

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
SUBDIRECCION DE NEONATOLOGIA**

**“SISTEMA FIBRINOLITICO EN EL RECIEN
NACIDO ¿QUE ES EL TAFI?”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**P R E S E N T A :
DR. RAFAEL TREJO BELMONTE**



PROFESOR TITULAR: DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE MANUEL DELGADILLO AVENDAÑO



INPer

MEXICO, D.F.

2005

0348236



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

"SISTEMA FIBRINOLITICO EN EL RECIEN
NACIDO ¿ QUE ES EL TAFI?"

DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS

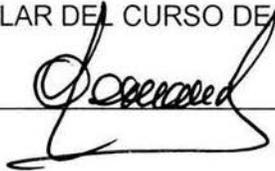
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION



DR. JOSE MANUEL DELGADILLO AVENDAÑO

DIRECTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional
NOMBRE: Rafael Tigo Belmonte
FECHA: 26- Septiembre- 2005
FIRMA: [Firma]

INDICE

1.INTRODUCCION.....	5
2.-CONTENIDO	
A)SISTEMA DE LA HEMOSTASIA.....	7
B)SISTEMA DE COAGULACION	8
C)SISTEMA DE LA FIBRINOLISIS.....	10
D)CAMBIOS DURANTE EL PERIODO NEONATAL.....	12
E)ALTERACIONES TROMBOEMBOLICAS EN EL RECIEN NACIDO.....	17
E)PAPEL DEL TAFI EN LA HEMOSTASIA.....	19
F)MECANISMOS REGULATORIOS DEL TAFI.....	20
G)CAMBIOS DEL TAFI EN DIVERSAS ENFERMEDADES.....	22
H)CAMBIOS DEL TAFI DURANTE LA GESTACION.....	24
3.-CONCLUSIONES.....	26
4.-FIGURAS.....	27
5.-BIBLIOGRAFIA.....	35

RESUMEN

El sistema de la hemostasia en el recién nacido, así como sus componentes proteicos, han sido poco estudiados, esto por lo difícil de justificar la toma de muestras sanguíneas en el recién nacido sano. A pesar de esto, se tienen ya los valores normales de la mayoría de estas proteínas, y de forma general se encuentran disminuidas en relación con los adultos, y puede ser en cantidad o funcionalmente.

Los componentes de este sistema son el sistema vascular, las plaquetas, el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico, estos dos últimos con sus sistemas inhibitorios.

De estos, es el sistema fibrinolítico el menos conocido, y en especial un reciente sistema fibrinolítico conocido como Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Trombina (TAFI). Por lo que se realiza una revisión bibliográfica sobre este sistema a nivel general, incluyendo adultos, niños y recién nacidos con la finalidad de conocer sobre este sistema principalmente en el recién nacido y poder definir la relación con el resto de las proteínas del sistema de la hemostasia.

Se definen y describen las características del TAFI, así como los reportes de su comportamiento en diversas patologías, pero principalmente las posibles implicaciones terapéuticas de esta proteína.

Comentando al final la importancia y justificación de su estudio en el recién nacido.

INTRODUCCION.

La hemostasia incluye los sistemas que favorecen la generación del coágulo para ocluir un vaso dañado y permitir su reparación y posteriormente la recanalización del mismo. Es una combinación de equilibrio entre diferentes sistemas biológicos, el de la coagulación (que al polimerizarse el fibrinógeno en fibrina, forma los productos de degradación del fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina) y el de la fibrinólisis (que al actuar la plasmina degrada a la fibrina y produce los dímeros D). Ambos sistemas tienen reguladores negativos o complejas reacciones de inhibición. El sistema de la coagulación es inhibido principalmente por el efecto de la proteína C activada sobre los factores V y VIII. El sistema de fibrinólisis, entre otros, es inhibido por el TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activada por la trombina). Ambos mecanismos comparten como características comunes el ser sistemas de inhibición y ser activados por el complejo trombina-trombomodulina.

Las proteínas de la hemostasia, la coagulación, fibrinólisis y sus respectivos subsistemas inhibitorios, no han sido suficientemente explorados en su actividad funcional en el periodo neonatal.

En el recién nacido, las proteínas de la hemostasia, la coagulación, fibrinólisis y sus respectivos subsistemas inhibitorios, muestran diferencias significativas en la concentración de las proteínas y su actividad funcional respecto a otras edades.

La edad gestacional es la variable independiente con mayor peso sobre las proteínas globales de la hemostasia. Sin embargo, las enfermedades maternas, relacionadas o no con la gestación, así como la patología propia del periodo neonatal, se agregan como variables determinantes en modificar la respuesta hemostática en una amplia gama de posibilidades.

La fibrinólisis ha llamado la atención por ser la menos conocida en esta etapa de la vida. Con la reciente descripción del TAFI y su papel en la fibrinólisis, se ha caracterizado en diversas condiciones de salud y enfermedad en el adulto. Para el caso del neonato, sano o enfermo, no existe información publicada acerca de su estudio en términos de concentración, función e interacción con el resto de los sistemas de la hemostasia.

De ahí la importancia de conocer las concentraciones plasmáticas del TAFI en el recién nacido , y su impacto en la respuesta fibrinolítica neonatal.

SISTEMA DE LA HEMOSTASIA.

El sistema de la hemostasia, tiene como funciones principales mantener dentro de los vasos sanguíneos a la sangre en estado líquido, en caso de que ocurra daño alguno en el endotelio vascular, impedir que se fugue la sangre, ocluir el vaso dañado y cumplir con un eficiente sistema de reparación del endotelio, para recanalizar posteriormente el vaso afectado y mantener nuevamente una función circulatoria normal.¹

El sistema de la hemostasia cuenta con diversos componentes elementales: el sistema vascular, las plaquetas, el sistema de la coagulación, que a su vez se divide en proteínas procoagulantes e inhibidores naturales de la coagulación y el sistema de la fibrinólisis, con un subsistema activador y otro inhibidor (figura 1).
¹ ¡Error! Marcador no definido.

Figura 1 Representación global de la hemostasia.

