



Vol. 10 Núm. 2
May.-Ago. 2023
pp 81-90

Dímero D y moléculas de adhesión relacionadas a enfermedad tromboembólica

D-dimer and adhesion molecules related to thromboembolic disease

Sandra Guzmán-Silahua,^{*,†,§,¶} Sonia Guadalupe Barreno-Rocha,^{*,†,§,¶}
Sinaí del Carmen Rodríguez-Dávila,^{*,†} Kevin Sánchez-Cazares,^{*,¶}
Marcos Alberto Barreno-Rocha,^{*,**} Benjamín Rubio-Jurado,^{*,††}
Arnulfo Hernán Nava-Zavala^{*,†,§}

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica (ET) y la inflamación son procesos que se encuentran fisiológicamente ligados. Las ET son una de las principales causas de morbimortalidad y el entendimiento de la inflamación vascular, la adhesión plaquetaria y aterotrombosis ha derivado en el conocimiento de mecanismos moleculares de la interacción celular mediada por moléculas de adhesión, que facilitan el rodamiento, adhesión y migración de leucocitos y de plaquetas a sitios de endotelio inflamado, lo que facilita funciones básicas del sistema inmune con el fin de eliminar patógenos y formación de trombos. Las moléculas de adhesión celular (MAC) son receptores que pertenecen a la súper familia de las inmunoglobulinas, son mediadoras de la interacción celular mediante adhesión a otras células y a la matriz extracelular, regulan la migración de leucocitos y han sido detectadas en sitios de aterotrombosis. Leucocitos y células endoteliales expresan moléculas de adhesión bajo influencia de IL-1, TNF- α , e interferón- γ . Las selectinas son moléculas de superficie que participan en la adhesión celular y están envueltas en procesos como diapédesis, trombosis, inflamación aguda, crónica y en el daño isquemia-reperusión. Las integrinas son proteínas integrales, como el receptor principal de las plaquetas, la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ sirve de unión a colágena, fibrinógeno, factor Von Willebrand, fibronectina y trombospondina. Las plaquetas activadas presentes en un sitio de daño proporcionan una superficie protrombótica y procoagulante y pueden iniciar una respuesta inflamatoria aguda, mediada por la expresión de P-selectina en el endotelio, lo que genera su activación mediante la secreción plaquetaria de IL-1 β , la célula endotelial activada promueve quimiotaxis, adhesión, migración, proteólisis y trombosis.

Palabras clave: dímero-D, E-selectina, ICAM-1, P-selectina, trombosis, VCAM-1.

ABSTRACT

Thromboembolic disease (TE) and inflammation are physiologically linked processes. TE is one of the main causes of morbidity and mortality and the understanding of vascular inflammation, platelet adhesion and atherothrombosis has led to the knowledge of molecular mechanisms of cellular interaction mediated by adhesion molecules, which facilitate the rolling, adhesion and migration of leukocytes and platelets to sites of inflamed endothelium, facilitating basic functions of the immune system in order to eliminate pathogens and thrombus formation. Cell adhesion molecules (CAM) are receptors that belong to the immunoglobulin superfamily, mediate cell interaction by adhesion to other cells and the extracellular matrix, regulate leukocyte migration, and have been detected at sites of atherothrombosis. Leukocytes and endothelial cells express adhesion molecules under the influence of IL-1, TNF- α , and interferon- γ . Selectins are surface molecules that participate in cell adhesion and are involved in processes such as diapedesis, thrombosis, acute and chronic inflammation, and ischemia-reperfusion injury. Integrins are integral proteins, such as the major platelet receptor, integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ serves to bind collagen, fibrinogen, von Willebrand factor, fibronectin, and thrombospondin.

Citar como: Guzmán-Silahua S, Barreno-Rocha SG, Rodríguez-Dávila SC, Sánchez-Cazares K, Barreno-Rocha MA, Rubio-Jurado B, et al. Dímero D y moléculas de adhesión relacionadas a enfermedad tromboembólica. Salud Jalisco. 2023; 10 (2): 81-90. <https://dx.doi.org/10.35366/112486>

* Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro Médico Nacional Occidente. Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Jalisco, Instituto Mexicano del Seguro Social.
† Unidad de Investigación Biomédica No. 02, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS.
§ Programa Internacional. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.
¶ Programa del Doctorado de Farmacología (PNPC), Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jal., México.
|| Programa Nacional. Facultad de Medicina. Univ. Autónoma de Guadalajara.
** Becario de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud, México.
†† Departamento Clínico de Hematología, División Onco-Hematología, UMAE, Hospital de Especialidades (HE), CMNO, IMSS.

Recibido: 26/02/2023.
Aceptado: 24/03/2023.

Activated platelets present at a site of damage provide a prothrombotic and procoagulant surface and can initiate an acute inflammatory response, mediated by P-selectin expression in the endothelium, which generates its activation by platelet secretion of IL-1 β , the activated endothelial cell promotes chemotaxis, adhesion, migration, proteolysis and thrombosis.

Keywords: D-dimer, E-selectin, ICAM-1, P-selectin, thrombosis, VCAM-1.

