

## **Alteraciones de la hemostasia en el síndrome drepanocítico.**

*Diego Higuera<sup>1,2</sup>, Martha Bravo<sup>2</sup> y Belsy Guerrero<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiopatología, Sección Coagulación, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

<sup>2</sup>Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** síndrome drepanocítico, hemostasia, complicaciones tromboticas.

**Resumen.** El síndrome drepanocítico (SD) comprende un grupo de anemias hemolíticas hereditarias de tipo multisistémico asociadas a la hemoglobina S. Los pacientes que padecen este síndrome tienen un mayor riesgo, en comparación con individuos sanos, de presentar accidentes cerebrovasculares, hipertensión pulmonar, necrosis avascular de articulaciones, síndrome torácico agudo y complicaciones durante el embarazo, asociados a un estado de hipercoagulabilidad inducido por alteraciones en los diferentes componentes de la hemostasia, que incluyen la activación del endotelio y de los sistemas plaquetario, de la coagulación y de la fibrinólisis. Esta revisión resume las alteraciones en la hemostasia reportadas en los pacientes con SD, en los cuales se ha demostrado: mayor interacción de células endoteliales con leucocitos, hematíes y plaquetas; aumento de la expresión de proteínas de adhesión, como el factor von Willebrand y sus multímeros de alto peso molecular; aumento de la adhesión y la agregación plaquetaria y de la expresión de proteínas en sus membranas. En el sistema de coagulación se ha detectado aumento en la expresión del factor tisular (FT) en micropartículas derivadas de diferentes células, aumento de marcadores de activación de este sistema, entre estos los fragmentos 1.2 de la protrombina y los complejos trombina-antitrombina y una disminución de las proteínas C y S que actúan como anti-coagulantes. Adicionalmente, se han encontrado aumentados los marcadores de activación del sistema fibrinolítico como los dímeros D y los complejos plasmina/anti-plasmina. Todas estas manifestaciones favorecen la aparición de complicaciones tromboticas, implicadas en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda implementar en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, la determinación de variables del sistema hemostático, con el fin de identificar alteraciones en etapas tempranas y aplicar terapias que puedan prevenir complicaciones tromboticas.

**Hemostasis alterations in sickle cell syndrome.***Invest Clin 2014; 55(2): 173 - 184***Keywords:** sickle cell syndrome, hemostasis, thrombotic complications.

**Abstract.** Sickle cell syndrome (SCS) includes a group of congenital hemolytic anemias associated to the presence of hemoglobin S, which is characterized by acute pain episodes and progressive damage of different organs. Some patients with sickle cell syndrome have shown, when compared with healthy individuals, an increased risk of presenting stroke, pulmonary hypertension, avascular necrosis of joints, acute chest syndrome and pregnancy complications, associated to a hypercoagulable state induced by alterations in different components of hemostasis, such as changes that include activation of the endothelium, platelet activity, coagulation and fibrinolytic systems. This paper compiles hemostasis disorders, associated with thrombotic manifestations, reported until now in sickle cell syndrome. These patients have an increase in activation markers of the coagulation system, such as prothrombin fragment 1.2, thrombin-antithrombin complex, etc., depletion of natural anticoagulant proteins, abnormal activation of the fibrinolytic system and increased tissue factor expression. Similarly, abnormal expression of glycoproteins and increased adhesion and platelet aggregation have been reported. All these alterations produce a hypercoagulable state, which induces, among other things, the appearance of thrombotic complications. In view of the importance of controlling the different complications that can occur in patients with sickle cell syndrome, we recommend the implementation, in diagnosis and monitoring studies, of the evaluation of the different components of the hemostatic system, identifying alterations at an early stage and applying effective treatments to prevent thrombotic complications.