Aunque existen nuevas propuestas y avances en el conocimiento de la manera en que ocurre y se autorregulan los diferentes componentes de la coagulación y la fibrinólisis, no se tiene actualizada la información si estos mismos mecanismos, pero con actividad distinta, operan en la vida fetal y el periodo neonatal.¹

SISTEMA DE LA COAGULACIÓN.

Aceptando que no existen diferencias a lo largo de las etapas de la vida, el concepto tradicional señala que al ocurrir el daño endotelial ocurre la exposición de cargas electronegativas, que permiten la activación de la fase de contacto, tradicionalmente se consideró la participación del FXII, en la actualidad este paso no es más que la reminiscencia de un paso ancestral de comunicación con otros sistemas biológicos, pues el FXII no es un elemento indispensable ni necesario para iniciar la coagulación. Así se conduce la generación de una activación secuencial de proteínas inactivas o cimógenos a proteína activas o factores de la coagulación activados (figura 2).³

Figura 2 Fase de contacto.

Esta reacción en cadena llevará a que la protrombina sea activada generando a la trombina, que es una enzima que tiene la función de desdoblar la molécula de fibrinógeno y formar la fibrina. Tradicionalmente, se mantenían separadas la vía extrínseca de la vía intrínseca. Mientras que ahora se han identificado un grupo de reacciones bioquímicas que permiten el enlace de una vía con la otra.

La interacción con diversas matrices sólidas, por ejemplo la superficie plaquetaria o la superficie celular con factor tisular, lleva a la formación del complejo factor tisular-FVIIa, que a su vez participa en la formación del complejo Xa-Va, que actúan sobre la protrombina y generan la trombina (figura 3).^{1,4}

Figura 3 Activación vía FVII.

Simultáneamente a la activación de las proteínas de la coagulación, se activan también los inhibidores naturales, que presentados por la proteína C, la proteína S (libre y total) y la antitrombina III. ^{1,4}Error! Marcador no definido.

Cuando un vaso sanguíneo es dañado, se activan diversos mecanismos biológicos orientados a suprimir la pérdida de sangre, ocluir el vaso afectado, permitir la reparación del endotelio dañado y finalmente disolver el coágulo para lograr la recanalización del vaso inicialmente afectado. El depósito de fibrina ocurre como evento final de la activación de la coagulación y es el resultado de la conversión de protrombina a trombina, la cual cataliza la conversión del fibrinógeno soluble a fibrina, el mayor componente proteico del coágulo. ²

La remoción de la fibrina ocurre con la activación de la cascada fibrinolítica. El plasminógeno se convierte en la enzima plasmina, la cual cataliza la digestión de la fibrina.

La regulación de la función de las cascadas se da por el endotelio, las plaquetas y las proteínas plasmáticas que regulan la coagulación y fibrinólisis. Una pieza clave es la trombomodulina, una proteína de la membrana celular. La vía definida como trombina-trombomodulina y TAFI crea una conexión directa entre la cascada de coagulación y la de fibrinólisis (figura 4). ^{1,2,4}

Figura 4.

Interacción entre los mecanismos de la coagulación vía proteína C activada y fibrinólisis, vía TAFI.

MECANISMO DE LA FIBRINOLISIS.

El plasminógeno es convertido a plasmina por acción del tPA y el uPA de doble cadena, aunque también es afectado por la fase de contacto de la coagulación (FXIIa, kalikreína) o por medicamentos como la estreptokinasa o tPA exógeno (figura). Estos activadores son secretados a partir de una cadena sencilla (sc-tPA and sc-uPA) desde las células endoteliales y epitelio renal, monocitos/macrófagos. Ambos son inhibidos por el PAI-1, mientras que la plasmina es inhibida por a-2-antiplasmina y a-2-macroglobulina ⁵

Una vez que se genera la plasmina, es convertida de sencilla a doble cadena de tPA y uPA, así es rápidamente inhibida a menos que permanezca unida a la fibrina o a los receptores celulares (figura 4). ⁵

Figura 5. Mecanismos regulatorios de la fibrinólisis.

La plasmina inicialmente rompe las regiones C-terminal de las cadenas α y β , dentro del dominio D del fibrinógeno. El fibrinopéptido B (FPB) de la región N-terminal de la cadena β también es liberada generando el fragmento X. Posteriormente la plasmina rompe las 3 cadenas polipeptídicas que conectan los dominios D y E, generando los fragmentos Y, D y E (figura 6) ⁵

El fibrinógeno también puede ser polimerizado por la trombina y formar fibrina. Cuando se degradan los enlaces cruzados de la fibrina, la plasmina inicialmente rompe las regiones C-terminal de las cadenas α y β dentro del dominio D.

Este mecanismo conduce a la interpretación clínica en aquellos pacientes que muestran aumento de las concentraciones plasmáticas de los dímeros D, que es la activación de la fibrinólisis. Es decir, en condiciones habituales la presencia de dímeros D es significado que se activó la fibrinólisis en presencia de un coágulo organizado. En ciertas circunstancias fisiológicas, período neonatal,

estado grávido puerperal, y en enfermedades, enfermedad hepática crónica, falla renal crónica, los dímeros D aumentan sin existir activación previa de la coagulación.

Por el contrario, los fragmentos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno se traduce como la existencia de actividad de la coagulación (figura 6).⁵

Figura 6. Mecanismos regulatorios de la fibrinólisis.

CAMBIOS EN PERIODO NEONATAL.

