

Estado protrombótico y síndrome metabólico

Pro-thrombotic state and metabolic syndrome

CLAUDIA LUCÍA SOSSA MELO • BUCARAMANGA

Resumen

La obesidad está acompañada por anomalías en la coagulación y en la fibrinólisis, la grasa visceral es un factor de riesgo cardiovascular importante. Es ahora reconocido que el adipocito tiene un papel activo en las manifestaciones características de la resistencia a la insulina, y se han identificado varias sustancias producidas por el adipocito tales como el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1), el cual es el más importante regulador de la fibrinólisis, y está elevado en los pacientes con síndrome metabólico, llevando a una disminución de la fibrinólisis y un aumento en la formación de trombina.

La función plaquetaria también está alterada, con incremento en la agregación de las plaquetas y en la generación de trombina.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el estado protrombótico puede promover el desarrollo de arteriosclerosis o participar en el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos, pero se ha considerado que esto es producto de la disfunción endotelial.

La trombosis que ocurre en la placa de ateroma es un elemento clave en determinar la severidad del síndrome, una hipótesis interesante es que la disrupción de la placa es común pero únicamente cuando el trombo es grande por un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes fisiológicos, hay un síndrome coronario agudo. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 140-143*)

Palabras claves: *grasa visceral, hiperreactividad plaquetaria, fibrinógeno, factor Von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1)*

Summary

Obesity is associated with coagulation and fibrinolytic disorders, and visceral fat is a significant cardiovascular risk factor. Adipocytes are now known to play an active role in the characteristic reactions of insulin resistance, and several substances produced by adipocytes have been identified, such as the plasminogen-acti-

vation inhibitor (PAI-1), which is the most important fibrinolysis regulator and is found to be elevated in patients with metabolic syndrome, leading to reduced fibrinolysis and increased thrombin formation.

Platelet function is also altered, with increased platelet aggregation and increased thrombin generation.

The exact mechanism by which the pro-thrombotic state promotes the development of atherosclerosis or contributes to the development of acute cardiovascular events is yet unknown, but it has been suggested that it may be the result of endothelial dysfunction.

The thrombosis that occurs in the atheromatous plaque is a key element in determining the severity of the disease. An interesting hypothesis suggests that plaque disruption is frequent, but it is only when there are large thrombi resulting from an imbalance between physiologic pro-coagulant and anti-coagulant factors that there is an acute coronary syndrome. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 140-143*)

Key words: *visceral fat, platelet hyper-reactivity, fibrinogen, von Willebrand factor, plasminogen-activation inhibitor (IAP-1).*

Introducción

El síndrome metabólico se caracteriza por un conjunto de anomalías como obesidad, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión, microalbuminuria, hígado graso, inflamación y un estado protrombótico.

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo: Profesora Asociada y Coordinadora de especialidades Médicoquirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia. Especialista en Medicina Interna y Hematología. Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas de la Clínica Carlos Ardila Lülle. Bucaramanga, Santander.

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

El alto riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con resistencia a la insulina o diabetes no es explicado completamente por los factores de riesgo convencionales como tabaquismo, hipertensión o hipercolesterolemia, por lo tanto hay un interés creciente en el papel de otras variables hemostáticas, fibrinolíticas e inflamatorias, las cuales han sido asociadas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

La obesidad está asociada con arteriosclerosis acelerada y con aumento en la incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Numerosas observaciones sugieren que esto es debido a la interrelación de los desórdenes metabólicos que frecuentemente acompañan el exceso de peso, los cuales promueven la progresión de las lesiones arterioscleróticas en individuos obesos.

La hipertensión arterial, la dislipidemia, la hiperreactividad plaquetaria, el aumento en los factores procoagulantes, la disminución de la fibrinólisis son una consecuencia del síndrome metabólico y hacen parte de los principales problemas en los pacientes obesos.

El mecanismo por el cual la obesidad conduce al desarrollo de desórdenes metabólicos y vasculares es el desarrollo de la resistencia a la insulina.

La disfunción endotelial es considerada como un elemento clave en el desarrollo de la arteriosclerosis y también ha sido estrechamente asociada con la resistencia a la insulina y la obesidad.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es definida como un pérdida parcial o completa del balance entre factores vasoconstrictores (endotelina y angiotensina II) y vasodilatadores [óxido nítrico (ON), prostaciclina], factores promotores e inhibidores del crecimiento, factores proaterogénicos y antiaterogénicos, y factores procoagulantes y anticoagulantes.

La disminución en la producción de ON desde la L-arginina por la sintetasa de ON es sobresaliente en la resistencia a la insulina y es un marcador en pacientes con diabetes. Nucleótidos cíclicos son los principales efectores de la antiagregación plaquetaria, la hiperreactividad plaquetaria puede ser atribuida en parte a la resistencia a estos agentes vasodilatadores.