*Recibido: 27-10-2014. Aceptado: 30-01-2014*

**INTRODUCCIÓN**

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías y cada año nacen más de 300.000 niños con hemoglobinopatías graves (1). El síndrome drepanocítico (SD) es una de las alteraciones hereditarias más frecuentes en el mundo, incluyendo Venezuela (2-4). El SD comprende un grupo de anemias hemolíticas congénitas de tipo multi-sistémico asociadas a la hemoglobina S (HbS), caracteriza-

das por episodios de dolor agudo y daño progresivo de diferentes órganos. La HbS se origina por una mutación en el codón 6 del gen  $\beta$ -globina, que se traduce en un cambio de ácido glutámico por valina, un aminoácido que se encuentra en la superficie de la molécula, lo que induce cambios en la carga neta, solubilidad y capacidad de transporte de gases de la hemoglobina. Al disminuir la presión parcial de oxígeno se produce cristalización y polimerización de la hemoglobina, lo que causa deformación y daños irreversibles en la membrana de los hematíes, volviéndolos falciformes y rígidos,

lo que impide su paso por los pequeños capilares y origina episodios vaso-oclusivos y daño orgánico crónico (5-7).

### FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DREPANOCÍTICO

Los hematíes falciformes tienen un transporte desacoplado de cationes, principalmente de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{K}^+$ , producto de daños en la membrana, caracterizados por interrupción de la bicapa lipídica, liberación de lípidos encapsulados en forma de micropartículas, traslocación de aminofosfolípidos y exposición de fosfolípidos como fosfatidilserina y glicoesfingolípidos, que facilitan la adhesión del hematíe al endotelio y el daño al citoesqueleto. Estas alteraciones pueden iniciar la vaso-oclusión isquémica y la anemia hemolítica, responsables de la aparición de las manifestaciones clínicas del SD (2, 8, 9).

La vaso-oclusión falciforme ocurre por interrupción del flujo sanguíneo hacia los tejidos, principalmente en la microcirculación de diferentes órganos (8). En este proceso participan leucocitos, plaquetas, células endoteliales, elementos del subendotelio y componentes del plasma (2, 10, 11). En el síndrome drepanocítico se presenta con frecuencia crisis dolorosas, caracterizadas por dolor agudo en huesos, tórax, abdomen, sistema nervioso central, pene y articulaciones, entre otros, causadas principalmente por vaso-oclusión de pequeños vasos en los diferentes órganos. También pueden aparecer otros tipos de crisis como hemolíticas o aplásicas por retención esplénica, así como cuadros infecciosos (2).

La anemia hemolítica es caracterizada por disminución de hemoglobina y contaje de glóbulos rojos; se relaciona con la hemólisis intra y extra-vascular de los hematíes falciformes, los cuales son reconocidos y eliminados de la circulación por el Sistema Retículo Endotelial, principalmente del

bazo y del hígado (9, 10). La tasa de hemólisis, influye en la aparición de las complicaciones asociadas a la vasculopatía, el dolor agudo y el síndrome torácico agudo (2, 8, 12, 13). La hemólisis intravascular y la hemoglobina libre, que no puede ser retirada por las proteínas transportadoras, que se han saturado (principalmente la haptoglobina), alteran la biodisponibilidad y el metabolismo del óxido nítrico (ON), aumentan el estrés oxidativo y favorecen el daño vascular (2, 9, 14-16). La alteración de la biodisponibilidad de ON disminuye la vasodilatación de los vasos sanguíneos y contribuye al daño de la membrana del glóbulo rojo, con exposición de fosfolípidos aniónicos, con la subsecuente activación plaquetaria y del sistema de la coagulación, lo que puede iniciar eventos trombóticos (8, 13, 17).

La trombosis es un aspecto importante que debe ser evaluado dentro de la fisiopatología y clínica del SD. En los pacientes con este síndrome se ha demostrado un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV), hipertensión pulmonar, necrosis avascular de articulaciones, síndrome torácico agudo y complicaciones en el embarazo, asociados a alteraciones de los diferentes componentes de la hemostasia (sistemas vascular, plaquetario, de la coagulación y de la fibrinólisis), lo que puede inducir a un estado de hipercoagulabilidad (18-21). Las manifestaciones trombóticas en los pacientes con SD se presentan con frecuencia y pueden causar daño multifuncional, lo que ha impulsado realizar esta revisión.

### ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN SÍNDROME DREPANOCÍTICO

#### Sistema vascular

Entre los componentes de la hemostasia está el sistema vascular, conformado por las células endoteliales que separan los componentes de la sangre del subendotelio

y las diferentes capas que conforman los vasos sanguíneos, donde se encuentran proteínas adhesivas, receptores y células como los fibroblastos, elementos que cumplen determinadas funciones en la hemostasia. El endotelio es un órgano metabólicamente activo que sintetiza, expresa y libera componentes que aseguran el equilibrio de la hemostasia, en condiciones normales es antiadherente, anticoagulante y antifibrinolítico; una vez activado o en casos de una disfunción endotelial, pasa a ser adherente, procoagulante y profibrinolítico (22).

El síndrome drepanocítico es una enfermedad asociada, entre otros, a una disfunción endotelial, caracterizada por un aumento en la expresión de moléculas de adhesión, cambios en el metabolismo del ON con disminución de su biodisponibilidad, un mayor estrés oxidativo y la aparición de un proceso inflamatorio crónico.

En SD se ha observado una mayor expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, eritrocitos y linfocitos, tales como la molécula de adhesión intracelu-

lar 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), así como la P-selectina y la E-selectina, moléculas que interactúan con sus respectivos receptores en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, lo que induce su adhesión al endotelio (23). También se ha reportado aumento de los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias IL-1, IL-3, IL6 e IL-8 que producen una serie de cambios en el microambiente que favorecen el daño endotelial y las trombosis en la micro-vasculatura y en consecuencia la obstrucción de arteriolas, vénulas y capilares (17, 24, 25) (Tabla I).

Estudios recientes en pacientes con SD han vinculado a la proteína TNSF14 (CD258; LIGHT), perteneciente a la superfamilia de citoquinas del factor de Necrosis Tumoral (TNF), como un factor pro-trombótico y pro-inflamatorio (26). En estos pacientes se ha reportado un aumento plasmático de TNSF14, lo que induce a trombosis debido a la activación de células endoteliales, leucocitos y plaquetas. En células endoteliales la TNSF14 induce una respuesta

**TABLA I**  
ALTERACIONES DEL SISTEMA VASCULAR E INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DREPANOCÍTICO

Componente	Pacientes SD	Relación con función hemostática	Referencias
ICAM-1	Aumentada	Aumento de adhesión de GR y GB al endotelio	(17,23,28).
VCAM-1	Aumentada	Media la adhesión de leucocitos al endotelio	(17,23,28).
E-selectina	Aumentada	Adhesión de GR, GB y PLT al endotelio	(17,23,2).
IL-1	Aumentada	Mediador Pro-Inflamatorio	(2, 24,36)
IL-3	Aumentada	Estimula eritropoyesis	(2, 24,36)
IL-6	Aumentada	Mediador Pro-Inflamatorio	(2, 24,36)
IL-8	Aumentada	Quimiotaxis	(2, 24,36)
ON	Disminuido	↓ Vasodilatación	(8, 13)
ERO	Aumentadas	↑ Estrés oxidativo ↓ Biodisponibilidad de NO	(8, 28, 29)
Hb Libre	Aumentada	↓ Biodisponibilidad de NO ↓ Degradación de FvW	(8, 9, 28, 29)
TNSF14 (CD258; LIGHT)	Aumentada	Factor pro-trombótico y pro-inflamatorio	(25, 26)

inflamatoria por regulación positiva de la producción de IL-8, VCAM-1 e ICAM-1, lo que favorece la disfunción endotelial, la vasooclusión y las trombosis (26, 27).

Las alteraciones vasculares del SD también están asociadas a cambios en el metabolismo del ON, caracterizados por inhibición en su síntesis e inactivación y disminución de su biodisponibilidad. El ON es producido por el endotelio vascular y actúa sobre el músculo liso, como un potente vasodilatador, además inhibe la activación y la agregación plaquetaria, el sistema de coagulación y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, disminuye la proliferación del músculo liso, regula los procesos inflamatorios y limita el daño producido por el ciclo isquemia-reperusión (8, 13, 17).