Los cambios normales en las proteínas o componentes de la coagulación y fibrinólisis en el periodo neonatal, pueden deberse a disminución en su concentración plasmática (protrombina FVII, FIX, FX) o disminución en su función (plaquetas, fibrinógeno). Contrario a lo que podría creerse, el sistema hemostático del recién nacido es eficaz pues habitualmente no se presentan complicaciones hemorrágicas espontáneas. Sin embargo, al ser comparado con el adulto, se refleja la profunda influencia de la edad gestacional y edad postnatal en la concentración y funcionalidad de los componentes de la hemostasia. La mayor parte de las proteínas relacionadas, aumentan su concentración plasmática, dependiendo de la edad gestacional.³

A pesar de las dificultades en la obtención de la muestra sanguínea y el reducido volumen de plasma disponible para medir los diferentes componentes hemostáticos, asociado a lo complicado que resulta obtener muestras de prematuros sanos al momento del nacimiento, se tienen reportados los valores de las concentraciones de la mayor parte de las proteínas de la coagulación y fase de contacto durante la vida fetal. Es importante insistir sobre la amplia variabilidad en los resultados reportados en la determinación de los tiempos de protrombina (TP), tromboplastina parcial (TTPa) y tiempo de trombina (TT), debido a que en condiciones normales las proteínas procoagulantes, tanto de la vía intrínseca como la vía extrínseca están notoriamente disminuidas en la vida intrauterina y la neonatal, como es el caso de aquellas relacionadas con la vitamina K (factor II, VII, IX y X) o bien como el fibrinógeno que a pesar de tener concentraciones similares al adulto, su actividad funcional está disminuida (cuadro 1). Por otro lado, las concentraciones de fibrinógeno, FV y FVIII se reportan similares a los valores del adulto.³

Cuadro 1

Valores normales de las proteínas y pruebas de la hemostasia en el recién nacido de acuerdo a su edad gestacional ³

Prueba	Nacidos Pretérmino	Nacidos A término	Adulto
Fibrinógeno (mg/dL)	240-300	240	250-400
Protrombina (UI/dL)	0.35-0.45	0.45-0.52	0.60-1.20
Proteína C (UI/mL)	0.23 (0.20-0.27)	0.28 (0.20-0.49)	0.96 (0.64- 1.10)
Proteína S total (%)	30.5 (20-34)	38.0 (20-35)	60-100
Proteína S libre (%)	24.0 (14-32)	24.0 (6-63)	60-100
Antitrombina III (%)	24.9 (17.3-33.1)	41.7 (10.3-88.1)	60-100
Dímeros D (ug/L)	500 (500-2000)	500 (0-2000)	< 500
Plasminógeno (%)	41 (32.9-43.8)	56 (38.3-77.7)	75-128
Alfa-2-antiplasmina (%)	71.6 (62-81.3)	82 (25.1-110)	88-114
PAI-1 (mg/dL)	40 (23.6-77.8)	37.9 (25-115)	10-110
Factor tisular (pg/mL)		183.94 ± 103.63	136.4 ± 65.0
TFPI (ng/mL)		30.8 ± 10.1	55.7 ± 21.6

Los inhibidores de la coagulación (cuadro 2), permiten la regulación fisiológica mediante un mecanismo eficaz para localizar y detener la extensión del coágulo, así como inhibir la formación de mas fibrina. Es insuficiente la información aún, pero los reportes señalan amplia variabilidad en sus resultados, pues al igual que los factores procoagulantes, algunos inhibidores muestran valores muy

bajos al nacer. Con menor precisión se tienen información acerca de las concentraciones y comportamiento funcional de las proteínas que intervienen en la fibrinólisis, así como de los productos generados durante la actividad funcional de este subsistema de la hemostasia ³.

Cuadro 2.

Valores normales de las proteínas y pruebas de la hemostasia en el recién nacido de acuerdo al peso al nacer ³.

Prueba	< 2500	2500-3000	>3000
Edad gestacional (semanas)	35.3 (34.6-36.0)	38.6 (38.0-39.5)	39.3 (38.6-39.6)
Proteína C (UI/mL)	0.23 (0.19-0.27)	0.26 (0.22-0.30)	0.29 (0.26-0.32)
Proteína S total (%)	30.7 (26.3-35.0)	36.0 (31.4-40.6)	37.4 (34.2-40.6)
Proteína S libre (%)	24 (18.1-29.9)	26.6 (20.4-32.8)	26.6 (22.3-30.9)
Dímeros D (ug/L)	888	656	1068
Antitrombina III (%)	29.3 (22.9-35.7)	44.2 (37.4-50.9)	39.9 (35.2-44.6)
Alfa-2-antiplasmina (%)	71.3 (63.3-79.4)	75.8 (67.2-84.3)	78.0 (72.0-83.5)
PAI-1 (%)	43.3 (31.2-55.5)	35.3 (22.4-48.2)	47.1 (38.1-56.1)

La concentración de trombina encontrada en neonatos de término es 50% menor que en el plasma del adulto sano. La concentración de un tercer inhibidor de la trombina, que es la α 2-macroglobulina (α 2M), se encuentra elevada al momento del nacimiento y hasta el fin de la infancia, siendo el mayor inhibidor de trombina durante la vida fetal³

La concentración de proteína C está disminuida al nacimiento con niveles usualmente menores a los reportados en adultos heterocigotos deficientes. El significado fisiológico de la proteína C fetal aún no es claro, pues el valor

promedio de proteína C antigénica en recién nacidos a término, es del 41.3 % planteando, que dado que la antitrombina III y la proteína C se sintetizan en el hígado, su nivel guarda relación con el grado de madurez hepática.³

En cuanto a la proteína S se reportan bajos niveles al nacimiento. Así los valores promedio de proteína S en el recién nacido a término corresponden al 45% de la cifra total del adulto, pero en éste un 60% circula unido a la proteína ligadora del complemento C4bp (proteína fijadora de C4); en el recién nacido este porcentaje es menor, porque tiene una cantidad más baja de proteína C4bp, lo que da lugar a un incremento relativo de la funcionalidad de la proteína S.³

En la literatura se reportan concentración de plasminógeno en el recién nacido a término, equivalentes al 50% de la encontrada en el adulto sano, presentando una hipoplasminogenemia aproximadamente hasta los 6 meses de edad. Anteriormente se pensaba que el plasminógeno en el recién nacido podría ser disfuncional; sin embargo, ahora sabemos que la generación de plasmina es dependiente de la concentración de plasminógeno y no indicativo de disfunción del plasminógeno neonatal.³

