

Implicación de la α_1 antitripsina y α_2 macroglobulina en el estado hipercoagulable secundaria al tratamiento anticonceptivo oral

C. Montesinos Fernández*
 J. L. Romero Barbero**
 S. Cavero Sánchez***
 E. Marcos Herrero****

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones del tratamiento anticonceptivo oral. En la patogenia de dicha complicación se han involucrado diversos factores. Se estudia el comportamiento de dos inhibidores de la hemostasia, la α_1 AT y α_2 M, pudiendo relacionarse sus alteraciones con un defecto de la fibrinólisis, con capacidad de generar un estado de hipercoagulabilidad.

SUMMARY

Thromboembolic illness is one of the complications of oral contraceptive treatment. Various factors are involved in the pathogeny of this complication. A study is made of the behaviour of two inhibitors of haemostasis, α_1 AT and α_2 M, and their alterations can be related to a defect of the fibrinolysis, with the capacity to generate a state of hypercoagulability.

INTRODUCCION

La actuación de las plaquetas y de los factores de la coagulación permiten cohibir las hemorragias debidas a lesiones vasculares, pero del mismo modo son responsables de episodios tromboembólicos. Como mecanismo de defensa de este fenómeno trombofílico, los factores de coagulación una vez activados localmente, son diluidos en el torrente sanguíneo y depurados en el hígado. Por otra parte, la presencia de inhibidores plasmáticos frenan la coagulación, inactivando los factores ac-

tivos de las reacciones enzimáticas y degradando a sus cofactores. La importancia de los inhibidores en la protección frente a la trombosis viene señalada por las manifestaciones tromboembólicas que acompañan al déficit constitucional de esta proteína.

Entre los inhibidores fisiológicos de la coagulación se encuentran: ANTI-TROMBINA III, INHIBIDOR DE LA C_1 —ESTERASA, SISTEMA PROTEINA C— PROTEINA S, α_2 MACROGLOBULINA y α_1 ANTITRIPSINA, estos dos últimos con una función menos relevante, aunque pudieran desempeñar algún papel de importancia en la instauración de los estados de hipercoagulabilidad.

La α_2 Macroglobulina (α_2 M), es una glicoproteína con capacidad inhibidora sobre varias serin-proteasas. Este inhibidor polivalente interacciona con numerosas enzimas, siendo sorprendente que no actúe sobre la mayoría de las

serin-proteasas de la coagulación, al no inhibir el factor X_a , ni al factor XII_a . Su efecto sobre la coagulación lo realiza fundamentalmente actuando sobre la trombina (1). Los análisis de la capacidad antitrombínica del plasma indican que la α_2 M es responsable del 25 % de dicha capacidad, siendo la AT III responsable del otro 75 % (2). En lo referente a la fase de contacto, la α_2 M actúa como el principal inhibidor de la kaliceína.

La α_1 Antitripsina (α_1 AT), se trata de una α_1 -globulina que actúa sobre todo a nivel tisular como inhibidor de las proteasas leucocitarias, de las enzimas pancreáticas, renina, colagenasas y urokinasas. A nivel de la coagulación su acción inactivadora la desarrolla frente a la trombina, kaliceína y sobre el factor XI_a , pero con una actuación muy lenta (3).

En este trabajo se determinan los

* Cap. de San. (Medicina).
 ** Cte. de San. (Medicina).
 *** Tte. de San. (Medicina).
 **** Cte. de San. (Medicina), Jefe del Servicio de Hematología. H.M.C. "Gómez Ulla". Madrid.

valores de la α_2M y α_1AT en pacientes con trombosis reciente, así como en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, comparándolas con un grupo de sujetos normales, con el fin de valorar la posible implicación a variaciones de estos inhibidores en las trombosis establecidas, así como en un grupo de riesgo pretrombótico.

MATERIAL Y METODOS

Material

Se han estudiado 286 muestras de plasma distribuidas en los siguientes grupos: (cuadro 1).

A.—El grupo control, con 35 muestras escogidas aleatoriamente entre donantes de sangre sin patologías previas de la coagulación, ni historia de accidentes tromboembólicos, así como estudios rutinarios de coagulación normales. El número de varones es de 20 y el de mujeres de 15. Las edades se encuentran comprendidas entre 19 y 48 años con una media de 32,3 años.

