

Factores de riesgo de las trombosis en la hemostasia

Thrombosis risk factors in the hemostasia

Dra. Elsie González Vida; Dra. Angelina Leyva Diviú; Dra. Gricel Rosquete López; Dr. Delfín Londres Frómeta

Especialista de I Grado Bioquímica Clínica. Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica que abordó el tema del fallo que se produce, cuando se trastorna el mecanismo hemostático normal y aparece como consecuencia de ello la hipercoagulabilidad y la trombosis, teniendo en cuenta la importancia del conocimiento de los fundamentos moleculares que rigen los mecanismos hemostáticos en relación con las alteraciones vasculares particulares en la trombogénesis, así como los factores de riesgo que se invocan como predisponentes y coadyuvantes en este proceso, además de las pruebas recientemente postuladas para explorar estos trastornos. Esta investigación se realizó con un enfoque multidisciplinario, donde los profesionales o estudiantes que necesiten poseer el arma teórica con el fin de investigar en este amplio y profundo campo, cuenten con la misma. Debido a que las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ocupan uno de los primeros lugares mundiales en morbimortalidad, se considera importante revisar los aspectos de la hipercoagulabilidad, hiperhomocisteinemia y el dímero D, que no sólo constituyen la base etiopatogénica de estas enfermedades, sino factores de riesgo dignos de tomar en consideración, por lo menos por ahora, para el conocimiento del profesional que presta servicio en este priorizado sector.

DeCS: factores de riesgo, trombosis; hemostasis

ABSTRACT

A bibliographical revision that undertook the theme of the failure that is produced, when the normal hemostatic mechanism is disturbed, was carried out, and as a result of it the hypercoagulability and the thrombosis appears, taking into account the importance of knowledge of the molecular bases that rule the hemostatic mechanisms in relation to the particular vascular alterations in the thrombogenesis, as well as the predisposing and at the same time contributor risk factors in this process are invoked, besides the tests recently advanced to explore these disorders. This investigation was carried out with a multidisciplinary focus, where the professionals or students that need to possess the theoretical tool in order to investigate in this extensive and deep field, count with it. Due to the cerebrovascular and cardiovascular illnesses occupy one of the first world places in morbimortality, is considered important to revise the aspects of the hypercoagulability, hyperhomocysteinemia and the D dimer, that do not only constitute the etiopathogenic base of these illnesses, but worthy risk factors to take into consideration, at least for now, for the knowledge of the professional that render service in this prioritized sector.

DeCS: risk factors; thrombosis; hemostasis

INTRODUCCIÓN

Son muchas las disciplinas que dentro del campo de las ciencias médicas necesitan información actualizada acerca de los mecanismos de la homeostasis, (sus dos eventos inseparables la coagulación y la fibrinólisis), su etiopatogenia, la existencia de factores de riesgo para la hipercoagulabilidad y las trombosis, así como la determinación de estos últimos.

En cada mes y cada año que cursa, aparecen en los lugares más recónditos del mundo, laboratorios, centros de investigación o centros de estudios biomédicos que se interesan por los estudios de la coagulación y hemostasia en general. Sin embargo, es necesario que los estudiantes, profesionales o investigadores cuenten con el arsenal de información que les pueda proveer de la fundamentación teórica

para enfocar el problema. De ahí se propone esta revisión, la cual aborda la hipercoagulabilidad y la trombosis como parte del fallo del mecanismo hemostático general del individuo, desde el punto de vista de sus factores de riesgo y del fundamento para la determinación de los mismos.

Esta actualización resulta verdaderamente interesante para nosotros, quizás novedosa para todo médico o profesional que desempeñe su labor en el ambiente hipocrático y quiera conocer las bases moleculares y fisiopatológicas de la trombogénesis, ya que las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares son enfermedades muy frecuentes hoy por hoy en el mundo desarrollado y en países como el nuestro en vías de desarrollo, pero con grandes avances en lo que en materia de salud se refiere; estas enfermedades constituyen un verdadero flagelo que azota grandes grupos poblacionales.