INTRODUCCIÓN

La trombosis es la formación de una masa dentro del sistema vascular por componentes de la sangre (vascular, celular y humoral). La trombosis condiciona múltiples complicaciones, la embolización del trombo empeora el pronóstico de los pacientes afectados. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en la población general corresponde a 45-117 por 100,000 habitantes, con los sitios más afectados por orden de afectación son: con un 40% de afectación las venas distales, posteriormente con un 20% de afectación las venas femorales, siguiéndole las venas poplíteas con un 16% de afectación;^{1,2} se sabe que la incidencia de TVP incrementa con la edad pues se ha visto que hay una afectación superior en pacientes mayores de 60 años, la incidencia entre sexo es similar, sin embargo, en las mujeres se presenta principalmente una TVP distal y en los hombres la TVP es proximal.³ Basándose con la asociación con el índice de Wells para trombosis venosa profunda, asociándose con el probable evento índice; dividiéndose los factores de riesgo en mayores, intermedios y menores. Teniendo su importancia en el riesgo de recurrencia y el manejo terapéutico. En los últimos tres años ha ido en incremento un factor de riesgo trombótico emergente, el cual es representado por la enfermedad del COVID-19, Se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 tiene una alta prevalencia de coagulopatía, que se caracteriza por niveles elevados de dímero D. En un metaanálisis se evaluaron 48 estudios observacionales, acerca de la incidencia de tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados con esta enfermedad, teniendo la conclusión, que los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben ser considerados con un riesgo intermedio-alto. Asimismo, la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por COVID-19 fuera del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se ha reportado hasta en 20%.^{4,5} La trombosis se analiza desde el punto de vista de tres factores: 1) anomalías de la pared vascular; 2) anomalías del flujo sanguíneo; y 3) anomalías de los componentes de la sangre, correspondiendo a los factores descritos en la triada de Virchow.⁶ Se considera en la actualidad

que la patogénesis de la trombosis, es un modelo multicausal.⁷

El dímero-D (DD) es un marcador de fibrinólisis y se detecta en los pacientes que son portadores de trombosis. En una prueba de DD se determina cuantitativamente productos de degradación de la fibrina en el plasma humano.^{1,8} El DD consiste en dos subunidades idénticas derivadas de dos moléculas de fibrina. DD se usa frecuentemente como prueba diagnóstica para trombosis venosa profunda (TVP) y trombosis pulmonar (TP), los protocolos diagnósticos para tromboembolia pulmonar incluyen pretest de probabilidad clínica, además ultrasonido Doppler de miembros inferiores y arteriografía pulmonar, la prueba de ELISA para determinar los niveles en plasma de DD que reporta una sensibilidad que va de 87 a 95% y un valor predictivo negativo de 91 a 97%.^{1,9}

LA PRUEBA DE DÍMERO D COMO ESCRUTINIO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

El dímero-D (DD) es un marcador endógeno de fibrinólisis, es el producto resultante de la degradación de fibrina llevado a cabo por el sistema fibrinolítico. El DD es generado en la etapa final de la degradación de un trombo.⁹

Las concentraciones de DD plasmático son indicativas de la presencia de fibrina en la circulación y sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.^{10,11} Para que se genere DD es esencial la participación y activación de tres enzimas: trombina, factor VIII activado y plasmina. La trombina y la plasmina son dos enzimas que representan los puntos finales de la activación de la coagulación y la fibrinólisis, respectivamente.^{9,11,12}

El proceso para la generación del DD se describe en los siguientes tres pasos:

1. El proceso para la generación del DD inicia con la trombina generada y activada a partir de la activación de la coagulación, ésta permite la conversión del fibrinógeno en monómeros de fibrina.^{9,11,12} El fibrinógeno es la proteína de coagulación más

abundante (340,000 g/mol), se trata de una proteína soluble de 340 kDa que circula en sangre total en concentraciones de 2 a 4 mg/mL.¹²⁻¹⁴ Las concentraciones de fibrinógeno en condiciones normales son necesarias para la formación del coágulo de fibrina en respuesta al daño endotelial.¹⁵ El fibrinógeno está constituido por una estructura simétrica, cada molécula de fibrinógeno se encuentra compuesto por tres pares de cadenas denominadas α , β y γ que se extienden desde un núcleo central. Las seis cadenas se encuentran sostenidas entre sí por puentes disulfuro. Esta molécula consiste entonces en un dominio central E y dos dominios laterales D.^{9,15} Una vez que el fibrinógeno es fragmentado por la trombina primero en el extremo terminal carboxilo de la cadena alfa y posteriormente en el extremo N-terminal (denominado región N-DSK) de la cadena beta, el fibrinógeno se convierte en péptidos más pequeños que dan lugar a los monómeros y las protofibrillas de fibrina (Figura 1).

2. Los productos resultantes tras la fragmentación del fibrinógeno se encuentran asociados de manera no covalente, por lo que es importante que su resistencia se vea aumentada gracias al factor XIIIa quien se encarga de conferir esta característica y dar lugar a la fibrina reticulada. El factor XIIIa es activado por la trombina también denominado factor estabilizador de fibrina o factor estabilizador del coágulo.^{9,13,15}
3. Finalmente, el DD se formará cuando la red de fibrina reticulada sea degradada por la plasmina. La plasmina es la fibrinolisisina primaria, y se activa a partir del plasminógeno por cualquiera de dos proteasas de la serina primaria, activador del plasminógeno-tisular (tPA) y activador del plasminógeno-urokinasa (uPA). El tPA es sintetizado y secretado por las células endoteliales y tiene mayor afinidad por el plasminógeno, mientras que la uPA es producida por otras células como los monocitos y los macrófagos. Los dos activadores tienen vidas medias relativamente cortas (4-8