B.—Los 145 casos del grupo de mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, proceden de la consulta de planificación familiar del Hospital Militar General "Gómez Ulla", con edades comprendidas entre los 18 y 40 años, con una media de 27,8 años. En todos los casos seguían tratamiento con anovulatorios hormonales combinados del tipo LEVONORGESTREL Y ETINILESTRADIOL. Fueron incluidas en este grupo todas las mujeres que cumplieran los siguientes requisitos:

- Tratamiento con anovulatorios orales hormonales.
- Carecer de antecedentes de trombosis.

Grupos	N.º Casos	Edad Media	Relación V/H
Control.....	35	32,3	20/15
M.T.A.O.*..	145	27,8	—
Trombosis	76	53,5	36/40

* M.T.A.O. Mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.

Cuadro 1

- Ausencia de síntomas como cefaleas, parestesias, pesadez de piernas, edemas maleolares u otra posible patología vascular. Tampoco se incluyeron aquellas mujeres con signos de varices externas.
- Haber transcurrido como mínimo un año desde el último parto.
- Hematimetría, Perfil bioquímico y Pruebas de coagulación normales.

C.—El grupo de pacientes con trombosis recientes suman un total de 76 casos, remitidos desde los diferentes Servicios del Hospital Militar General "Gómez Ulla". En este Grupo se encontró un total de 40 mujeres y 36 hombres, con edades comprendidas entre 18 y 87 años, con una media de 53,5 años.

METODO

Las muestras de sangre se extrajeron por venopunción evitando en lo posible el éstasis venosos por compresión. Se recogió la sangre en tubos de plástico, sobre anticoagulante de citrato trisódico al 3,8% en proporción 9/1. El plasma pobre en plaquetas se obtuvo por centrifugación durante 10 minutos a $2.000 \times g$. Una vez separado el plasma, se distribuyó en alícuotas, conservando a $-40^\circ C$ las muestras que no fueran procesadas en las 2 horas siguientes a su extracción y desechándose una vez descongeladas por primera vez.

La cuantificación de la α_2M y α_1AT

fueron realizadas por inmunodifusión radial. La α_2M se determinó con equipos α_2 MACRO RID PLATE (SEROTEC núm. AHP 053K) obteniéndose en mg/dl. La α_1AT se determinó con ENDOPLATE TM ALPHA-1-ANTITRIPSINA TEST KIT, cuantificándose igualmente en mg/dl.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realiza comprobando las medidas de los diferentes grupos aplicando la "t" de Student.

RESULTADOS

La tasa de α_1AT en el grupo control es de 230 mg/dl, no existiendo diferencias significativas con el grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica (media 238 mg/dl). Las mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales muestran, no obstante, una elevación de la concentración de α_1AT (media 272 mg/dl), elevación que tiene significación estadística, $p < 0,001$. Por contra, las tasas de la α_2M en este grupo son similares a las del grupo control, con medidas de 247 mg/dl y 246 mg/dl respectivamente. Hemos encontrado un descenso significativo en los pacientes del grupo trombosis, cuya tasa media fue de 194 mg/dl (cuadros 2 y 3).

DISCUSION

Verstraete define la trombosis como la coagulación dentro del lecho vascular, reduciendo u obstruyendo la luz del mismo con detención de la circulación, la cual puede producir isquemia o infarto en el territorio subsidiario (5). El embolismo pulmonar (EP) consecuencia de la trombosis vascular, es causa de muerte de 50-100.000 pacientes/año en EE.UU., en un 20-50% de los casos, tasa particularmente muy elevada, se producen sin signos de una patología definida que suponga un peligro vital. La incidencia del EP mortal como complicación de la Cirugía General es del 0,10 al 0,89%, alcanzando un

Grupos	N.º	\bar{x}	σ	d	Sd	Significación estadística
Control.....	35	230	32	—	—	—
Trombosis.....	76	238	71	8	11,6	No significativa
M.T.A.O.*.....	45	272	55	42	7,08	$P > 0,001$

* M.T.A.O. Mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.

- N.º Número de casos.
- \bar{x} Media aritmética.
- σ Desviación estándar.
- d Diferencia de media.
- Sd Error estándar de la diferencia de media.