Los niveles en plasma del activador del plasminógeno (t-PA) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), son más altos en neonatos de término comparado con neonatos prematuros. Se tiene documentado que los niveles de PAI-1 y t-PA, están significativamente aumentados por encima del valor del adulto, además de existir una actividad moderadamente mayor de PAI-1 en niños de término comparado con neonatos prematuros. Estos resultados indican una capacidad fibrinolítica diferente al compararse niños de diferentes edades gestacionales. Si bien, las elevadas concentraciones de dímeros D pueden ser indicativo de un aumento global en los procesos de hemostasia y fibrinólisis al nacimiento, por la coincidencia del aumento en los dímeros D y con niveles reducidos de PAI-1. Se han encontrado niveles de α 2-antiplasmina alrededor

del 80% del valor del adulto, algunos otros reportes indican concentraciones similares al adulto³

ALTERACIONES TROMBOEMBOLICAS EN EL RECIEN NACIDO

La prevalencia de la enfermedad tromboembolica en el recién nacido, se desconoce debido a la ausencia de procesos de evaluación rutinaria y obligada en todo neonato con riesgo de desarrollarla.²

No existe evidencia o consenso internacional, acerca del diagnóstico, intervenciones y evolución a largo plazo de la enfermedad tromboembólica neonatal.

Los inhibidores de la coagulación se encuentran disminuidos al nacimiento. Así como los inhibidores de la coagulación dependientes de vitamina K, como la proteína S y proteína C maduran con la edad gestacional y adquieren las concentraciones similares al adulto, hacia el año de edad.³

Debido al trauma del nacimiento, habitualmente los valores extremos de dímeros D, son mas elevados en el neonato que en otras edades.

Dentro de lo factores de riesgo importante se describen, la presencia de catéteres intravasculares, hijo de madre con síndrome antifosfolipidos, antecedentes maternos de trombosis, antecedentes familiares de trombofilia hereditaria.

Dentro de las manifestaciones secundarias a esta patología en el neonato se encuentran infarto no hemorrágico, edema y congestión de extremidades, en caso de trombosis de vasos renales; tumefacción abdominal, hematuria y trombocitopenia inexplicable, descompensación cardiopulmonar súbita en pacientes con trombosis previa, disfunción del catéter intravascular, quilotórax.

Para el diagnóstico es importante tomar en cuenta el cuadro clínico, los factores de riesgo mencionados previamente, y de contar, es ideal el registro de imagenología de la oclusión vascular: angiografía, ultrasonido dopler, ecocardiografía, angiografía de línea vascular, gammagrama pulmonar.

Los estudios de laboratorio son de gran importancia: principalmente la elevación de dímeros D (>400microgramos/ml) y su aumento progresivo. No

tiene utilidad diagnóstica el empleo de los tiempos de coagulación, y el determinar las pruebas especiales de hemostasia, sólo es bajo indicación del servicio de hematología, es así que los valores normales, no son elementos para asegurar la deficiencia de la proteína específica, ya que se encuentran alteradas por efecto de la edad al nacer y por el evento agudo de trombosis. Únicamente se determina para establecer la condición basal.^{2,3}

En la mayoría de los casos, la identificación de la etiología de la trombosis se efectúa hacia el año de edad. Y es recomendable efectuar en la madre los estudios de autoinmunidad trombofílica.

En cuanto a la terapia fibrinolítica no hay información suficiente que permita elegir el tipo de agente trombolítico más favorable para ser empleado en recién nacidos. Se ha incluido el empleo de estreptoquinasa, uroquinasa y el activador del plasminogeno tisular (r-t-PA).^{3,4}

De vital importancia es la terapia en la trombosis de catéter intravascular. Ya que todo catéter en posición central o grandes vasos que permanezca por más de 10 días, debe ser retirado previa evaluación ecocardiográfica para determinar la presencia de trombo intracavitario en la punta del catéter.

Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas, se opta por esquemas de dosis más bajas de fibrinolíticos, agregando heparina de bajo peso molecular.

PAPEL DEL TAFI EN LA HEMOSTASIA.

El (TAFI) o Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Trombina, también llamado procarboxipeptidasa B del plasma, procarboxipeptidasa U, procarboxipeptidasa R, es una proteína plasmática de 60 kDA que circula en el plasma en concentraciones de 75 nM⁽⁶⁾. Es un zimógeno que es activado a una enzima tipo carboxipeptidasa B mediante una ruptura del aminoácido arginina o lisina (92), reacción que es catalizada por la trombina^{6,7}. Es sintetizado en el hígado como un pro péptido constituido de 423 aminoácidos. Esta enzima (TAFI) cataliza la ruptura en los residuos arginina y lisina de la región carboxiterminal de la fibrina, como consecuencia de esto la retroalimentación positiva sobre la activación del plasminógeno es eliminada y el proceso de fibrinólisis suprimido^{6,7}.

El sistema fibrinolítico es iniciado después de la formación de fibrina, cuando ambos, el plasminógeno y el tPA se unen a la superficie de fibrina (figura 7). La unión es mediada por interacciones específicas de residuos de carbono terminal de lisina de la fibrina. La unión del plasminógeno y el tPA en la superficie de fibrina resulta de la formación de un complejo terciario y un incremento en la eficiencia catalítica de formación de plasmina.⁸

MECANISMOS REGULATORIOS DEL TAFI

La plasmina parte la fibrina y por eso genera nuevos residuos de lisina de carbono terminal que estimulan la formación de plasmina. El TAFI inhibe la fibrinólisis por la remoción de esos residuos de carbono terminal de lisina de la fibrina y por eso limita la formación de más plasmina. La activación del TAFI en plasma durante el sangrado resulta en remoción de la lisina del carbono terminal para digerir parcialmente la fibrina, con una concomitante disminución en la unión del plasminógeno y retardo en la lisis del coágulo^{9,10}.

Figura 7. Mecanismos regulatorios del TAFI.

La activación del TAFI por la trombina implica que el sistema de coagulación tiene un rol en la regulación de la fibrinólisis y que algunas alteraciones en la generación de trombina pueden provocar un incremento en el rango de lisis del coágulo. Se ha visto que concentraciones altas de trombina son necesarias tanto para la inhibición de la lisis del coágulo como para la activación del TAFI; en contraste, pequeñas cantidades de trombina son necesarias para la formación de fibrina y la activación plaquetaria⁶.