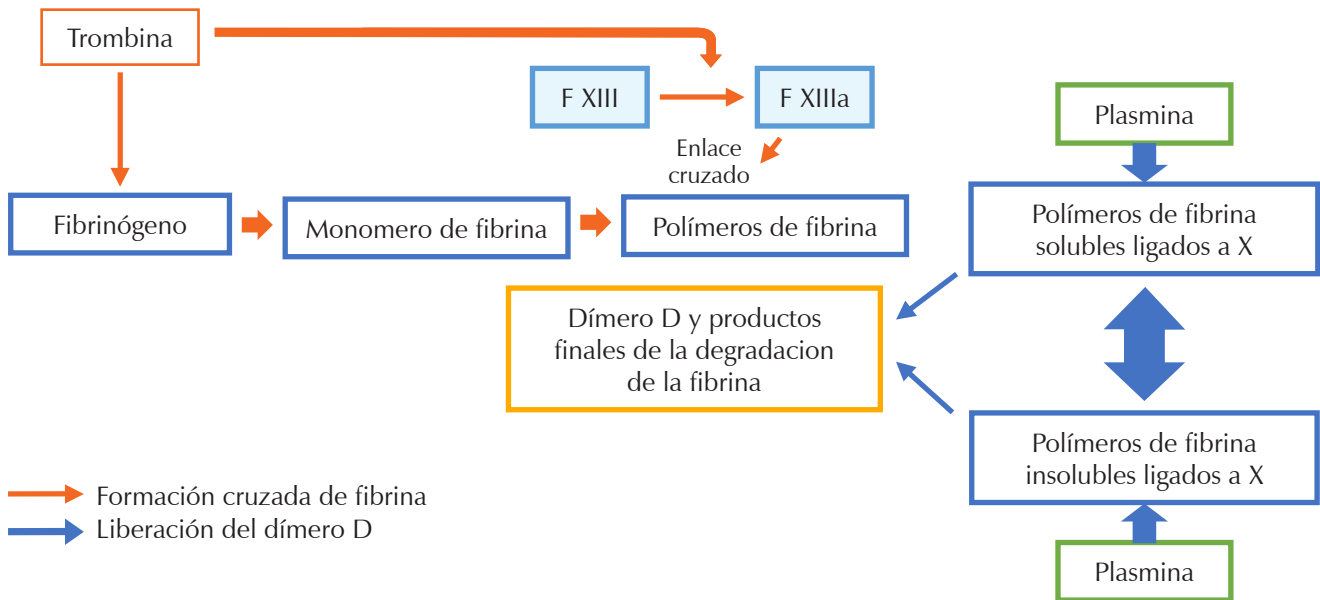


Figura 1: Formación de dímero D. La trombina tiene la función de transformar el fibrinógeno plasmático en monómeros de fibrina. Posteriormente, la trombina en conjunto con la fibrina activa el factor XIII (FXIII), el cual circula unido al fibrinógeno. FXIII es formado a medida en que la fibrina se polimeriza, continuando incluso después de que la fibrina ha formado un coágulo de gel insoluble. La acción secuencial de la trombina, el FXIIIa y la plasmina hacen que se forme el antígeno de D-dímero. La plasmina libera el antígeno D-dímero de los polímeros de fibrina antes y después de los fibrin-geles. Así pues, el antígeno dímero-D detectado por los ensayos disponibles en el mercado puede derivar de los polímeros de fibrina solubles antes de su absorción en el coágulo o ser el producto de la escisión del coágulo de fibrina por la plasmina. Modificada de: Adam SS, et al.¹⁹

