
Mecanismos trombogénicos en implantes vasculares artificiales

Francisco Gutiérrez Vallejo

Presidente de Honor de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Córdoba (España)

RESUMEN

Se analizan los agentes trombogénicos y sus mecanismos en los injertos vasculares, con los conceptos básicos de hemostasia, la trombogenicia en superficies artificiales, la estrategia terapéutica, terminando con unas consideraciones finales para evitar las complicaciones ocluyentes.

SUMMARY

Thrombogenic agents and Mechanisms of vascular grafts are analyzed, and suitable medication to avoid obliterating complications which could appear starting from atherome plaques of different locations, is suggested.

Hemostasia, conceptos básicos

La fluidez sanguínea está fisiológicamente garantizada por el equilibrio entre dos grandes sistemas opuestos: Coagulante/Descoagulante, que puede ser alterado en uno u otro sentido como respuesta a la lesión anatómica o funcional del endotelio vascular, a través de la activación de los factores enzimáticos de la coagulación sanguínea y/o estimulación de los elementos formes circulantes (plaquetas, leucocitos y eritrocitos).

Si el endotelio vascular solamente

representase una superficie tromborresistente de los vasos ya sería, por sí sólo, una destacada misión la asumida en nuestra economía. Hoy sabemos que, además, de ella, sus membranas, organelos, sistemas enzimáticos y sustancias neurohormonales, están en actividad permanente para el mantenimiento y control de una serie de funciones esenciales para la vida misma del organismo.

Las plaquetas juegan un papel importante en la conservación de la integridad de la vasculatura y en la reparación del daño endotelial.

Al lesionarse la íntima, las plaquetas circulantes rápidamente se adhieren al colágeno subendotelial. Los leucocitos refuerzan la interacción plaqueta/endotelio mediante la potenciación de la actividad plaquetar, representando la adhesión al endotelio. Su primera manifestación será máxima cuando entra en contacto con el colágeno subendotelial o superficies intravasculares artificiales. Estas interacciones, plaqueta/endotelio, plaqueta/leucocitos y leucocitos/endotelio, se encuentran en gran parte mediadas por productos del metabolismo del ácido araquidónico (AA), entre los que se incluyen las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La adhesión plaquetaria, la reacción de liberación, la agregación irreversible, la activación de la cascada enzimática de la coagulación sanguínea con formación de fibrina que consolida el tapón hemostático plaquetar inicial, constituyen los estadios sucesivos por el que la hemostasia fisiológica entra en escena para evitar la extravasación sanguínea en un vaso injuriado. Anormalidades en la interrelación de los elementos formes de la sangre y los vasos sanguíneos o sustitutos (prótesis), pueden provocar la formación de trombos con estenosis u ocluyencia total del lumen. La isquemia o necrosis de los tejidos tributarios será su consecuencia.

Si definimos como órgano aquellas estructuras de nuestra econo-

mía adaptadas para el cumplimiento de una o varias funciones específicas, podemos calificar como tal al endotelio sanguíneo y linfático que en forma de revestimiento unicelular se reparte por todo nuestro organismo. Fácilmente se comprende que la sustitución de este órgano endotelial por superficies artificiales sea altamente trombógena al romper el equilibrio hemocoagulativo en el sentido trombofílico a través de los mecanismos patogénicos que en este trabajo vamos a analizar, con la brevedad que la limitación de espacio nos condiciona.

Trombogénesis en superficies artificiales

La adhesividad y agregación de las plaquetas parecen ser las consecuencias invariables del contacto de la sangre circulante con superficies extrañas. La formación de una monocapa de proteínas en la superficie determina la adhesión de las plaquetas, siendo el requisito previo para que este evento se produzca. El factor XII sanguíneo de coagulación, el factor XI, el VIII y el fibrinógeno son absorbidos rápidamente por las citadas superficies, activando el sistema intrínseco de coagulación, disparándose la cascada enzimática coagulante que finalizará con la formación de una monocapa de fibrina que facilitará la adhesión plaquetaria y ésta, a su vez, con la liberación de sus proteínas intraplaquetarias, inducirá a la agregación de los trombocitos adheridos a la superficie artificial implantada. La ulterior formación de fibrina, que los agregados plaquetarios inducen, atrapando eritrocitos y leucocitos, viene a consolidar y perpetuar el fenómeno con la adhesión de nuevas plaquetas a la malla fibrinosa formada. Igualmente, la generación de trombina, que la puesta en marcha del sistema de coagulación intrínseca ori-

gina, favorece la activación y agregación de las plaquetas, lo que a su vez condicionará la formación de fibrina sobre la superficie implantada eternizándose el mecanismo trombógeno.