La trombomodulina mostró una mejoría en la activación del TAFI por la trombina. La trombomodulina corrige la lisis prematura del coágulo en las deficiencias de factor VIII, IX y XI en vivo, lo que indica que esta incrementa la activación del TAFI por las concentraciones bajas de trombina formadas bajo estas deficiencias. La trombomodulina también acelera la activación de la proteína C por la trombina. La activación del TAFI fue estimulada ante bajas concentraciones de trombomodulina, y cuando la activación del TAFI disminuyó, las concentraciones de trombomodulina eran altas. Esto sugiere que la trombomodulina es un antifibrinolítico a bajas concentraciones y profibrinolítico a altas concentraciones.

La proteína S, la cual sirve como un cofactor enzimático para activar la proteína C, también juega un papel en la activación del TAFI y la regulación de la

fibrinólisis. La depleción de proteína S en plasma o la inhibición de proteína S provoca un incremento del TAFI activado.

CAMBIOS DEL TAFI EN DIVERSAS ENFERMEDADES.

Una disminución del rango de activación del TAFI contribuye a la severidad de desórdenes de sangrado, un incremento en el rango de activación leve del TAFI favorece desórdenes trombóticos⁶

Van Tilnurg reportó que un incremento de antígenos en plasma de TAFI se asoció con menor riesgo de trombosis venosa⁶

El TAFI se encuentra alterado en varias enfermedades trombóticas y hemorrágicas, como la angina de pecho estable y enfermedad coronaria.⁽¹¹⁾ En enfermedades inflamatorias, el incremento en los niveles de TAFI durante la inflamación contribuye al estado protrombótico y antifibrinolítico que es característico de la coagulación intravascular diseminada^{11,12.}

Disminución de su actividad (no de sus niveles plasmáticos) hasta del 60 %, se ha detectado en pacientes con leucemia promielocítica aguda. Esta reducción de la actividad es ocasionada por la acción de la plasmina y contribuye a la severidad de la diátesis hemorrágica^{12,13}

El papel del TAFI en enfermedades trombóticas se menciona en el estudio de trombofilia por el FV de Leiden donde se reportó que los niveles elevados de TAFI por arriba de la percentil 90 (>122U/dl) con respecto aquellos con cifras bajo la percentil 90 (OR, 1.7, 95 IC, 1.1-2.5) presentan un incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda 2 veces más. Esto puede ser explicado por la inducción de un estado hipofibrinolítico por el incremento de los niveles de TAFI.^{14,15.}

La activación del TAFI por la trombina generada por la vía intrínseca de la coagulación puede proveer una explicación para las anomalías de sangrado en los pacientes con deficiencia del factor XI. Un defecto de activación leve del TAFI puede contribuir a la severidad de desórdenes de sangrado en deficiencias de factor VIII y IX. Ya que estos pacientes tienen una reducción de la formación de trombina por la vía extrínseca de la coagulación por concentraciones bajas de

factor tisular y una reducción secundaria de la generación de trombina por la vía intrínseca.^{16,17,18}

CAMBIOS DEL TAFI DURANTE LA GESTACIÓN.

Se ha demostrado un incremento en los niveles séricos de TAFI en las mujeres con incremento de la edad, pero no en los hombres. Así como se ha reportado incremento en los niveles séricos relacionado con el uso de anticonceptivos orales.

El embarazo es un estado protrombótico e hipofibrinolítico. La actividad fibrinolítica total reflejado por la actividad de la lisis de la euglobulina está reducida; además existe aumento en el depósito de la fibrina por aumento de los dímeros D durante todo el embarazo. Tanto los niveles de plasminógeno como de fibrinógeno aumentan en el plasma un 50–60% hacia el tercer trimestre, acompañado del aumento del PAI-1 hasta tres veces más que sus valores fuera de la gestación. Mientras que el PAI-2 aumentó hasta 25 veces su valor al inicio del embarazo. Hay aumento moderado en los valores de uPA y tPA. En la primera hora posparto tanto las concentraciones de PAI-1 como PAI-2 disminuyen para retornar a los valores normales hacia el tercero a quinto día posparto^(19,20). En la preeclampsia, los cambios en la hemostasia son más evidentes. Hay aumento notorio del PAI-1, con depósito de fibrina en los capilares glomerulares y arterias espirales, con menor expresión del PAI-2 placentario, que correlaciona clínicamente con el retardo en el crecimiento intrauterino (Hajjar, 2003b).^{21,22}

Los antígenos de TAFI se encuentran disminuidos en estas pacientes comparados con mujeres embarazadas normales, se deben principalmente a una disminución en la síntesis y especialmente a la pérdida proteica por la proteinuria. Por lo que se especula que la disminución de los niveles de TAFI pueden prevenir serias complicaciones trombóticas en mujeres embarazadas.^{23,24,25}

Figura 8 Diferencias en TAFI en embarazos no complicados, mujeres con preeclampsia y aquellas con retardo en el crecimiento intrauterino.

Se ha investigado la relación de los niveles de dímeros D con niveles de TAFI, al medir las concentraciones de dímeros D y TAFI en mujeres durante el embarazo y al momento del nacimiento. Se confirmó el incremento gradual de dímeros D, así como el nivel de TAFI también incremento de forma moderada, pero no presentó una correlación inversa con los niveles de dímeros D observada. Por lo que se concluyó que el incremento de los dímeros D secundario a la respuesta incrementada fibrinolítica no era mediada por el TAFI.²⁶

Si bien los valores de TAFI se representan en porcentaje de antígenos del TAFI, siendo los valores normales de 40 a 250%, este valor es sólo en personas adultas, sin contar con cifras en recién nacidos. Solo se han determinado los niveles de TAFI en plasma de cordón umbilical, donde se han reportado cifras de 4.20 ug/mL (3.80-6.40) y que comparativamente con las cifras determinadas en la madre (10.5 ug/mL) son significativamente más bajas, aproximadamente en un 50%, esto determinado inmediatamente posterior al nacimiento.²⁶

CONCLUSIONES.

La evidencia actual sugieren la importancia del TAFI como una conexión entre la coagulación y la cascada fibrinolítica.