DESARROLLO

Los trastornos tromboticos son la consecuencia de una activación inapropiada del sistema de la coagulación.¹ Esta forma de activación es probablemente variada. Se ha invocado una triada de eventos. En primer lugar el éxtasis sanguíneo, el cual favorece la trombosis y permite que los restos de coagulación se activen,^{1, 2} permanezcan en un área y continúen formando fibrina en lugar de diluirse en la sangre y ser retirados por el hígado o el sistema retículo endotelial. La inyección experimental de factores de la coagulación activados, pueden causar trombosis venosa, si hay éxtasis. Este mecanismo se invoca en la génesis de las trombosis venosas y no arteriales.³

En segundo lugar, la anomalía de los vasos sanguíneos se asocia a la hipercoagulabilidad (tanto los trombos murales de los grandes vasos que se ven en la aterosclerosis, como en la enfermedad de los pequeños vasos como la poliarteritis o en el curso de un lupus sistémico).

Las principales sustancias tromborresistentes producidas por el endotelio son el factor relajante vascular (óxido nítrico), la prostaglandina I,² el sulfato de heparán, la trombomodulina, el receptor endotelial de la proteína C, el activador hístico del plasminógeno y el receptor del activador tipo uroquinasa.⁴ Los principales componentes trombogénicos de la pared vascular son las fibras colágenas, la fibronectina, el factor von Willebrand, el factor hístico e inhibidor del activador del plasminógeno.⁴

Fisiológicamente existen activadores del sistema fibrinolítico, por lo general activadores del plasminógeno, que favorecen la generación de plasmina, principal

enzima que participa en la redisolución del coagulo. Entre ellos se encuentran el activador tipo uroquinasa y otros activadores titulares.⁵ Existen los llamados activadores exógenos, productos de la tecnología y el desarrollo científico como son la estreptoquinasa recombinante, el complejo acilado estreptoquinasa plasminógeno y la estafiloquinasa,⁶ entre otros agentes utilizados para producir fibrinólisis terapéutica (la trombolisis) durante los procesos de hipercoagulabilidad del organismo.

Además, otra alteración de los vasos sanguíneos se produce con las plaquetas. Cuando se lesiona el endotelio vascular y se desencadenan los mecanismos hemostáticos particulares de la coagulación, las plaquetas que circulan en forma aislada se ponen en contacto con la matriz subendotelial,⁷ iniciándose interacciones entre las proteínas adhesivas de la pared vascular y el colágeno, con receptores proteicos de la membrana trilaminar plaquetaria (complejo de glicoproteínas I b, IX y V).

En tercer lugar, las anomalías de la sangre como tal, los llamados factores plasmáticos. Se sugieren que los factores de la coagulación se presenten en forma cualitativamente anormal o en cantidades anormales en la trombosis sobre todo el fibrinógeno, el factor VIII y el IX.⁷

Existen varias correlaciones en la trombosis venosa.⁸ El aumento de la actividad fibrinolítica en las venas de los brazos, se invoca como explicación de la frecuencia mucho mayor de trombofilia en las venas de las piernas, la trombofilia, a su vez, se acompaña de inflamación,⁸ que puede aumentar o no específicamente la concentración de fibrinógeno.

Los factores etiológicos en la producción de las trombosis fueron postulados por el patólogo Rudolf Virchow,⁹ en forma de la llamada triada de Virchow, cuya patogenia ya fue anteriormente explicada. Las alteraciones de la pared constituyen causas traumáticas como el cateterismo, las punciones y las sepsis, y causas espontáneas como la tromboangeítis obliterante.

Las alteraciones de la sangre y los vasos sanguíneos pueden ser congénitas como las producidas por ausencia de anticoagulantes endógenos como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S (trombofilias congénitas).

La antitrombina III se produce en el hígado, funciona como anticoagulante endógeno, ya que se une con la trombina para inactivarla, por lo que en la coagulación intravascular diseminada, enfermedad en la cual existe un exceso de generación de trombina, disminuye este anticoagulante. Se plantea que desciende en momentos de tormenta hormonal fisiológica como en la pubertad y el embarazo.