La fibrinoformación sobre estas superficies puede conducir a dos grandes efectos: a) arrastre de los acúmulos de fibrina-plaquetas por modificaciones en el gradiente circulatorio laminar, pudiendo ser embolizados a territorios distales y lejanos a la zona de implante, y b) las plaquetas adheridas a estas superficies, una vez activadas y degradadas, se reincorporan al torrente circulatorio con función reparadora y hemostásica muy deteriorada. Por otro lado, la activación del sistema enzimático de coagulación produce un consumo exagerado de factores coagulantes con detrimento del mecanismo hemostático, lo que unido al quebranto plaquetar puede originar en el receptor del implante un cuadro hemorrágico grave por consumo.

La absorción de leucocitos por estas superficies puede igualmente asociarse a la generación de trombos, siendo de modo similar dependiente de la previa formación de la monocapa de proteínas, tales como el fibrinógeno, la IgG y el factor XII. Una vez adherido el leucocito, puede ser embolizado al separarse de la superficie de fijación, como las plaquetas, por modificaciones de la tensión laminar circulatoria.

Los eritrocitos también se adhieren a estas proteínas de superficie, especialmente a la fibrina, existiendo la evidencia de que los hematíes pueden ser inductores de la agregación plaquetaria por sí solos o mediante la liberación de su contenido en adenosindifosfato (ADP).

La composición de la capa de proteínas absorbidas es importante en función de la adhesividad y ulterior agregación plaquetar, de-

pendiendo de su contenido en hidratos de carbono, de la presencia de ácidos grasos y de grupos con carga de superficie.

Son varios los procedimientos ideados para reducir la trombogenicidad de las superficies artificiales que deben permanecer y funcionar durante años en nuestro organismo. Se ha alterado la química del polímero por incorporación de una proporción fija de cargas negativas, habiendo fracasado por la rapidísima absorción de proteínas. Se han modificado las propiedades físicas de la superficie, recubriéndolas previamente con proteínas humanas. Finalmente, por fijación de agentes antitrombóticos. Así, sabemos que la heparina reduce la tendencia a la formación de trombos en circulaciones artificiales —dializador y columna de carbón— pudiendo ligarse a polímeros y ser estabilizada con glutaraldehído; sin olvidar que las heparinas comerciales actualmente a nuestra disposición son mezclas de moléculas con distinto peso y con efectos variables sobre la agregación plaquetaria, pudiendo incluso favorecerla. Es posible que la absorción de Antitrombina III en la superficie medie el efecto de la antitrombina. Existe evidencia de que la estreptoquinasa y la uroquinasa se inmovilizan sobre una superficie artificial, reteniendo su potencial fibrinolítico. La inmovilización de prostaciclina en forma de liberación lenta presenta ciertas ventajas teóricas.

Los factores críticos en los implantes vasculares artificiales, son: el diámetro, el material y la velocidad del flujo en el tubo. Muchos de los materiales empleados, dacron de malla fina, el politetrafluoroetileno microporoso y la arteria femoral humana tratada con glutaraldehído, tratan de cumplir los factores básicos mencionados. En general, se puede decir que la tromborresistencia de muchos de los nuevos

materiales depende del crecimiento de una capa de células endoteliales a partir de la ribera del implante con el endotelio sano, lo cual hace que el riesgo de trombosis disminuya cuanto más tiempo permanece la prótesis en la circulación.

Valoración de la trombofilia. Estrategia terapéutica

Si las superficies artificiales en contacto con la sangre circulante son altamente trombógenas por la activación permanente de los factores y componentes sanguíneos del sistema coagulativo, necesariamente un estado trombofílico evidente será su consecuencia y, a su vez, el alto riesgo obliterativo que estos pacientes soportan. Su diagnóstico y análisis son los pasos previos para una correcta terapéutica que trate de estabilizar los componentes sanguíneos coagulantes activados. Igualmente, su conocimiento nos puede indicar el programa preventivo que puede ser más eficaz para iniciarlo antes y durante el acto operatorio (Tabla 1).