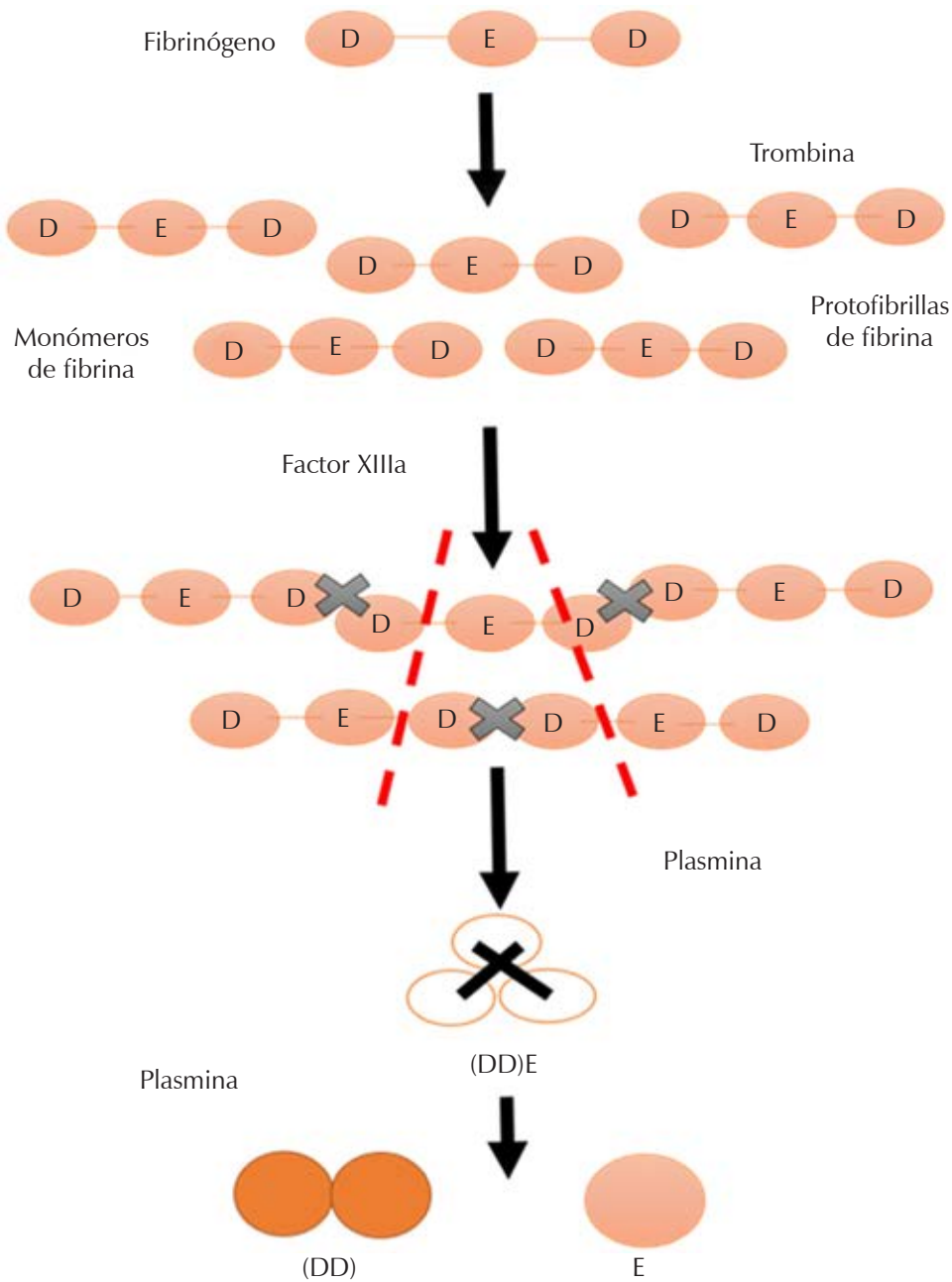


Figura 2:

Generación de dímero D. La trombina causa la coagulación del fibrinógeno, y los monómeros de fibrina resultantes polimerizan de manera automática en un patrón semiescalonado, formando protofibrillas. El factor XVIII y su entrecruzamiento con los monómeros adyacentes fortalece la resistencia tensil de la red de fibrina. La activación del plasminógeno aumenta con la formación de fibrina, y la plasmina resultante digiere las fibras individuales. La escisión de la plasmina entre los dominios D y E produce (DD)E, el complejo no covalente del dímero D (DD) y el fragmento E. La proteólisis posterior libera el fragmento E del DD. Modificada de: Weitz JI, et al.⁹

minutos) y esto se puede explicar por la presencia de altas concentraciones de inhibidores específicos en lo que cabe mencionar el inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1)^{14,15} (Figura 2).

El proceso final se lleva a cabo cuando existe la liberación de activador tisular del plasminógeno por parte de las células endoteliales en respuesta a una

lesión. El factor tisular de plasminógeno, al unirse con el plasminógeno a la fibrina forman un complejo que permite la activación de la plasmina. La plasmina unida a la fibrina degrada la red de fibrina en compuestos denominados DD/E que consisten en DD formado de dominios D adyacente y unidos de forma no covalente a un dominio E. Por último, se liberan múltiples productos de la degradación

de la fibrina, incluidos el fibrinopéptido B y otros monómeros y dímeros de degradación de fibrina. El DD se verá liberado cuando los polímeros de fibrina se escinden por la plasmina.^{9,14,15} Aproximadamente el 2-3% del fibrinógeno se convierte en fibrina en un estado fisiológico normal y que su degradación puede explicar la detección de DD en suero de sujetos sanos. Su eliminación se lleva a cabo principalmente por metabolismo renal y el sistema retículo endotelial. La vida media del DD en la circulación es de ocho horas.¹³

Las pruebas de DD son una de las pruebas de coagulación que más son indicadas por los médicos especialistas.¹³ Por esta razón es importante que el médico conozca las deficiencias y limitaciones de la prueba, ya que existen múltiples padecimientos que pueden conducir a una elevación de las concentraciones del DD.¹⁶ Existen al menos 30 pruebas por las que se puede realizar la detección de DD. Las pruebas de DD se representan principalmente por ensayos de anticuerpos inmunes, métodos basados en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y finalmente por métodos de inmuno-aglutinación. Actualmente los más usados se basan en ELISA y aglutinación.

Estudios previos han demostrado el valioso valor del DD en la activación de la coagulación y la fibrinólisis.⁹

El aumento en las concentraciones del DD se ha demostrado en una amplia gama de condiciones clínicas. En estas condiciones clínicas se cursa con trombosis y fibrinólisis como ocurre en el embarazo, traumatismos, neoplasias, sepsis, etcétera.¹⁶ El DD es un biomarcador utilizado principalmente para el diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV). Además, tiene utilidad en la determinación del tiempo óptimo de la terapia con anticoagulantes en la tromboembolia venosa, en el diagnóstico y monitorización en la coagulación intravascular diseminada y en la identificación de pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso.^{17,18}

Recientemente se le han atribuido otras aplicaciones a la prueba del DD (*Tabla 1*).^{13,19}