Sin embargo la información actual del TAFI es solo en adultos, prácticamente nula en recién nacidos. De hecho se conocen los valores normales en adultos y a nivel de cordón umbilical.

A nivel neonatal no se conocen los valores normales, el porcentaje de funcionalidad ni la relación con el resto de las proteínas de la coagulación en el neonato sano.

Dentro de las implicaciones a futuro es su uso como agente trombolítico, ya que se piensa que al usar inhibidor del TAFI de forma simultánea con un trombolítico , favorece usar una menor dosis de éste con la misma eficacia. Es así que en el neonato con alteraciones hemorrágicas, donde se deben usar dosis menores de fibrinolíticos, el inhibidor del TAFI podría ser una opción terapéutica.

Así como en algunas deficiencias de factores de coagulación (VIII y IX) hay reducción en la formación de trombina, lo cual provoca defecto de activación del TAFI y de forma secundaria alteraciones hemorrágicas por lo que su uso puede considerarse también en estas patologías.

Otro punto importante es que se especula que su acción no solo se limita a la inhibición de la fibrinólisis, sino que tenga relación con otros sistemas como bradicininas y el complemento, puntos que deberán investigarse.

Es por esto la importancia de conocer inicialmente las cifras normales en recién nacidos y posteriormente las variaciones con patologías maternas y del propio neonato, para poder establecer su posible aplicación en la evaluación del sistema fibrinolítico neonatal.

Figura 1
Representación global de la hemostasia.

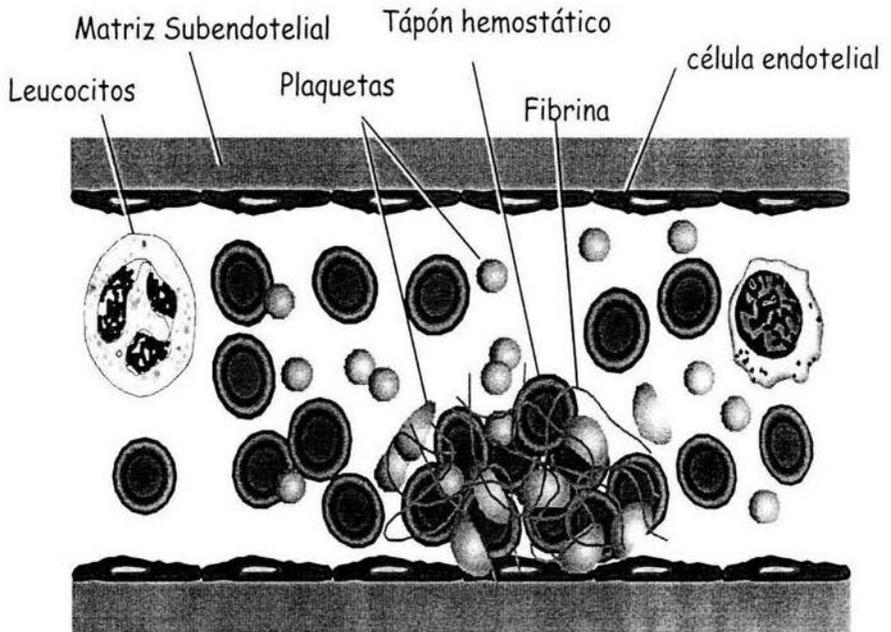


FIGURA 2
Fase de contacto.

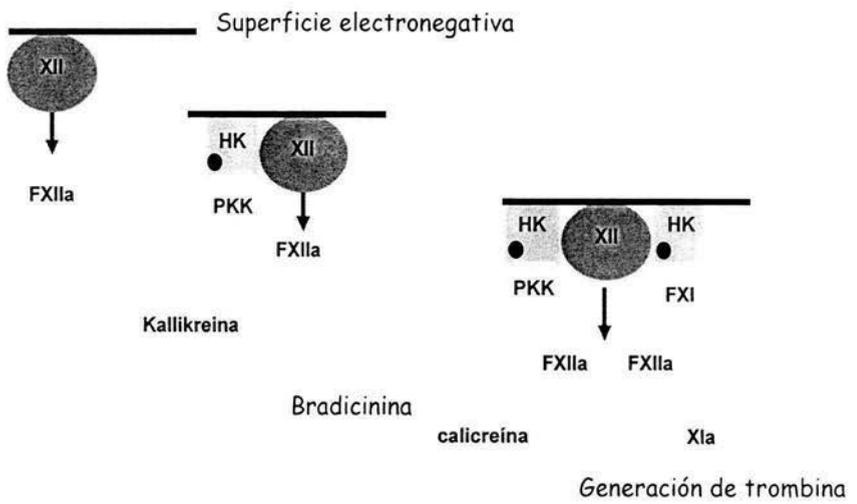
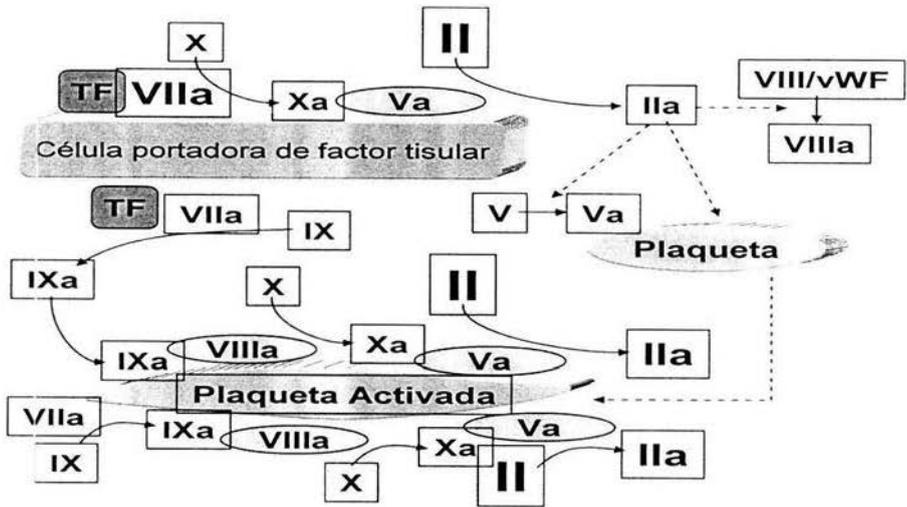


Figura 3
Activación vía FVII.