Quizás el candidato más atractivo para producir un aumento de la aterogenicidad asociada con las anomalías en la coagulación y la fibrinólisis es la disfunción endotelial.

Hiperreactividad plaquetaria. Activación plaquetaria y el evento aterotrombótico

La función fisiológica de las plaquetas es realizar un coágulo en la zona de lesión dentro del vaso sanguíneo. En condiciones patológicas tales como la arteriosclerosis, la formación del trombo arterial puede limitar el flujo sanguíneo causando isquemia local y progresión de la arteriosclerosis (4)

La activación plaquetaria se inicia con la unión de la plaqueta a sustancias trombogénicas tales como colágeno,

trombina o componentes de la placa de ateroma. Las plaquetas tienen receptores de superficie que pueden unirse a glucoproteínas (GP) de adhesión; entre éstos se encuentra el complejo GPIIb/IX/V, que ayuda a la adhesión plaquetaria al unirse al factor de von Willebrand y al subendotelio en el sitio de la lesión. Estas interacciones plaqueta-endotelio son resistentes al estrés circulatorio impuesto por el flujo sanguíneo y favorecen la unión de la plaqueta a la superficie vascular en el sitio de la lesión endotelial.

Adicionalmente estas interacciones permiten la activación plaquetaria, la liberación de calcio y la fosforilación, que son críticos para regular la secreción de varias proteínas, las plaquetas cambian en forma debido a cambios complejos en el esqueleto y citoesqueleto de la membrana plaquetaria. Y experimentan la liberación de los gránulos y liberación del adenosín 5 fosfato (ADP), tromboxano A₂ (TXA₂), factor von Willebrand, fibronectina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (IAP-1), trombospondina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, beta-tromboglobulina, y factor 4 plaquetario.

El proceso de activación implica también a un número de receptores plaquetarios para agonistas como el TXA₂ y el ADP, epinefrina, trombina colágeno y factor activador de las plaquetas, así como diferentes vías de señales de transducción que incluyen el metabolismo del fosfoinositol, la liberación y conversión del ácido araquidónico en TXA₂ y la fosforilación de una serie de proteínas diana. El TXA₂ produce vasoconstricción y aumento adicional de los procesos de activación plaquetaria.

El ADP se une a receptores purinérgicos plaquetarios y produce cambios en la conformación del receptor GPIIb/IIIa, sobre la superficie plaquetaria, que facilita su agregación.

La prostaciclina y el ON sintetizados por el endotelio normal inhiben la agregación de las plaquetas y producen relajación del músculo liso para promover el flujo sanguíneo normal.

Las plaquetas activadas expresan P-selectina en la superficie la cual media interacciones de las plaquetas con los leucocitos.

La actividad coagulante de la plaqueta resulta de la exposición de los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de las plaquetas y de las micropartículas plaquetarias, junto con la liberación y activación del factor V plaquetario, y quizás de la exposición de los receptores específicos para los factores de coagulación activados. Por lo tanto la formación del trombo plaquetario está acompañado por la activación de la cascada de la coagulación y la generación de trombina, la trombina a su vez estimula más agregación plaquetaria pero principalmente media la conversión de fibrinógeno a fibrina, y la formación final de un tapón hemostático o trombo.

La formación del trombo puede llevar a obstrucción del vaso sanguíneo dado que el trombo puede expandirse y llevar a una oclusión total del vaso dependiendo del balance

entre los factores que promueven y aquellos que se oponen a la trombosis.

Los factores que aumentan la progresión del trombo son: rupturas de las placas de ateroma grandes, extrusión lipídica, estenosis vasculares críticas, flujo sanguíneo lento, niveles elevados de fibrinógeno, altos niveles de IAP-1 y plaquetas reactivas. Dentro de los factores que limitan la progresión del trombo se incluyen flujo sanguíneo local rápido, ruptura de placas pequeñas con cicatrización rápida, y aumento de la fibrinólisis.

Se han encontrado numerosas anomalías bioquímicas que se correlacionan con la hiperreactividad plaquetaria, principalmente disminución de la fluidez de la membrana de las plaquetas, lo cual puede ser reflejo de cambios en la composición lipídica de ésta. El metabolismo del ácido araquidónico está aumentado con un incremento en la producción del TXA₂ que puede contribuir a la sensibilidad plaquetaria. Un aumento en la movilización de calcio desde los depósitos intracelulares produce un aumento en el calcio intracelular y disminución de la fluidez de la membrana plaquetaria, adicionalmente hay alteraciones en la homeostasis del magnesio intracelular el cual está disminuido, con aumento en la adhesividad y agregabilidad plaquetaria. Las plaquetas de pacientes diabéticos producen menos ON y prostacilina.