El DD es una prueba de laboratorio que se ha utilizado con mayor frecuencia para descartar tromboembolismo venoso. En el 2003 Wells y colaboradores²⁰ demuestran la utilidad de la prueba de DD junto al juicio clínico para la selección de pacientes para ecografía con sospecha de trombosis venosa profunda y su posterior confirmación. Se concluyó

que en pacientes con baja sospecha de trombosis venosa profunda y prueba de DD negativo se podría excluir con seguridad el diagnóstico de trombosis venosa profunda sin necesidad de realizar algún otro estudio complementario.^{20,21}

Otros estudios han observado la asociación de la recurrencia de un tromboembolismo venoso y una elevación de las concentraciones de DD meses después de suspender la terapia con anticoagulantes. En una revisión sistémica de siete estudios que incluyeron 1,888 pacientes con el antecedente de tromboembolismo venoso previo, se observó que aquellos pacientes con un DD elevado tras la suspensión de la terapia con anticoagulantes tuvieron una tasa anual de recurrencia un nuevo episodio de tromboembolismo venoso de 8.9% en comparación con 3.5 en aquellos pacientes con DD normal.²²

La sociedad Internacional de trombosis y hemostasia respalda el papel de la prueba del DD al introducirlo en algoritmo diagnóstico para coagulación intravascular diseminada.¹³

Tabla 1: Indicaciones clínicas de la prueba de dímero-D.

- Exclusión del diagnóstico de tromboembolismo venoso en pacientes con baja sospecha clínica
- En la toma de decisión acerca del tiempo óptimo de la terapia con anticoagulantes en pacientes con tromboembolismo venoso
- Diagnóstico y manejo de la coagulación intravascular diseminada
- Exclusión de la disección aórtica aguda
- Predicción y seguimiento de las complicaciones trombóticas en pacientes con infecciones graves o sepsis
- Detección del riesgo trombótico en pacientes con tumor maligno, el uso de quimioterapia y de factores de crecimiento
- Sospecha de trombo intracardiaco en pacientes con aneurisma del ventrículo izquierdo
- Predicción de accidente cerebrovascular recurrente en pacientes con ictus cardioembólico
- Pronóstico en enfermedad arterial periférica

Modificado de: Thachil J, et al.¹³

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

La función de las moléculas de adhesión celular (MAC), es mantener la continuidad del endotelio, regular interacción celular y proporcionar un soporte del endotelio con matriz subendotelial.²³ Las MAC son proteínas transmembranales con función de receptor, transmiten información que genera cambios estructurales y señalización intracelular como es el caso en los macrófagos que genera degranulación y liberación de enzimas proteolíticas como elastasa y colagenasa que tiene participación en la ruptura de la placa aterosclerótica.^{24,25} El endotelio constituye una barrera celular entre el espacio intravascular y el espacio subendotelial, éste influye sobre la tensión vascular, el flujo sanguíneo, la trasmigración de células circulantes, además de expresar receptores de la respuesta inmune innata y participa en la angiogénesis.²⁵ La disfunción endotelial condición sobreexpresión de moléculas de adhesión celular que promueve la inflamación vascular, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión a las células vasculares-1 (VCAM-1) y la selectina de células endoteliales (e-selectina).^{23,26}

P-selectina

Se trata de una molécula de adhesión celular perteneciente a la familia de las selectinas (lectinas). Se encuentra en la superficie de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. Cuando se lleva a cabo la activación plaquetaria, estas moléculas son expresadas en la superficie celular y posteriormente son liberadas parcialmente en su forma soluble a la circulación.²⁷

Esta molécula desempeña su función de adhesión con los leucocitos, plaquetas y células cancerígenas en procesos como son la trombosis, la inflamación y la metástasis a través de la unión con su receptor específico denominado PSGL-1. La unión estrecha entre la P-selectina y su receptor permite que se lleve a cabo la interacción entre leucocitos-plaquetas, leucocitos-células endoteliales, leucocitos-leucocitos y plaquetas-células endoteliales. Además, esta unión permite la liberación de micropartículas (MP) procoagulantes, encargadas de transportar el factor tisular, desencadenando el inicio de la trombogénesis.²⁷

Desempeña un papel importante en la hemostasia y en la trombosis mediante la regulación del rodamiento leucocitario, generando micropartículas

procoagulantes y optimizando la deposición de fibrina, favoreciendo de este modo la inducción a un estado protrombótico. Altas concentraciones de esta molécula se asocian a mayor riesgo de ETV en pacientes con y sin cáncer.^{28,29}

Algunos estudios han demostrado la elevación en las concentraciones de P-selectina en pacientes con tromboembolismo. La inhibición de la P-selectina permite la regresión de la trombosis, la recanalización venosa, un decremento en la formación de trombos y una disminución en la fibrosis venosa.²⁷

En el 2011 Ramacciotti y colaboradores realizaron un estudio en el cual se evaluó la asociación de la P-selectina con otros biomarcadores de inflamación para el diagnóstico de tromboembolismo. Se incluyeron 62 pacientes con tromboembolismo confirmado y 116 pacientes sin tromboembolismo. Se evaluó la puntuación de los criterios de Wells, p-selectina, dímero D, proteína C reactiva y micropartículas. Por otro lado, en 2021 Ostrowski y su grupo estudiaron la asociación de diferentes moléculas relacionadas a trombosis con las vacunas contra COVID-19, en estas moléculas se incluyó a la P-selectina entre otras, en dicho estudio se menciona que la P-selectina sólo tiene asociación con el conteo de plaquetas, y no tanto con un nivel proinflamatorio y procoagulante posterior a la vacunación.³⁰

