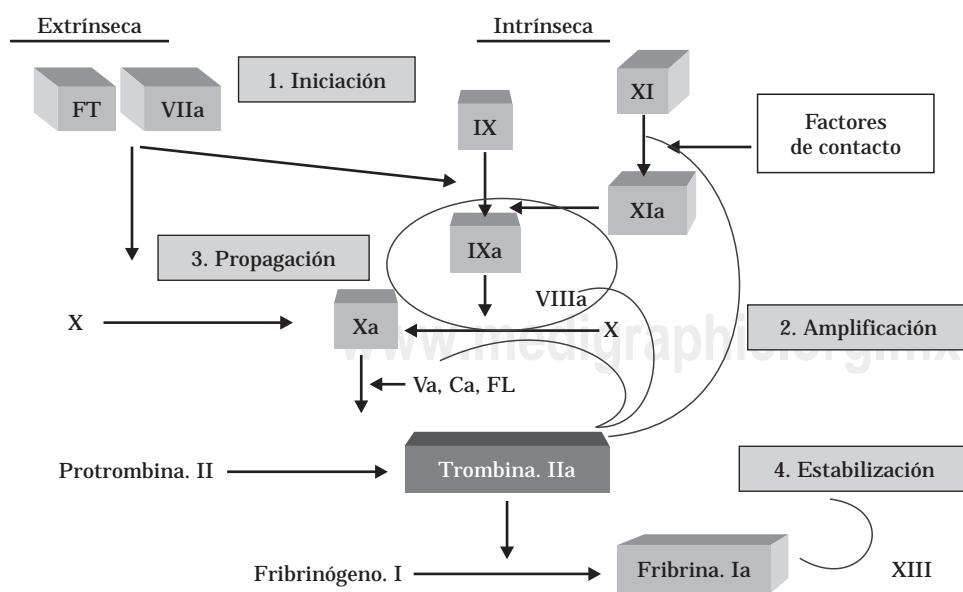


Figura 1. Modelo clásico y celular de la coagulación.

reparar el sitio dañado, o un estado de hipercoagulabilidad y trombosis.⁷ Algunos biomarcadores se relacionan a la presencia de daño vascular como son: fibrinógeno, dímero-d (DD), FVIII, ATIII.¹¹ En modelos de activación de endotelio por daño con micropipetas, láser o por instilar sustancias químicas,¹² y utilizando microscopía intravital se registra la activación del endotelio, éste sobreexpresa el factor tisular, mediante la vía extrínseca de la coagulación genera trombina y activa las plaquetas vía su receptor PAR 4, (*Figura 3A*).¹³ En la *figura 3B* se muestra el modelo clásico de activación de la coagulación por presencia de colágena posterior a daño de la superficie endotelial.¹³

La trombosis venosa es un trastorno frecuente y potencialmente mortal; es la tercera causa de muerte después del infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral.^{14,15} Agrupa la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar. La incidencia varía entre uno y dos por cada 1,000/habitantes por año en la población en general.¹⁶ Es la primera causa de muerte cardiovascular en pacientes hospitalizados en quienes tiene una prevalencia en autopsias del 12 al 15%, la cual no ha cambiado durante las últimas tres décadas.

La frecuencia por género es similar para presentar un episodio de tromboembolismo venoso; sin embargo, los hombres tienen un riesgo de 1.5 a 2.5 mayor de recurrencia después de suspender el anticoagulante.¹⁷ Es común después de cirugía, trauma, embarazo y una variedad de

condiciones médicas. El riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso no provocado es del 20 al 30%.