Cuadro 2 α_1 antitripsina

Grupos	N.º	\bar{x}	σ	d	Sd	Significación estadística
Control.....	35	247	49	—	—	—
Trombosis.....	76	194	56	53	10,4	$P > 0,001$
M.T.A.O.*.....	145	246	66	1	9,9	No significativa

* M.T.A.O. Mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.

- N.º Número de casos.
- \bar{x} Media aritmética.
- σ Desviación estándar.
- d Diferencia de media.
- Sd Error estándar de la diferencia de media.

Cuadro 3 α_2 macroglobulina

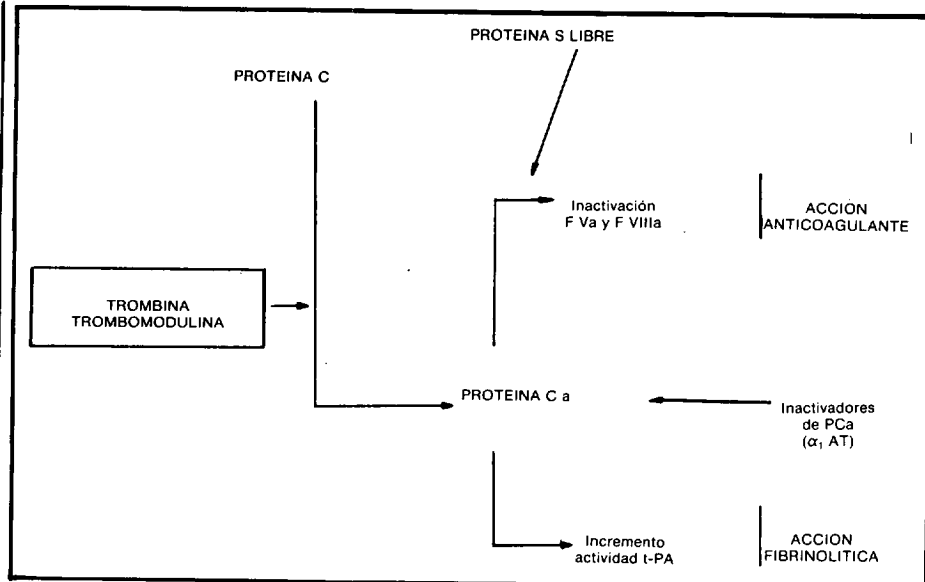
Implicación de la α_1 antitripsina y α_2 macroglobulina en el estado hipercoagulable secundaria al tratamiento anticonceptivo oral

5% en las intervenciones de cadera de carácter urgente. El TEP es consecuencia de la trombosis del sistema venoso profundo, en su mayor parte localizada en las extremidades inferiores. Por tanto, es importante identificar los factores de riesgo, que favorecen la aparición de los mismos, con el fin de poder establecer las medidas profilácticas adecuadas.

Entre los factores de riesgo trombofílicos se incluyen el tratamiento con anticonceptivos orales. La relación del embolismo pulmonar con el empleo de anovulatorios hormonales fueron descritos inicialmente por Jordan en 1961. Desde entonces hasta la fecha actual los estudios que relacionan el tratamiento con anticonceptivos orales y trombosis han sido muy numerosos, poniendo de manifiesto el estado pre-trombótico que provoca en la mujer el tratamiento con dichos fármacos (6, 7, 8).

El principal inhibidor de la coagulación, la ANTITROMBINA III, es el parámetro estudiado con mayor profusión en estas mujeres, no obstante a ello, existen numerosas discrepancias en cuanto a su comportamiento con los anticonceptivos orales combinados de estrógeno/progestógenos. Quizá la principal fuente de discrepancia entre los autores, es la elección del método empleado para su disfunción. La disminución de la tasa ponderal y de la actividad de la ATIII, están señaladas por numerosos trabajos, donde describen reducciones cercanas al 10-15%. Meade empleando un método inmunológico, da cifras de 93% en los grupos de mujeres tratadas y de 101% en las no tratadas. Otros entonces afirman que los estrógenos influyen en el metabolismo de la ATIII, en el sentido de que éstos disminuyen su síntesis, aunque esta disminución del 15% en la tasa de ATIII encontrada en el tratamiento contraceptivo, sólo se da con el uso de las "píldoras" clásicas, mientras que no se produce alteraciones con las minidosis (10).