En el SD se han descrito diversos mecanismos que pueden alterar el metabolismo del ON y su biodisponibilidad (Tabla I). Entre estos un mayor estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que reaccionan con el ON para formar peroxinitritos. La gran cantidad de hemoglobina libre producto de la hemólisis intravascular puede reaccionar con el ON para producir nitrato, metahemoglobina y Fe-nitrosil hemoglobina, lo que disminuye el ON disponible (8, 28-30). Otros estudios han propuesto que a nivel del endotelio puede ocurrir alteración e inhibición de la señalización del ON, a través de la guanilato ciclasa, lo que contribuye a una disfunción endotelial y resistencia al ON (13, 31). Como se indicó anteriormente, la disminución de la biodisponibilidad de ON induce inhibición de la vasodilatación y aparición de eventos trombóticos por activación plaquetaria y del sistema de la coagulación (8, 13, 17).

### Sistema plaquetario

Las plaquetas, ante una lesión vascular se adhieren a proteínas subendoteliales

como el colágeno y el Factor von Willebrand (FvW), lo que induce su activación, liberación del contenido granular y posterior agregación, con formación del tapón hemostático primario que evita en primera instancia la pérdida de sangre. Por otra parte, los fosfolípidos de las membranas plaquetarias proporcionan una superficie para el ensamblaje de complejos enzimáticos durante la activación de la coagulación, necesarios para la generación de cantidades de trombina que aseguren la formación de un coágulo de fibrina estable (22). En el SD se ha observado aumento del número de plaquetas jóvenes metabólicamente activas (megatrombocitos) y mayor sobrevivencia, así como agregación plaquetaria, probablemente por aumento de megatrombocitos en sangre periférica y de diferentes agonistas como trombina, adenosina difosfato (ADP) y epinefrina (18, 32).

La exposición del subendotelio por el daño vascular induce adhesión, activación y agregación plaquetaria, con formación de un tapón plaquetario y de complejos enzimáticos que participan en la coagulación. En el SD, en diferentes etapas y estadios de la enfermedad, se ha demostrado un estado de hipercoagulabilidad asociado a la activación plaquetaria. Los marcadores de activación plaquetaria se correlacionan con la tasa de hemólisis y se observan mayormente alterados cuando los pacientes están en crisis dolorosa, en comparación con el estado estable de la enfermedad (33-35). Se ha reportado aumento en la expresión y la liberación de marcadores plaquetarios que participan en la adhesión celular, la inflamación y la activación de la coagulación, entre estos la P-selectina (CD62P), CD63, CD40L, la glicoproteína GPIIb/IIIa, la anexina V, el factor plaquetario 4, la  $\beta$ -tromboglobulina y los metabolitos de prostaglandinas como el tromboxano A<sub>2</sub>, leucotrienos y prostaglandina E<sub>2</sub> (33-37) (Tabla II), especialmente cuando los pacientes están en crisis.

**TABLA II**  
**MARCADORES DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DREPANOCÍTICO**

Marcador	Pacientes con SD	Relación con función hemostática	Referencias
Agregación plaquetaria	Aumentada	Formación de Tapón Plaquetario	(18, 31, 34)
Supervivencia plaquetaria	Inconsistente	Aumento de la actividad plaquetaria	(18, 31)
Beta tromboglobulina	Aumentada	Aumento de la agregación plaquetaria	(31, 37, 43)
Expresión CD62P (P-selectina)	Aumentada	Aumenta la interacción de plaquetas con leucocitos	(18, 28, 38).
Expresión CD63	Aumentada	Marcador de Activación plaquetaria	(31, 32)
Factor plaquetario 3 plasmático	Aumentado	Promueve activación Del sistema de coagulación	( 33)
Expresión de CD40 ligando	Aumentado	Aumenta la liberación de moléculas de adhesión, ROS e ILs	(18, 35, 38)
CD40 ligando plasmático	Aumentado	Aumenta la liberación de moléculas de adhesión, ROS e ILs	(18, 35, 37, 38)
Anexina V unida a membrana	Aumentada	Inhibidor de la activación de la coagulación	(18, 38)
Nivel de Glutación plaquetario	Disminuido	Antioxidante	(16, 27)
FvW	Aumentado	Adhesión Plaquetaria	(23, 37, 41)
ULFvW	Aumentados	Adhesión Plaquetaria más eficiente	(23, 37, 41)