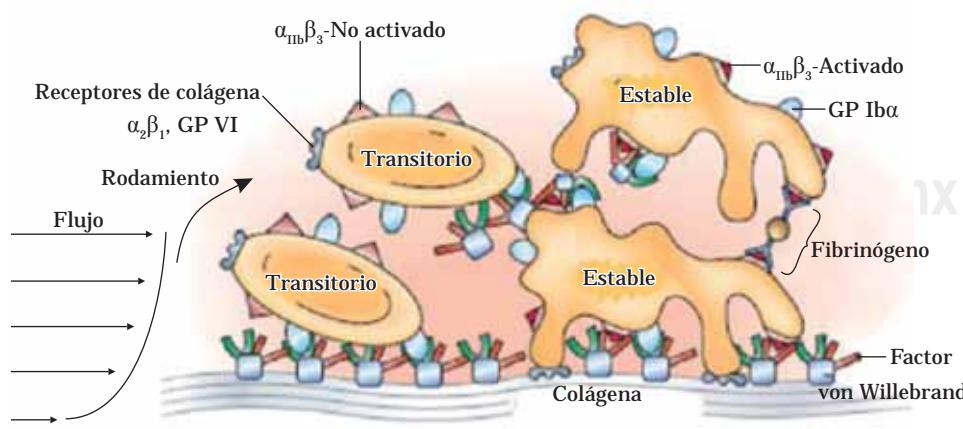
Robert-Ebadi H y colaboradores reportaron prevalencia más alta de embolismo pulmonar en varones, asociado a una trombosis venosa profunda, que podrían explicar una mayor gravedad de los episodios y mayor tasa de recurrencia,¹⁸ presenta alta recurrencia durante las primeras cuatro o seis semanas, especialmente en ausencia de anticoagulación.

En 1860, Virchow propone una triada de factores para explicar la etiopatogenia de los fenómenos trombóticos, la lesión vascular, la reducción del flujo y alteraciones en la propia sangre circulante. Los fenómenos trombóticos se desencadenan cuando existe un fallo en la regulación de los procesos fisiológicos de la hemostasia. La formación, propagación y disolución del trombo venoso representa un balance entre la coagulación y los mecanismos innatos protectores.^{4,12}

Interacción de células del sistema inmune y citocinas con la trombosis

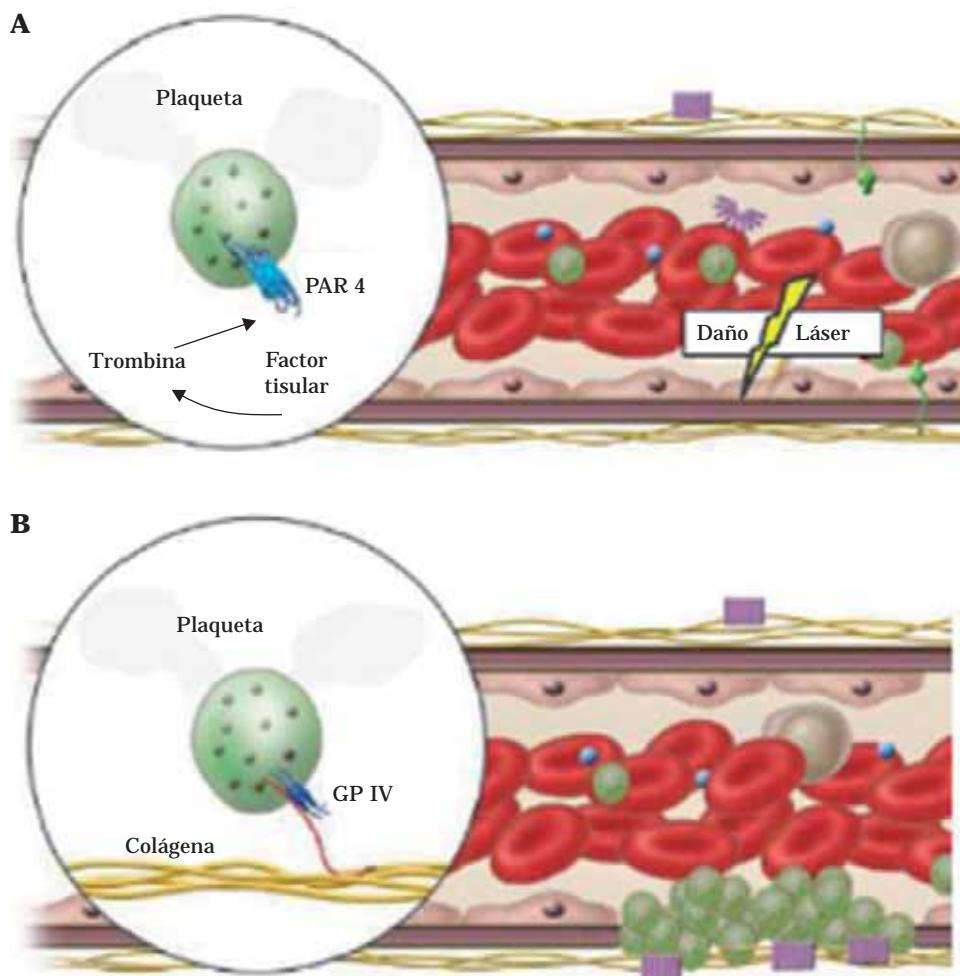
La trombosis e inflamación son dos consecuencias importantes de la coagulación, tal conexión ofrece una vía alternativa para la formación de trombosis.¹⁹