En los pacientes con diabetes 1 y 2 hay un aumento de la población de plaquetas que expresan moléculas de adhesión dependientes de activación tales como GpIIb-IIIa, Gp 53 lisosomal, trombospondina, P. selectina. El aumento en la expresión de GpIIb-IIIa en las plaquetas es consistente con el aumento en la unión de las plaquetas al fibrinógeno y con el aumento en la agregabilidad vista en las plaquetas de pacientes con diabetes, finalmente las plaquetas pueden interactuar con constituyentes del plasma como LDLs glicosiladas, complejos inmunes o factor de von Willebrand generando mayor agregación o adhesión plaquetaria (5).

Papel de la coagulación y la fibrinólisis en el síndrome metabólico

La obesidad se asocia a un gran número de anomalías en la coagulación y en la fibrinólisis que inducen un estado protrombótico. El IAP-1 está aumentado en la obesidad y realiza un papel importante en la génesis de las anomalías vasculares.

El estado protrombótico, en el síndrome metabólico, está caracterizado por un aumento del inhibidor del IAP-1 y aumento en los niveles plasmáticos del fibrinógeno, siendo estos dos componentes los más relevantes como factores de riesgo para arteriosclerosis (1,7,9).

El IAP-1 es un factor protrombótico que inhibe la plasmina, evitando la degradación de los coágulos de fibrina; su principal función es promover la acumulación de fibrina en el sitio de la lesión del vaso sanguíneo; sin embargo, también está comprometido en la adhesión y migración celular, en la angiogénesis y la fibrosis, el IAP-1 es importante en la

remodelación tisular especialmente de la pared de los vasos sanguíneos con arteriosclerosis, y en el tejido adiposo. El IAP-1 es producido por el tejido adiposo, siendo la grasa visceral abdominal la más activa en la síntesis del IAP-1, mucho más que el tejido adiposo subcutáneo. Igualmente se ha encontrado sobreproducción del IAP-1 por el hígado graso de pacientes obesos (8).

Estudios en diferentes tipos de sujetos han mostrado una relación significativa entre la grasa visceral y el IAP-1, el cual es independiente de la insulina, sensibilidad a la insulina, triglicéridos, masa grasa total o edad (10).

Aunque tradicionalmente se ha considerado al tejido graso como un depósito de células pasivo, es ahora evidente que el adipocito tiene un papel en las manifestaciones características de la resistencia a la insulina. Se han identificado una variedad de sustancias bioactivas producidas por el adipocito además del IAP-1 como son: leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, renina y angiotensinógeno; a través de la acción de estas proteínas el adipocito tiene un papel protagónico en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la enfermedad vascular (2). El IAP-1 es también un reactante de fase aguda y una variedad de datos soportan la existencia de correulación local de la expresión del IAP-1 por el ambiente inflamatorio, principalmente por el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento beta, y por hormonas como la insulina y el cortisol.

El factor de necrosis tumoral alfa adicionalmente tiene efectos inflamatorios directos sobre el macrófago y las células endoteliales, lo cual promueve el desarrollo de arteriosclerosis.

Los niveles de IAP-1 aumentan con el incremento del grado de obesidad y predice eventos cardiovasculares y mortalidad.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación positiva entre la resistencia a la insulina y variables fibrinolíticas e inflamatorias. Las asociaciones más fuertes son con el IAP-1 y el activador del plasminógeno tisular (AP-t).

Se han encontrado asociaciones fuertes entre IAP-1 y diferentes componentes del síndrome metabólico, tales como obesidad visceral, presión sanguínea, insulina, proinsulina, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, ácidos grasos libres, siendo las asociaciones más fuertes las relacionadas con la insulina y los triglicéridos,

Así también se han encontrado en el síndrome metabólico relación positiva con los niveles elevados de fibrinógeno (especialmente en mujeres), niveles de los factores de coagulación vitamino K dependientes (factor VII, IX, X) y factor de von Willebrand. Sin embargo no se ha encontrado relación con marcadores de activación de la coagulación como dímero D.

Mertens y cols, encontraron un aumento del 40% en los niveles de fibrinógeno en obesos comparados con no obesos (10). En 2.722 hombres no diabéticos sin evidencia de enfermedad de base cardíaca coronaria o enfermedad cerebro-

vascular, se observaron asociaciones específicas entre la resistencia a la insulina y los niveles de proteína C reactiva, viscosidad, hematocrito, factor VII, VIII, IX, factor von Willebrand, AP-t, pero no con el fibrinógeno sugiriendo que la insulina por sí misma puede incrementar los niveles de estas variables (ejemplo: por inducir disfunción endotelial, con aumento de la síntesis y liberación de factor de von Willebrand y AP-1 y IAP-1). Sin embargo influencias específicas de los triglicéridos sobre viscosidad, factor VII, AP-t, de la obesidad sobre PCR, viscosidad, factor IX, AP-t y de la glucosa con viscosidad, factor VIII y AP-t también fueron observadas.