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Figura 4.

Interacción entre los mecanismos de la coagulación vía proteína C activada y fibrinólisis, vía TAFI.

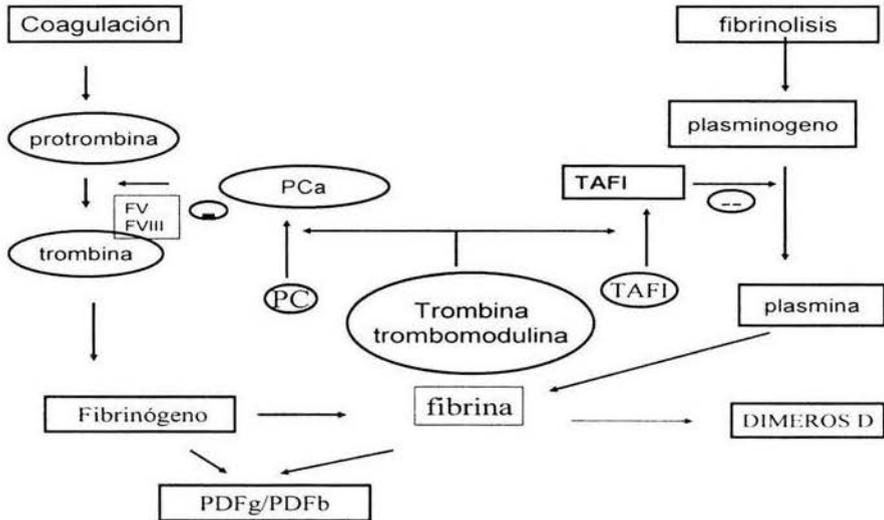


FIGURA 5
Mecanismos regulatorios de la fibrinolisis.

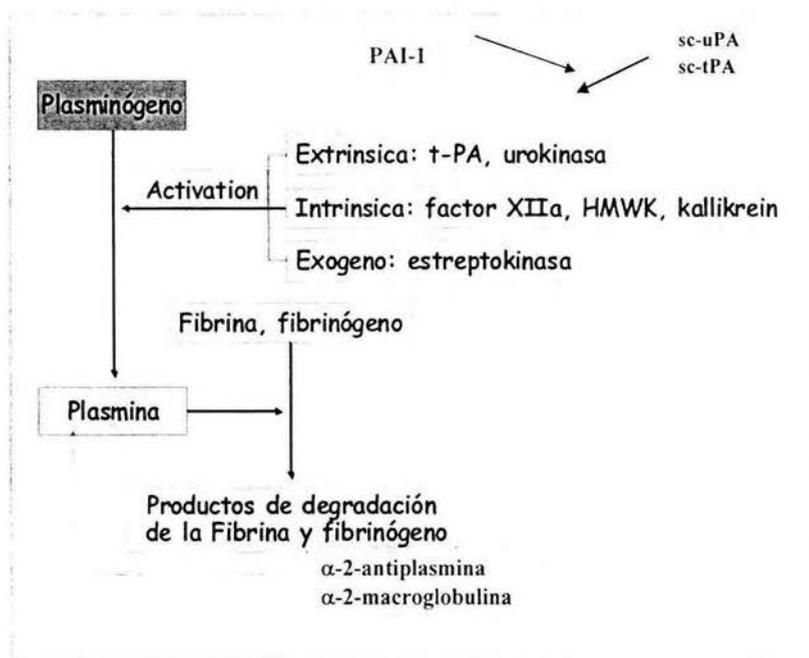


Figura 6.
Mecanismos regulatorios de la fibrinolisis.