Las pruebas plaquetarias están habitualmente alteradas en los pacientes con implantes arteriales, presentando una supervivencia acortada, un recuento disminuido y unas tasas plasmáticas elevadas de factor plaquetario 4 y betatromboglobulina. Estas pruebas pueden normalizarse con los fármacos antiplaquetarios —aspirina, triflusal, ticlopidina y dipiridamol— a dosis suficiente y durante el tiempo preciso, siendo necesario en algunos casos la asociación de ellos para poder estabilizar un perfil plaquetario profundamente alterado. Cuando la trombofilia está dominada por la activación de los factores plasmáticos de coagulación, los anticoagulantes orales y la heparina serán los fármacos básicos para su tratamiento. En no pocos casos la trombofilia detectada es de tipo mixto y la asociación de anticoagulantes con drogas antiplaquetarias —cumarínicos y aspirina— sería la terapéutica de elección. Por desgracia, el alto riesgo de hemorragias gastrointestinales y cerebrales desaconsejan formalmente es-

ta asociación. Los cumarínicos con dipiridamol y la heparina con aspirina o triflusal, pueden reforzar la eficacia preventiva trombótica con normalización de los parámetros alterados. En mi opinión, sería conveniente el estudio bajo control de la asociación de cumarínicos con bajas dosis de triflusal, debido a la muy atenuada acción hemorrágica que hemos podido detectar con este fármaco, comprobando que dosis de 600 mg diarias estabilizan las plaquetas circulantes en pacientes con aterosclerosis complicada y elevadas tasas plasmáticas del factor plaquetario 4 (FP₄) determinada por radio-inmunoanálisis, y cómo, al mes de tratamiento con este preparado, en todos los casos se normalizaba el referido parámetro sin prolongación de los tiempos de sangría en ninguno de ellos. Creemos, igualmente, que la modificación de la dieta de estos pacientes puede contribuir de manera importante a conseguir la estabilidad plaquetaria alterada de modo sistemático en ellos, debido en gran parte a los productos originados en el metabolismo del ácido araquidónico (AA) plaquetar, concretamente al tromboxano A₂ (TXA₂) altamente agregante y vasoconstrictor. Si en la dieta, fuente de suministro de ácidos grasos a la membrana plaquetaria, sustituimos la mayor parte del AA, de las grasas animales, por el ácido eicosapentaenoico (EPA) de las grasas de pescados, la activación plaquetar inducida por la superficie artificial metabolizará el EPA a TXA₃, con notable incapacidad agregante y vasoconstrictora. Pueden ser suficientes tres platos semanales de 200 gr de pescados grasos (sardinas, boquerones, caballas, jureles, bonito, anchoas, etc.) para enriquecer la membrana plaquetaria en

Tabla 1

Pruebas para valorar la trombogenicidad de las superficies artificiales y el estado trombofílico del paciente

Pruebas plaquetarias	Pruebas de coagulación sanguínea
Recuento.	Tiempo de tromboplastina parcial.
Liberación de sus proteínas: Betaglobulina y Factor plaquetario 4.	Fibrinógeno y productos de degradación.
Tromboxano B ₂ .	Análisis de los factores XII, XI y V.
Supervivencia plaquetaria.	Fibrinopéptidos A.
Adhesividad.	Intercambio del fibrinógeno radiomarcado.
Agregametría con ADP, colágeno y/o adrenalina.	Tinción inmunofluorescente para el fibrinógeno.
Plaquetas marcadas con 111 In.	

EPA que actuará de manera competitiva sobre el AA existente e inducirá el metabolismo prostaglandínico de la vía 3 o esquizimal, no aterógeno ni trombogénico.

En las unidades de vigilancia intensiva, tanto médicas como quirúrgicas, la inmensa mayoría de los pacientes ingresados han necesitado la inserción transitoria en su circulación de alguna forma de superficie artificial con discretos efectos secundarios. En aquellos enfermos en los que la prótesis se implanta para largos períodos de tiempo, los problemas de tromboformación pueden ser reducidos sustancialmente gracias a mejores recubrimientos poliméricos, al uso de agentes antitrombóticos más eficaces y posiblemente a una dieta rica en pescados grasos.