Otros autores han estudiado la relación de la P-selectina y la expresión de ésta en relación al sexo del paciente, un estudio que hizo una revisión de 1,115 pacientes concluyó que las mujeres presentaron menor expresión de P-selectina en relación a los hombres.³¹

La P-selectina solubles tiene una alta especificidad (95%) y se puede establecer el diagnóstico de tromboembolismo venoso con un punto de corte de 90 ng/mg cuando se combina con los criterios de Wells con un valor predictivo positivo de 100%. Además, se encontró una alta sensibilidad (99%) y se puede excluir el diagnóstico de tromboembolismo venoso con un punto de corte de < 60 ng/ml cuando se combina con una puntuación de los criterios de Wells < 2 con un valor predictivo negativo de 96%.²⁷

E selectina

Descrita por primera vez en 1980, pertenece a la familia de las lectinas tipo C, llamadas así con su requerimiento de unión de iones calcio, es expresada en las células endoteliales y las células que son derivadas

de la médula ósea. Es expresada mayoritariamente en células endoteliales requiriendo una transcripción *de novo* en el mRNA. Comparte una estructura similar con las otras selectinas de su familia, con cinco dominios terminales diferentes: un dominio de reconocimiento N-terminal carbohidrato (CRD), un dominio similar al factor epidérmico de crecimiento (EGF), dominio CR6, un dominio transmembranal y un dominio C-terminal citoplasmático; y junto con P-selectina recibe el nombramiento de selectinas vasculares por su predominante sitio de acción.³²⁻³⁵

Como parte de su respuesta inmune, en conjunto con la P-selectina inicia y facilita la migración de linfocitos T activados a través del endotelio y estas células puedan llegar a tejidos no linfoides, comportándose como una molécula que logra la desaceleración leucocitaria al disminuir el rodamiento de los leucocitos, lo que posteriormente permitirá la extravasación.^{32,33} Su unión con los ligandos correspondientes, permite la adhesión de monocitos en sitios de inflamación y su expresión dependiente de citocinas es mediada por la unión de NF- κ B a los sitios promotores reguladores. En la inflamación crónica, a pesar de que el proceso que estimuló su expresión sucedió hace horas, la expresión de esta puede persistir durante largos periodos de tiempo. Otros sitios donde se expresa es en la microvasculatura de la piel y de la médula ósea.^{32,33}

Un sitio donde se encuentra una expresión incrementada de la E-selectina es en la lesión pulmonar aguda (ALI por sus siglas en inglés), esta sobreexpresión junto a otras moléculas de adhesión induce una migración de neutrófilos.³⁶

En relación con el cáncer promueve a la extravasación de las células tumorales, al expresarse en los leucocitos logra infiltrar los tumores y facilita la atracción leucocitaria, esto primordialmente al unirse al ligando PSGL-1. Otros ligandos a los que suele unirse incluyen: CLA, HCELL, CD43E, ESL-1, CD34, CD43 y CD44. Una expresión aumentada de esta selectina suele estar asociada a la activación del nicho tumoral.^{32,34} Así también se ha demostrado que ayuda a promover la metástasis sin estar en contacto directo con las células tumorales.³⁵

En células tumorales de pulmones, el TNF- α aumenta la adhesión de E-selectina y esta es esencial para perder las uniones VE-caderina del endotelio y debido a su capacidad de ser quimioatrayente leucocitario, ayuda a la migración transendotelial de estas células.^{32,35}

Como hemos expresado anteriormente, el que cause una desaceleración en la velocidad de rodamiento de los leucocitos, si bien favorece la extravasación de estos también llevara a el fenómeno de un arresto leucocitario, disminuyendo el tráfico circulante de estas células, así como el riesgo de formación de trombos. Esto la relaciona de manera importante a las patologías tromboembólicas y la hace ser considerada como la selectina más relevante de la migración leucocitaria a los sitios de inflamación.³³

La molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM)

VCAM-1 (CD106) es una glicoproteína inducible de 90 kDa que se identificó por primera vez en 1989 y en la cual su expresión predominante se da en las células endoteliales, aunque también se ha visto expresada en células dendríticas foliculares, macrófagos en el bazo y el timo, y células de Kupffer en el hígado en condiciones no inflamatorias.³⁷

La estructura de VCAM-1 humana se compone de: un dominio extracelular (con seis o siete dominios similares a los de las inmunoglobulinas), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático.³⁸

La expresión de esta glicoproteína es activada bajo condiciones inflamatorias por citocinas proinflamatorias, TNF α , ROS, por lipoproteínas oxidadas de baja densidad, por altas concentraciones de glucosa, estrés.^{37,38}

Cuando hay niveles elevados de inflamación consecuente de diversas patologías crónicas VCAM-1 también se va a expresar en la superficie de otras células, incluidos los macrófagos tisulares, los fibroblastos de la médula ósea, los miofiblastos, los ovocitos, las células de Sertoli y las células de cáncer.³⁸