Según la descripción del factor V Leiden, descubierto por Dahlbach¹⁰ en 1993, el estímulo para el cambio ocurre en los laboratorios de hemostasia, para la exploración y el diagnóstico de los desórdenes hemorrágicos y la identificación de los pacientes con riesgo de trombofilia A. Esta mutación trae una resistencia a la proteína C activada (RPCA), en la cual el factor V se hace muy resistente, no puede ser fragmentado, sigue actuando libremente. El defecto genético responsable del factor V Leiden, se encontró frecuentemente en la población caucasiana y se considera una mutación polimórfica que actúa como factor de riesgo a padecer eventos tromboembólicos. Se plantea que hasta el 60 % de las trombosis venosas tienen como sustento esta alteración genética.¹⁰

Las alteraciones de la sangre pueden también deberse a trombofilias adquiridas como en el síndrome de Hughes o antifosfolípidos, el cual se caracteriza por trombosis venosa o arterial, trombocitopenia, historia de abortos a repetición y presencia de anticuerpos anticardiolipinas circulantes. Otra alteración de la sangre estriba en la hiperhomocisteinemia (HHC) donde se imbrican ambos mecanismos (congénitos y adquiridos). La HHC congénita ocurre por la ausencia de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa y la adquirida sucede por el déficit absoluto o relativo de vitamina B 12 y B 6.¹¹

La homocisteína es un aminoácido sulfurado producido por el metabolismo intracelular de la metionina.¹¹ La HHC se reconoce como un factor de riesgo no sólo para la enfermedad aterosclerótica, sino también para la enfermedad tromboembólica venosa. Los niveles en plasma de homocisteína son influenciados por la dieta (déficit de ácido fólico, vitamina B 12 y B 6 en la alimentación), el hábito de fumar, el exceso de consumo de café y la existencia de enfermedades tales como el hipotiroidismo y la psoriasis.¹²

La homocisteína juega un papel central en el metabolismo de dos aminoácidos: metionina y cisteína. La homocisteína puede viajar libremente en plasma o estar asociada sus formas oxidantes a lipoproteínas plasmáticas. La morbilidad y mortalidad asociadas con el desorden genético que es la homocistinuria, la cual es conocida desde 1969. Niños nacidos con el carácter homocigótico de esta enfermedad (deficiencia enzimática de la cistationina beta sintetasa, la cual convierte irreversiblemente la homocisteína en cistationina), exhiben aterosclerosis desde una temprana edad y conduce a una muerte prematura.^{12, 13}

Muchas evidencias concluyen que un elevado nivel de este aminoácido (homocisteína) aumenta el riesgo de una enfermedad vascular trombótica; por ejemplo: tromboembolismo venoso, enfermedad arterial coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular. Se presentó la interrogante de que sí la hiperhomocisteinemia sería una causa o un efecto de estas enfermedades

vasculares. Sin embargo, los datos obtenidos demuestran que las lesiones vasculares pueden ser inducidas en mandriles cuando a éstos se les suministra homocisteína por vía parenteral, lo cual se comprobó en un estudio de seis meses.^{13, 14}

Esto sugiere que los elevados niveles de homocisteína no constituyen un marcador para otros factores de riesgo, pero contribuyen al desarrollo de las enfermedades vasculares.

Los detalles investigativos de los niveles de este aminoácido en enfermedades vasculares son grandemente entorpecidos por las dificultades relativas a las técnicas estándar para su medición. Hoy en día se utiliza la relación de los métodos inmunoquímicos (ELISA) en combinación con los anticuerpos monoclonales específicos. Se demostró que el nivel de S-adenosil homocisteína es directamente proporcional al nivel original en sueros o plasma de homocisteína libre.¹⁵

La homocisteína y la metionina son sustancias dependientes de cofactores tales como el ácido fólico, la vitamina B 12 y la piridoxina (B 6).¹⁶ La deficiencia de B 12 es una razón para que se encuentre aumentada en sangre y en líquidos corporales la homocisteína, la cual constituye un factor de riesgo para la aterosclerosis, los infartos y la apoplejía.¹⁷ Existen reportes de que la atrofia gástrica que se produce por la infección del helicobacter pilori disminuye los valores de vitamina B 12.¹⁸

Por último, dentro de la triada de Virchoff se encuentra la velocidad de la sangre, la cual depende sobre todo de la presión arterial, ya que si esta última desciende, disminuye la circulación y se crea un éxtasis relativo. No sin razón se plantea que el mejor anticoagulante lo constituye la velocidad de la circulación sanguínea.¹⁹ También la acción de las válvulas venosas presentes y competentes, la deambulación y la actividad cardiaca y respiratoria, constituyen ejemplos no menos importantes.

El dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina, el cual se encuentra en los coágulos sanguíneos.²⁰ Esta prueba constituye un marcador, ya que presupone la existencia de coágulos sanguíneos en algún sitio del organismo. Esta prueba (DD) se encuentra aumentada en el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la coagulación intravascular diseminada (CID).²⁰

Existen reportes en los cuales se plantea que se pudiera reemplazar la realización del 60 % de los angiogramas con tomografías computarizadas (TC) de pulmón (estudio realizado para el diagnóstico de los coágulos sanguíneos en los pulmones, que pueden ocasionar un TEP), con la prueba del DD.^{21, 22}

De ahí que hoy por hoy, los factores de riesgo que constituyen verdaderos marcadores para las trombosis son la resistencia a la proteína C activada (mutación

del factor V Leiden), hiperhomocisteinemia, dímero D aumentado y el menos conocido que es el alelo G20210A del gen de la protrombina.

A pesar de que por ahora no existen pruebas de coagulación que en forma prospectiva estén ligadas inequívocamente y específicamente a la génesis de las trombosis, sin embargo, existen algunas pruebas diagnósticas y de utilidad pronóstica que se indican en situaciones de trombosis activa.^{23, 24} Entre ellas se encuentran las pruebas de paracoagulación para monómeros de fibrina, pruebas estafilocócicas y de hemoaglutinación para derivados no coagulables del fibrinógeno y los estudios de recambio de plaquetas.²⁵

Entre las primeras se encuentra la prueba del sulfato de protamina y la de gelación con etanol, las cuales son pruebas de precipitación que tratan de demostrar las evidencias de que una cantidad limitada de fibrina y puede formar un complejo soluble con el fibrinógeno.

Se demostró que los pacientes con lesiones vasculares oclusivas,²⁶ tienen un mayor porcentaje de agregados circulantes de plaquetas. Se indica en estos casos como prueba de pesquisaje la determinación del factor⁴ plaquetario, la cual está elevada en su concentración sanguínea, en estados de hipercoagulabilidad. Las técnicas de recambio de componentes radiactivos de la coagulación,²⁷ se indican en el diagnóstico y estudio de fenómenos trombóticos ocultos; las cuales no son de elección por lo caras y porque presentan las limitaciones del uso de las radiaciones. En otro orden de cosas se habla, del fibrinopéptido A, también se utilizan para el diagnóstico de estos estados trombóticos.

CONCLUSIONES

Los sistemas de salud del mundo, mejores diseñados para garantizar una calidad de vida adecuadamente a los grupos poblacionales en general, se basan en los logros en la prevención de salud y dentro de ellos se destaca el conocimiento de los factores de riesgo asociados a la génesis de las diferentes enfermedades. Precisamente el Sistema Nacional de Salud en Cuba, se encuentra entre los más avanzados del mundo en cuanto a la proyección y el enfoque comunitario, preventivo y extensivo a grupos poblacionales heterogéneos.

Dado que los factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica tienen puntos de convergencia con los de la enfermedad tromboembólica (hipercoagulabilidad per se, hiperhomocisteinemia, dímero D, etc.) debido a la relación tan estrecha en la etiopatogenia de ambas enfermedades, y que a la postre, ambas enfermedades constituyen un verdadero flagelo que afecta a miles de personas tanto en los países

desarrollados como en los países en vías de desarrollo como el nuestro, es importante tener un pleno conocimiento de los mismos, así como de las medidas que pueden favorecer el mejoramiento de los niveles orgánicos en líquidos biológicos de los mismos (suplementación vitamínica de complejo B, evitar el consumo de café, etc.)