Consideración final

Con el implante de una prótesis artificial vascular conseguimos resolver un problema hemodinámico concreto y localizado de un proceso generalizado llamado aterosclerosis, creando a su vez en estos enfermos un peligroso perfil hemocoagulativo trombofílico con alto riesgo de accidentes obliterativos agudos sobre placas de ateroma ubicadas en sectores vasculares alejados de la zona de implante —coronarias, troncos supraaórticos, mesentéricas, renales, etc.—. Este nuevo estado, de manifiesta actividad coagulante sanguínea, requiere su adecuado control y análisis de sus características, para la correcta elección y dosificación de fármacos inhibidores de la hemostasia, de tal manera que tratemos

de retornar el equilibrio hemocoagulativo perdido sin provocar un riesgo hemorrágico.

BIBLIOGRAFIA

- BAGNALL, R. D.: Adsorption of plasma proteins on hydrophobic surface, II. Fibrinogen and fibrinogen-containing protein mixture. «Biomedical Materials Research», 12: 203-217, 1978.
- BERGER, S. y al.: Thromboembolic complications of prosthetic devices. «Progress in Haemostasis and Thrombosis», 2: 273-309, 1974.
- BICK, R. L. y al.: Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass. «Thrombosis Research», 8: 285-302, 1976.
- BRASH, J. L. y al.: Adsorption of plasma proteins in solution to unchanged, hydrophobic surface. «Biomedical Materials Research», 3: 175-189, 1969.
- BRYANT, R. E. y al.: Studies on human leucocyte motility. Effects of alterations on pH electrolyte concentration and phagocytosis on leucocyte migrations, adhesions and aggregation. «Journal of Experimental Medicine», 124: 483-499, 1966.
- CAMPBELL, C. D. y al.: «Expanded microporous polytetrafluoroethylene as a vascular conduit In Vascular Grafts». (Ed.) Sawyer, P. N. & Kaplitt, M. J., pp. 335-349, NY, 1978.
- CHAWLA, A. S. y al.: Non-thrombogenic surface by radiation grating of heparin. Preparation, in-vitro and in-vivo studies. «Biomaterials, Medical Devices and Artificial Organs», 2: 157-159, 1974.
- CHUANG, H. y al.: Interactions of thrombin and antithrombin III with artificial surfaces. «Thrombosis Research», 14: 273-282, 1979.
- DAVIER, G. C. y al.: Plasma TXB₂ and fibrinopeptide A in patients with thrombosis and during contact of blood with artificial surfaces. «Thrombosis and Haemostasis», 42: 72, 1979.
- FORBES, C. D.: Thrombus formation and artificial surfaces. «British Medical Bulletin», 34: 201-207, 1978.
- GRODE, G. A. y al.: Surface immobilized prostaglandin as a platelet protective agent. «Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs», 20-A: 38-41, 1974.
- KUSSEROW, B. K. y al.: The surface bond, covalently crosslinked urokinase synthetic surface. In vitro and chronic in vivo studies. «Transactions of American Society of Artificial Internal Organs», 19: 8-12, 1973.
- LINDSAY, R. M. y al.: A method for the measurement of platelet adhesiveness by use of dialysis membranes in a test cell. «British Journal of Haematology», 24: 377-389, 1973.
- MASON, R. G. y al.: The adhesion of platelets to subendothelium, collagen and artificial surfaces. «Seminars in Thrombosis and Hemostasis», 3: 98-116, 1976.
- McREA, J. C. y al.: Characterization of controlled release of prostaglandins from polymer matrices for thrombus prevention. «Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs», 24: 746-752, 1978.
- RIEGER, H.: Dependency of platelet aggregation in vitro on different shear rates. «Thrombosis and Haemostasis», 44: 166, 1980.
- SALZMAN, E. W.: Surface effects in hemostasis and thrombosis. In «The Chemistry of Biosurfaces». Volumen 2 (Ed.) Hair, p. 489, NY, 1972.
- SAUVAGE, L. R. y al.: Prosthetic arteries and valves: thrombogenicity, healing and desing. «Coagulation», p. 189, 1973.
- TURNEY, J. y al.: Regular hemodialysis therapy induces a prothrombotic state. «Thrombosis and Haemostasis», 42: 67, 1979.
- VROMAN, L. y al.: Interactions among human blood proteins et interfaces. «Federation Proceedings», 30: 1944-1964, 1971.
- WHICHER, S. J. y al.: Platelet-foreign surface interactions: release of granule constituents from adherent platelets. «Journal of Biomedical Materials Research», 12: 181-201, 1978.