La inflamación representa un factor importante en la trombogénesis venosa y tiene lugar a nivel de la microcirculación. La lesión del endotelio por factores químicos o físicos puede cau-



Modificado de Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. Nature Medicine 2002; 8(11): 1227-1234.

Figura 2. Hemostasia primaria. Interacción plaqüeta-endotelio.



Modificado de Bruce F. Thrombus formation *in vivo*. J Clin Invest 2005; 115(12): 3355-3362.

Figura 3. Patogenia de la trombosis **A)** Modelo de endotelio activado, **B)** Modelo de daño de endotelio.

sar su activación, resultado en el incremento de la expresión de proteínas procoagulantes, tales como el factor tisular, citocinas, moléculas de adhesión que promueven la adhesión leucocitaria y promueven la trombosis.²⁰

Los leucocitos polimorfonucleares infiltran el sitio de la trombosis temprana, su adhesión al endotelio está mediado por la acción de la integrina $\alpha M\beta 2$ (Mac 1) y la molécula de adhesión 1 (ICAM1).²¹ El factor tisular media la permeabilidad vascular a través de la interleucina 1 β , así mismo el fibrinógeno estimula la expresión de IL-1 α , IL-6 y IL-8. Por otra parte la activación y agregación plaquetaria participa en la activación del complemento. Las moléculas de adhesión se encuentran relacionadas con elementos del complemento como es el caso de P-selectina, que interactúa con C3b y genera C3a; formación de

C5b-C9 que desarrollan un mecanismo de inflamación en los sitios de lesión vascular.

La vía de CD40/CD40L también provee un enlace entre inflamación y coagulación/trombosis.²²

La plaqueta se puede considerar como una célula del sistema inmune, en su fase secretora libera mediadores solubles,²² como IL-1 β , hacia el microambiente intercelular, activa a la célula endotelial y promueve una serie de respuestas del endotelio que generan mecanismos biológicos asociados a quimiotaxis, adhesión, migración celular, proteólisis y trombosis. Esta respuesta endotelial inducida por una plaqueta activa genera la transmigración de monocitos al sitio de inflamación.²³

El espectro clínico de los pacientes con tromboembolismo pulmonar es amplio desde el inicio de la activación de la coagulación con pocos sínto-

mas (el 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda tienen tromboembolismo pulmonar asintomáticos) a los que tienen carga emboligena alta y cursan con disnea intensa y shock.²⁴

Los factores de riesgo para tromboembolismo venosos se clasifican en primarios y secundarios. La mayoría de los tromboembolismos pulmonares están asociados a factores de riesgo secundarios. La mortalidad del tromboembolismo pulmonar es de 25 a 30%, que se reduce del 2 al 8% con una adecuada anticoagulación.^{25,26}

El principal factor adquirido que se reporta es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, además se ha relacionado con niveles elevados de F VIII y FvW. Chieh y colaboradores²⁵ reportan un grupo de 245 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica, con frecuencia de aAF 13%, anticoagulante lúpico (AL) 4%, FVII > 1.5 UI/mL 68%, FvW > 1.5 UI/mL 40%; la alta frecuencia reportada de niveles séricos de factores de la coagulación refleja la inflamación asociada y su relación como reactantes de fase aguda.²⁵

El tromboembolismo pulmonar constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad que puede observarse en varias condiciones clínicas. En estudios de necropsia, en un 25-30%, se detecta evidencia de embolia antigua o reciente y sólo en un 10-30% de ellos se identifica tromboembolismo pulmonar como diagnóstico *pre mortem*.