En el trabajo se revisaron igualmente aspectos concernientes a la patogenia de la trombosis, la hipercoagulabilidad y su relación con la hemostasia, se destacó la confluencia de factores plasmáticos (factores de la coagulación) y celulares (como las plaquetas) en la génesis de estos procesos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wessler S. Factors in the initiation of deep venous thrombosis. *Haemost* 2003; 38: 597.
2. Bang NG, Haroen MS, Smith GF. Properties of soluble fibrin polymers encountered in thrombotic states. *J Clin Lab Invest* 2004; 36: 109-12.
3. Sherman L. Value of laboratory test in diagnosis of thrombosis. *Arch Intern Med* 2004; 132: 440.
4. Roca R. Temas de Medicina Interna. 4ed. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.p.948-60
5. Colectivo de autores. Selección de temas de laboratorio clínico. Edición provisional. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.p.85-110.
6. Carballo T. Hematología. Guía de estudio. Edición provisional. La Habana: Edimed; 2004.p.65-70.
7. Carvalho AC, Colmar R. Deep vein thrombosis. *Engl J Med* 2004; 290: 434.
8. Guerrero H. Coagulación intravascular diseminada y uso de anticoagulantes antitrombóticos. *Medicine* 2003; 7 (61): 2818-25.
9. Kraayenhagen RA. Simplification of the diagnosis management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2004;102: 907-11.
10. Souto A, Murray P, Camper J. Reduced sensitivity for activated protein C resistance in the risk of venous thrombosis. *Blood* 2004; 93: 271- 6.
11. Eichenger H. Elevated serum levels of homocysteine: an indicator of anaemia and also of increased risk of cardiovascular disease. *Clinical Lab* 2003; 21 (3): 505-15.
12. Cattaneo RH. Hyperhomocysteinemia is a risk factors of recurrent venous thromboembolism. *Throm and Haem* 2004; 80: 566-9.

13. Pastore AM. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Haematology* 2005; 103: 1045-50.
14. Den Heifer M. Fully automated assay for total homocysteine, glutathione and apteamine in plasma and urine. *Clin Chem* 2003; 20(1): 4-8.
15. Gianetty H. Enzyme linked inmunsorbent assay (ELISA) for determinated homocysteine. *Lab Med* 2003; 8: 15-20.
16. Jiménez O. Relación entre la deficiencia de B 12 y los niveles de homocisteina. *Medicine* 2004; 8(24): 1054-59.
17. Kokkola A, Beyan C. Helicobacter pylorii is it a novel causative agent in vitamina B 12 deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 160: 1229-32.
18. Sipponen P, Alanko A, Shanton S. Diagnosis of atrophic gastritis from serum samples. *Clin Lab* 2003; 48: 505-20.
19. Simplify D. Dimer product. Independent study conducted by the department of Haematology Midlemore Hospital. Anakland: New Zealand; 2004.
20. Selhub J, D Angelo A. Relationship between D dimer and thrombotic disease. *Am J Med Sc* 2004; 316: 129-141.
21. Young NS. Dímer test for detection of 60 % of the angyograme with lung computadorized tomografy. *Am J Roentgen* 2005; 20: 1-5.
22. Soberg K. Microlátex to D Dímer cuantification. *Am J Pathol* 2004; 56: 111 - 128.
23. Kang SS, Wong PW. The levels of D Dimer in familiar thrombofhillia disease. *Thromb Res* 2004; 83: 195-8.
24. Bosh O. Biomarcadores de monómeros de fibrina circulantes. *Medicine* 2004; 8(62): 1010-2.
25. Vázquez M. Factor 4 plaquetario y la agregación plaquetaria. *Medicine* 2004; 10 (28): 942- 6.
26. Canton M. Antiplatelet medications and inhibitors of glycoprotein II b/III a platelet receptors. *Am J Pathol* 2003; 58: 90-95.
27. Mansvelt E, Keularts MH, Mottier JK. The role of the antithrombyn III in the haemostasis. *Thromb and Haem* 2003; 81: 378-81.

Recibido: 20 de noviembre de 2006

Aprobado: 16 de febrero de 2007

Dra. Elsie González Vidal. Especialista de I Grado Bioquímica Clínica. Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey. Cuba.