Se establece una relación entre la activación VCMA-1 y la respuesta inflamatoria y citocinas proinflamatorias; esta misma respuesta inflamatoria juega un rol importante en la patogénesis de la trombosis.^{39,40} La inflamación es una respuesta biológica protectora en la que se reclutan diversas células inmunes, mediadores moleculares, para así eliminar estímulos dañinos como lo serían bacterias, virus y células dañadas. El tráfico leucocitario se regula por mediadores moleculares (quimocinas, selectinas, y MAC), el proceso da inicio cuando se libera TNF de las células inmunes (macrófagos, linfocitos, células natural killer) desencadenando la liberación de MAC entre ellas, ICAM-1, VCAM-1 y así se recluta

un subconjunto de leucocitos en sitios inflamados a través de la adhesión leucocitaria teniendo como regulador principal de esta adhesión a VCAM-1, también VCAM-1 regula la migración transendotelial a través de interacciones con integrinas expresadas en leucocitos.³⁸

La agregación de monocitos y neutrófilos es muy importante en el proceso de inicio de la trombosis, destacando la importancia del VCAM-1 y otras moléculas de adhesión derivadas de células endoteliales (incluyendo P-selectina, ICAM-1, otras citocinas proinflamatorias como interleucinas y TNF α), en algunos estudios se reporta que los niveles solubles de MAC se encuentran elevados en los pacientes con trombosis vs sujetos sanos.⁴¹

La molécula de adhesión intercelular- 1 (ICAM-1)

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), es una proteína transmembranal de 90 KDa, es miembro de las moléculas de adhesión celular, pertenece al grupo de la superfamilia de inmunoglobulina (IG). La localización del gen de ICAM-1 se encuentra en el cromosoma 19, y está constituido por siete exones y seis intrones.⁴² La participación biológica de ICAM-1 se manifiesta en el proceso de inflamación y en la patogenia de aterosclerosis, es un mediador de la adhesión leucocitaria al endotelio activado.²⁶ Zhi-Lin et al realizaron estudios los cuales demostraron aparte del estado proinflamatorio, la ICAM-1 se encontraba en valores elevados en productos asociados a la glicación.⁴³ Al momento se han identificado cinco variantes de ICAM, de éste grupo ICAM-1 (CD54) es la proteína más estudiada, se encuentra de manera constitutiva en células epiteliales, endoteliales, leucocitos y fibroblastos y se sobreexpresa por respuesta a citocinas proinflamatorias.⁴⁴ En condiciones de inflamación se liberan neutrófilos a la circulación y éstos se acumulan en sitios de endotelio activado, ya sea en presencia de infección o sin ella.⁴⁵ Posteriormente los neutrófilos presentan degranulación lo que permite una segunda onda de reclutamiento de células de la respuesta inmune, principalmente monocitos. Son cinco pasos principales considerados en el reclutamiento de neutrófilos: 1) fijación y rodamiento sobre el endotelio activado; 2) adhesión firme en el sitio de migración transendotelial; 3) migración transendotelial; 4) desplazamiento en el espacio subendotelial; y 5) salida al espacio extravascular a través de huecos

de pericitos, en todos estos pasos al igual que para otros leucocitos se encuentra involucrada la participación de ICAM-1, además que no se excluye la participación de otras MAC.⁴⁶ El endotelio activado sobreexpresa proteínas efectoras en su membrana relacionadas con la hemostasia y trombosis como, factor con Willebrand, factor tisular, trombosmodulina y MAC, entre éstas ICAM-1. La formación del trombo de plaquetas posterior a activación endotelial, determina que las plaquetas son moduladoras en el proceso de aterosclerosis, ICAM-1-endotelial fija al fibrinógeno como proteína puente e interactúa con la plaqueta mediante su receptor α IIb β 3 y genera adhesión plaquetaria,⁴⁷ y la interacción entre plaqueta y leucocitos regula mediante la ICAM-1, la inflamación vascular y la formación del trombo en el sitio de lesión, en condiciones de bajo flujo.^{23,48} En etapas iniciales de la aterogénesis se describe la presencia de monocitos/macrófagos, este reclutamiento implica la fijación a células endoteliales por ICAM-1, otras MAC además de la participación de citocinas como factor quimiotáctico de monocitos-1, IL6, IL8, que dirigen la migración de monocitos a la íntima y a la placa aterosclerótica.^{23,49}

La resolución de la trombosis venosa (TV), es mediada por monocitos y macrófagos, mediante la liberación de metaloproteasas (MMP), además de quimiocinas inflamatorias, citocinas, el sistema fibrinolítico e ICAM-1.⁴⁴ Los niveles séricos de ICAM-1, reflejan la activación endotelial, leucocitaria, y la severidad de la presentación de síndrome postrombótico (SPT), y en algunos estudios se relacionan estos niveles con el riesgo de presentar SPT.⁴⁴ En pacientes con lupus eritematosos sistémico los niveles elevados de anticuerpos clase IgM anticardiolipina y antiB2glicoproteína-I, se asocian con activación endotelial y estado protrombótico por la presencia de niveles elevado de ICAM-1, y factor Von Willebrand.

CONCLUSIONES

La enfermedad tromboembólica es una de las principales causas de morbimortalidad. La activación endotelial es el promotor principal de mecanismo biológicos relacionados con trombosis y aterotrombosis como son la quimiotaxis, adhesión, transmigración de células del sistema inmune. Se requiere mejorar el entendimiento de los mecanismos moleculares y de las interacciones celulares de la respuesta inflamatoria básica del sistema inmune. Identificar nuevos

biomarcadores relacionados al riesgo de trombosis y sus complicaciones significa una mejora en el tratamiento profiláctico primario y secundario.