Otros inhibidores plasmáticos de la



Esquema N.º 1

coagulación también sufren variaciones con el tratamiento anticonceptivo. Así la α_2 M incrementa su actividad según Houre y Notelortz (11). Otros autores como Howie si bien encuentran tasas elevadas de α_2 M, este aumento de actividad lo asocia más con su acción antiplasminica que con su acción antitrombina. El aumento de la α_1 AT ha sido repetidamente descrito (12), este incremento se detecta tanto por métodos funcionales como inmunológicos (ponderales), no obstante, esta mayor actividad debe relacionarse con su acción antiplasminica más que con su poder inhibitorio de la coagulación plasmática. En los últimos años, se ha puesto gran interés en la acción que ejercen las hormonas estrogénicas y progestogénicas en el complejo mecanismo de la hemostasia y coagulación. En este sentido Von Kaulla, indica que los estrógenos aumentan la tendencia a la coagulación. A este estado de hipercoagulabilidad se llega por caminos diferentes, uno aumentando la actividad de los factores de la coagulación, y otro al producirse una reducción de los inhibidores naturales, especialmente de la ATIII.

Hemos encontrado una disminución significativa de la α_2 M en el grupo de

pacientes con trombosis reciente, lo cual puede significar un consumo de la misma en el episodio trombótico sin variaciones significativas de la α_1 AT, por contra esta última aumenta en aquellas mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, sin alteraciones significativas en los pacientes con trombosis. El aumento de la α_1 AT podría contribuir a su déficit de la capacidad fibrinolítica ya que dicho inhibidor forma parte del grupo de las antiplasminas y más recientemente se le ha relacionado con el complejo de los inhibidores de la proteína C activa. La proteína C activa juega un papel importante en el proceso de liberación del activador tisular del plasminógeno, por lo que el aumento de la α_1 AT podría modificar la activación de la fibrinólisis por esta vía (esquema 1).

Como conclusión entendemos que la dosificación de α_1 AT durante el tratamiento con anticonceptivos orales puede tener valor en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica que complica dicho tratamiento. Así mismo la cuantificación de la α_2 M no servirá como marcador de estados de hipercoagulación, no obstante, puede ser un parámetro más a valorar en el estudio biológico de la trombosis establecidas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—CHAN S, BURROWS S: "The inhibition of activate factor XII by antithrombin III, defect of other plasma proteinase inhibitor". Biochem. Biophys. Res Commun 1977.
- 2.—GALLIMORE M.J, FAJRED E.: "In chromogenic peptide substrates". Scully, Kakar, Churchill, Livingstone, 1979.
- 3.—GUILLIN MC.: "La coagulation, physiologie et exploration". Encicl. Med. Chir. (Paris, France), 1985.
- 4.—MANCINI, CARBONARA, HERMANS: "Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion". Immunochemistry, 1965.
- 5.—WERSTRATE, WERMYIEN J.: "Thrombosis". Oxford, Pergamon Press 1982.
- 6.—BEAUMON, LEMONT: "Ethinyl - estradiol and diethylsterol induced antibodies and vascular thrombosis". Biomedicine, 1980.
- 7.—Royal College of General Practitioners oral contraception study. "Further analysis of mortality in oral contraceptive users". Lancet 1:541, 1981.
- 8.—NIETO LÓPEZ, ALVAREZ TEJERINA, REBOLLO: "Acción del los anovulatorios sobre coagulación sanguínea". C.V.R., 1984.
- 9.—DOUCHANGEN, CHASSET JF: "Molecular characterization with no apparent affinity for heparin". Thromb Res. 45:115-121, 1987.
- 10.—BRUNEL F, DUCHANGEN: "Antithrombin III". Thromb. Haemostasis J. J. 218-222, 1986.
- 11.—HORNE CHIN, HOWIE PJ: "Effect of combined estrogen-progesterone oral contraceptives on serum levels of α_2 Macroglobulins: Transferin, Albumin, an IgG". Lancet 1:49, 1970.
- 12.—NOTELOVITZ M, KITCHENS, C.: "Low dose of oral contraceptive usage and coagulation". Am. J. Obstet. y Gynecol. 141:7, 1981.