Con el propósito de describir la frecuencia de tromboembolia pulmonar en los informes de autopsia, de dímero-d y administración de tromboprofilaxis en esta Unidad Hospitalaria, realizamos un estudio transversal. Se revisaron expedientes

clínicos del 2005 al 2009 de las autopsias efectuadas en el Departamento de Anatomía Patológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se obtuvieron del expediente clínico los datos demográficos y resultados de los estudios serológicos: dímero-d y tromboprofilaxis instituida.

Se documentaron 277 autopsias en el quinquenio. En 40 (14%) se tuvo diagnóstico anatomo-patológico de tromboembolia pulmonar, con una mediana en la edad (entre 18 y 81 años) de 52 años; 21 mujeres y 19 varones. Con antecedente familiar de trombosis en cuatro casos (10%) y antecedentes personales de trombosis en tres casos (7.5%). El diagnóstico clínico de tromboembolismo pulmonar apareció en seis casos (15%), las condiciones clínicas coexistentes incluyeron: choque mixto en 11 (27.5%), falla orgánica múltiple en nueve (22.5%), insuficiencia respiratoria aguda en cuatro (10%), infarto agudo del miocardio en tres (7.5%). El dímero-d sólo se realizó en siete casos (17.5%), fue positivo en tres y negativo en cuatro casos. El uso de tomboprofilaxis se describe en nueve casos (22.5%), siete con heparina estándar y dos con heparina BPM. En esta serie de casos, el 15% tiene diagnóstico clínico de tromboembolismo pulmonar. En este grupo de pacientes una baja proporción tiene dímero-d elevado y tromboprofilaxis (22.5%). Se requiere la exploración más amplia de la hemostasia con biomarcadores que puedan describir riesgo de trombosis, así como su asociación con supervivencia. (ref...)

Bibliografía

1. 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.
2. Tanaka KA, Key, Nigel S, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1433-1446.
3. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-1022.
4. Rubio-Jurado B, Salazar PM, Medrano MF, González OA, Arnulfo N. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis postoperatoria. *Cir Ciruj* 2007; 75: 313-323.
5. Bombeli T. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93: 275-287.
6. Wolberg ASC, Robert A. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfus Apher Sc* 2008; 38: 15-23.
7. 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; XVIII(1): 17-23.
8. Kretz CA, Vaezzadeh N, Gross PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 900-908.
9. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature Medicine* 2002; 8(11): 1227-1234.
10. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; (28): 403-412.

11. Khaleghi M, Singletary LA, Kondragunta V, Bailey KR, Turner ST, Mosley TH, Kullo IJ. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23(8): 530-537.
12. Kretz CA, Vaezzadeh N, Gross PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 900-908.
13. Bruce F. Thrombus formation *in vivo*. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3355-3362.
14. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-699.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2342-2352.
16. Bauersachs R, Berkowitz DS, Brenner B, Buller RH, Decousus H, Gallus SA et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
17. Douketis J, Tosoletti A, Marcucci M et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d813.
18. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, Righini M. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 693-698.
19. Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflam* 2011; 2011: 367284.
20. Páramo JA, Orbe J, Rocha E. Impacto de los marcadores de inflamación en la estratificación del riesgo trombótico. *Hematológica* 2003; 87(Supl. 6).
21. Saha P, Humphries J, Modarai B, Mattock K, Waltham M, Evans C, Ahmad A, Patel A, Premaratne S, Lyons OTA, Smith A. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(3): 506-512.
22. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 27-40.
23. Gawaz M, Langer H, May EA. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378-3384.
24. Nieto AJ, Ruiz-Ribó DM. Tromboembolia pulmonar. Luces y sombras. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(3): 229-332.
25. Wonga LC, Szydloa R, Gibbsb S, Laffana M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 201-206.
26. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 23: 21-29.