REFERENCIAS

- Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ*. 2018;360:k351.
- Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: similar but different. *Thromb Res*. 2021;206:88-98.
- Sergent SR, Galuska M, Ashurst J. Management of deep vein thrombosis in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2020;22(10):1-24.
- Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1248-1263.
- Pieralli F, Pomeroy F, Corbo L, Fortini A, Guazzini G, Lastraioli L, et al. Incidence of lower limb deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia through different waves of SARS-CoV-2 pandemic: a multicenter prospective study. *PLoS One*. 2023;18(2):e0280247.
- Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's triad and the role of thrombosis in COVID-related stroke. *Front Physiol*. 2021;12:769254.
- Borgel D, Bianchini E, Lasne D, Pascreau T, Saller F. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? *Hematology*. 2019;24(1):742-750.
- Muñoz Rodríguez FJ. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565(20)30132-6.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-2420.
- López-Salvador YM, Herrera-Rodríguez LJ, Guzmán-Silahlua S, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Dímero D: papel en patología trombótica. *Residente*. 2018;13(1):12-22.
- Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833-839.
- Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med*. 2022;61(5):841-850.
- Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:91-104.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24.
- Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(8):548-577.
- Rinde FB, Fronas SG, Ghanima W, Vik A, Hansen JB, Braekkan SK. D-dimer as a stand-alone test to rule out deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2020;191:134-139.
- Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *Am J Emerg Med*. 2007;25(4):464-471.
- Ho CH. Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? *J Chin Med Assoc*. 2011;74(4):151-154.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878-2887.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-1235.
- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77.
- Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):481-90, W94.
- Pang X, Wang Y, Liu M. M1-macrophage polarization is upregulated in deep vein thrombosis and contributes to the upregulation of adhesion molecules. *Hum Immunol*. 2019;80(10):883-889.
- Hulok A SK, Marczak J, Bańkowski T, Poręba R, Negrusz-Kawecka M. Soluble cell adhesion molecules - does estimating sVCAM-1 and sICAM-1 concentration provide additional information about cardiovascular risk in patients with coronary artery disease? *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(5):735-741.
- Sturtzel C. Endothelial Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:71-91.
- Marzolla V, Armani A, Mammi C, Moss ME, Pagliarini V, Pontecorvo L, et al. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017;232:233-242.
- Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, Vandy F, Ballard-Lipka N, Stabler C, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(4):425-431.
- Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-230.
- Purdy M, Obi A, Myers D, Wakefield T. P- and E-selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1056-1066.
- Ostrowski SR. Inflammation and platelet activation after COVID-19 vaccines - possible mechanisms behind vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *Front Immunol*. 2021;12:779453.
- Van der Weerd N, van Os HJA, Ali M, Schoones JW, van den Maagdenberg A, Kruyt ND, et al. Sex differences in hemostatic factors in patients with ischemic stroke and the relation with migraine-a systematic review. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:711604.
- Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology*. 2018;28(9):648-655.
- Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1878.
- Silva M, Fung RKF, Donnelly CB, Videira PA, Sackstein R. Cell-specific variation in E-selectin ligand expression among human peripheral blood mononuclear cells: implications for immunosurveillance and pathobiology. *J Immunol*. 2017;198(9):3576-3587.
- Hauselmann I, Roblek M, Protsyuk D, Huck V, Knopfova L, Grassle S, et al. Monocyte induction of E-selectin-mediated endothelial activation releases VE-cadherin junctions to promote tumor cell extravasation in the metastasis cascade. *Cancer Res*. 2016;76(18):5302-5312.
- Fujimori T, MaK. Inhibition of prostaglandin F2 α receptors exaggerates hcl-induced lung inflammation in mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12843.

37. Schlesinger M, Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)--an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis. *Int J Cancer*. 2015;136(11):2504-2514.
38. Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1057.
39. Rezaian F, Davoodi SH, Nikooyeh B, Ehsani AH, Kalayi A, Shariatzadeh N, et al. Metabolic syndrome and its components are linked with increased risk of non-melanoma skin cancers in Iranian subjects: a case-control study. *Nutr Cancer*. 2022;74(7):2451-2459.
40. Wautier JL, Wautier MP. Cellular and molecular aspects of blood cell-endothelium interactions in vascular disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5315.
41. Mosevoll KA, Lindas R, Tvedt TH, Bruserud O, Reikvam H. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(1):30-39.
42. Liu A WA, Feng A, Rui R, Zhou B. ICAM-1 gene rs5498 polymorphism decreases the risk of coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12523.
43. Xiao ZL, Ma LP, Yang DF, Yang M, Li ZY, Chen MF. Profilin-1 is involved in macroangiopathy induced by advanced glycation end products via vascular remodeling and inflammation. *World J Diabetes*. 2021;12(11):1875-1893.
44. Metz AK, Diaz JA, Obi AT, Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: from novel biomarkers to biology. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(3):173-181.
45. Lyck R EG. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(1):53-59.
46. Schnoor M AP, Voisin MB, van Buul JD. Crossing the vascular wall: common and unique mechanisms exploited by different leukocyte subsets during extravasation. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:946509.
47. Coenen DM MT, Cosemans JMEM. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics. *Blood*. 2017;130(26):2819-28.
48. Kim KH BA, Cho J. Real-time imaging of heterotypic platelet-neutrophil interactions on the activated endothelium during vascular inflammation and thrombus formation in live mice. *J Vis Exp*. 2013;(74):50329.
49. Rautou PE VA, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, Boulanger CM. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res*. 2011;109(5):593-606.

Correspondencia:

Arnulfo Hernán Nava-Zavala, MD PhD

E-mail: navazava@yahoo.com.mx