Diferentes mecanismos pueden explicar los niveles altos de fibrinógeno asociados con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina; primero el tejido adiposo produce interleukina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales pueden estimular la producción de PCR y fibrinógeno a nivel hepático, segundo, la obesidad visceral y la resistencia a la insulina están asociadas con aumento de los ácidos grasos libres los cuales también conllevan a aumento en los niveles de fibrinógeno.

No se ha encontrado una relación fuerte entre los niveles de factor de von Willebrand y síndrome metabólico y varios autores consideran que éste no puede ser visto como un verdadero componente del síndrome metabólico.

El fibrinógeno y el factor de von Willebrand pueden reflejar otro estado de la enfermedad asociada con el síndrome metabólico o sus complicaciones tales como inflamación o disfunción endotelial (10).

Manejo del estado protrombótico en el síndrome metabólico

No hay drogas disponibles que tengan como blanco el IAP-1 o el fibrinógeno, una alternativa de tratamiento es la terapia antiplaquetaria, por ejemplo bajas dosis de aspirina reducen los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. De acuerdo con las recomendaciones recientes bajas dosis de aspirina de 70 a 100 mg tienen una relación efectos secundarios/eficacia favorable en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular mayor o igual a 10% a 10 años.

Bloqueadores de los receptores ADP como la ticlopidina y el clopidogrel también pueden ser utilizados, principalmente en prevención secundaria.

A la fecha no hay indicación de manejo con drogas anticoagulantes como prevención primaria en pacientes con síndrome metabólico sin otra patología que lo indique.

Reducción de resistencia a la insulina por pérdida de peso con dieta y ejercicio, metformina o glitazonas disminuye los niveles de IAP-1 posiblemente debido a una alteración en el balance entre adipocitoquinas pro y anti-inflamatorias.

Incremento en el tiempo de actividad física está asociado con reducciones tanto de la PCR y IAP-1 como del fibrinógeno, viscosidad, factor VII, VIII, IX y factor de von Willebrand (3).

La metformina puede aumentar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y promover la fibrinólisis. Los niveles de IAP-1 y fibrinógeno pueden reducirse junto con los niveles de factor VII y factor XIII y hay evidencia *in vitro* que la metformina puede reducir la activación de la trombina y la polimerización de la fibrina, la metformina también reduce la agregación plaquetaria con disminución del factor 4 plaquetario y la beta tromboglobulina.

Las tiazolidinedionas mejoran la reactividad vascular por efectos dependientes e independientes del endotelio, y favorecen la trombólisis con reducción del IAP-1 y del fibrinógeno.

Entre los múltiples agentes antihipertensivos los inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y bloqueadores del receptor II de angiotensina (ARA II) han sido tentativamente implicados con un efecto fibrinolítico por reducir el IAP-1 y el AP-t.

Hay reportes que la expresión del IAP-1 y el AP-t se reduce con las estatinas, y también las estatinas reducen la migración de los monocitos y mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio.

El manejo del síndrome metabólico es complicado por las presentaciones altamente variables del síndrome, y terapias recientes tienden a reservarse para las consecuencias clínicas individuales más que para tratar el síndrome en forma global. No obstante además de sus principales efectos la mayoría de las terapias para el síndrome metabólico han mostrado ofrecer algún beneficio sobre la homeostasis ofreciendo un valor agregado al manejo global del síndrome metabólico y haciendo por lo tanto que algunas sean preferidas sobre otras y por tanto más atractivas sobre el balance protrombótico –antitrombótico.

Referencias

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; **109**:433-38.
2. Reaven GM, Scott EM, Grant PJ, Lowe GD, Rumley A, Wannamethee SG, Stratmann B, Tschoepe D, Blann A, Juhan-Vague I, Alessi MC, Bailey C. Hemostatic Abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; **3**:1074-85.
3. Lowe GDO, Rumley A et al. Hemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1076-8.
4. Stratmann B, Tschoepe D. Hemostatic abnormalities associated and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1078-80.
5. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes care* 2003; **26**:2181-2188.
6. Bailey C. Hemostatic abnormalities associated and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1083-85.
7. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *American Heart Journal* 2005; **149**:33-45.
8. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2595-600.
9. Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and Long-Term Management of the Metabolic Syndrome. *Obesity Research* 2004; **12**:174S-80S.
10. Mertens I, Van Gaal L. Visceral Fat as a Determinant of Fibrinolysis and Hemostasis. *Semin Vasc Med* 2005; **5**:48-55.