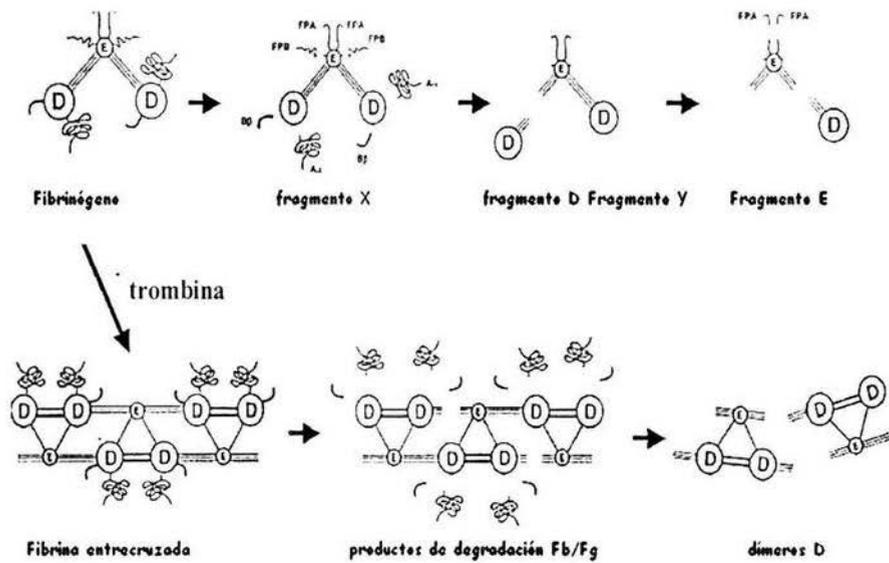


Figura 7.
Mecanismos regulatorios del TAFI

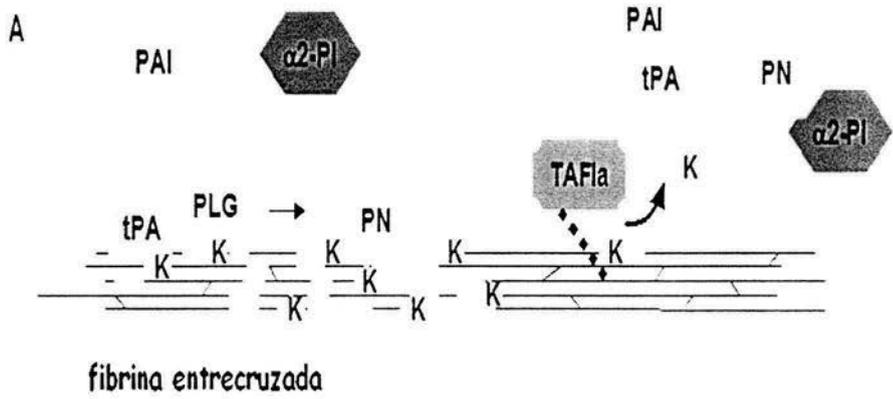
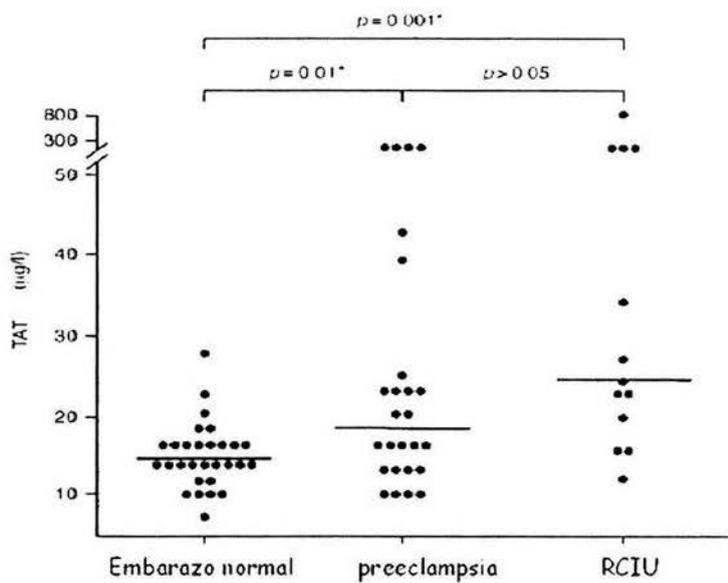


Figura 8

Diferencias en TAFI en embarazos no complicados, mujeres con preeclampsia y aquellas con retardo en el crecimiento intrauterino



BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Mautone A, Giordano P, Montagna O, Quercia M, Altomare M, De Mattia D. Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. *Acta paediatr* 1997; 86: 1100-4.
- 2.-Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to haemorrhagic disorders of newborns. *Sem Perinatol* 1997; 21: 70-85.
- 3.-Baptista GHA, Jirón TRE, Rosenfeld MF, Trueba GR. Efectos de la edad gestacional y peso al nacer sobre los inhibidores de la coagulación y sistema fibrinolítico neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004; 61 : 384-392
- 4.-Aronis S, Platokouki H, Photopoulos S, Adamtziki E, Xanthou M. Indications of coagulation and/or fibrinolytic system activation in healthy and sick very-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate*. 1998; 74: 337-44.
- 5.-Michael N,. Thrombin and Fibrinolysis. *Chest* 2003; 124: 33S-9S
- 6.-Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxipeptidase B, procarboxipeptidase R, procarboxipeptidase U) *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1566-74.
- 7.-Laszlo B., Nesheim M. TAFI or plasma Procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin- thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271 : 1603-8.
- 8.-Laszlo Bajar. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511-8.
- 9.-Chetaille P, Alessi C, Kouassi D, Morange E. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000; 83 : 902-5.
- 10.-Mosnier LO, Von Dem Borne PA, Meijers JC. Plasma TAFI levels Influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 829-35.

- 11.-Juhan-Vague, Renucci J.F., Grimas M, Morange M.P., Gouvernet J. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2156-61.
- 12.-Mario C, Bianca M, Branca M. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38: 230-7.
- 13.- Delougeri TG, Robertson DG, Smith CA and Sauer D. Moderate hypoxia suppresses exercise-induced procoagulant changes. *Br J of haematol* 2004; 125 : 369-72.
- 14.-Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003; 15: 101-12.
- 15.-Laurent O.,Paula Buijtenhuijs., Pauline F., Marx Joost and Bonno Baouma. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003; 101: 4844-6.
- 16.-Guimaraes A.H. Association between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor genotype and levels in plasma: comparison of different assays. *Haematology* 2003; 124: 659-65
- 17.- Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC , Tired L,et al. Identification of polymorphism in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97: 2057-61.
- 18.-Gils A, Alessi MC, Brouwers E, Peeters M, Marx P, Leurs J, B, et al.. Development of a genotype 325-specific pro CPU/TAFI ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1122-7.
- 19.- Uszynski W., Zekanowska E., Szymansky W. Concentration of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) in cord blood and maternal blood during labor. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1329-34

- 20.-Watabe T., Minakami H, Sakata Y, Matsubara S, Sato I, Suzuki M. Changes in activity of plasma Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004 ; 58: 19-21.
- 21.- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P and De Moerloose P. TAFI antigen and D dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J of Haematol* 2001; 115: 150-2.
- 22.-Antovic JP, Rafik Hamad R, Antovic A, Blomback M, Bremme K. Does thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thromb Haemost.* 2002; 88: 644-7.
23. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Berman S, Edwin S, Yoon BH, Romero R. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 11: 362-7.
- 24.- De Maat MP, Jansen MC, Hille ET, Voss HL. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes. *J Thromb and Haem* 2004; 2: 1588-93.
- 25.-Antovic J, Rafik Hamad R, Antovic A, Blomback M, Bremme K. Does thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia?
- 26.-Tay SP, Cheong SK, Boo NY. Circulating tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and D-dimer in umbilical cord blood of normal term neonates and adult plasma. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2003; 14: 125-9.
- 27.- Baptista-Gonzalez H, Gutierrez-Landeros F, Rosenfeld-Mann F, Trueba-Gomez R. Changes of coagulation inhibitors and fibrinolysis system in newborn infants with transitory neonatal cholestasis. *Ann Hepatol.* 2004; 3: 26-9.
28. Franzoi M, Simioni P, Luni S, Zerbini P, Girolami A, Zanardo V. Effect of delivery modalities on the physiologic inhibition system of coagulation of the neonate. *Thromb Res* 2002; 105: 15-8.