Las plaquetas de pacientes con SD poseen una mayor capacidad de adhesión al fibrinógeno (ligando de la glicoproteína GPIIb/IIIa) y una mayor interacción con monocitos mediada probablemente por la P-selectina (18, 29, 32, 38, 39). Recientemente se ha reportado mayor expresión de la TNSF14 y su receptor en la superficie plaquetaria, lo que induce en el SD a una exacerbada adhesión plaquetaria, actividad pro-coagulante y estado pro-inflamatorio (25). Además, las plaquetas durante el proceso de activación liberan proteínas que participan en la coagulación como fibrinógeno, factores V, XI y XIII, así como inhibidores de esta sistema, de allí que la activación crónica de las plaquetas juega un papel importante en el estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes (18, 22).

Otra de las alteraciones de la hemostasia asociadas con SD, está relacionada con el FvW, una glicoproteína multimérica de alto peso molecular que participa en la adhesión plaquetaria y funciona como proteína transportadora del factor VIII de la coagulación. Las células endoteliales activadas liberan gran cantidad de FvW y de moléculas de FvW ultra largas (ULFvW), capaces de unir espontáneamente plaquetas, eritrocitos y drepanocitos. En condiciones normales, el ULFvW es escindido por la metaloproteasa ADAMTS13 en pequeños multímeros, los cuales presentan menor capacidad de adhesión y por ende menor riesgo a inducir complicaciones trombóticas (23, 38, 40).

Chen y col. reportaron en pacientes con SD elevados niveles de FvW y ULFvW circulante, con mayor capacidad para unir



plaquetas, además encontraron una correlación entre el FvW y algunas variables clínicas como: mayor hemólisis, menores valores de hemoglobina/hematocrito (Hb/Hct), elevado volumen corpuscular medio (VCM), hiperbilirrubinemia, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y mayor cantidad de leucocitos, plaquetas y reticulocitos. En relación a este fenómeno, se han observado alteraciones en la degradación del FvW, que probablemente no están relacionadas con una disminución de la actividad de la enzima ADAMTS13 sino con la resistencia del FvW a la proteólisis, causada por la oxidación del residuo de Metionina-1606, el cual se ubica en el sitio de escisión de la enzima. Por otra parte, algunos estudios *in vitro* han demostrado que la Hb libre se une al FvW, específicamente en los sitios donde ADAMTS13 produce la escisión, hallazgo que sugiere que en pacientes con altas tasas de hemólisis este mecanismo evita la degradación de FvW, lo que favorece una mayor adhesión y activación plaquetaria, así como la activación del sistema de coagulación (9, 41, 42).

### Sistema de coagulación

En la activación del sistema de la coagulación la protrombina es activada por el complejo protrombinasa (FXa/FVa, FII, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos), generando trombina y el fragmento 1.2, el cual es utilizado como un marcador de activación del sistema de coagulación. Una vez generada la trombina (T), parte de esta enzima se une a su principal inhibidor, la Antitrombina III (AT), formando el complejo T/AT que también se utiliza como un marcador de activación del sistema (22).

Simultáneamente a la activación del sistema de la coagulación, se activa el sistema fibrinolítico, con la generación de plasmina, enzima que degrada la fibrina entrecruzada por el factor XIII en fragmentos de diferentes tamaños, entre estos el Díme-

ro-D, otro marcador de activación de la coagulación y de la fibrinólisis (22), que puede ser usado para diagnosticar procesos trombóticos.

La activación de la coagulación se ha correlacionado con la aparición de células falciformes y de fosfolípidos aniónicos en la superficie externa, como fosfatidil serina, lo que induce a la activación de las plaquetas y del sistema de la coagulación (43, 18). En el SD, las alteraciones a nivel del sistema de la coagulación están estrechamente relacionadas con un estado de hiperecoagulabilidad. En pacientes con SD se ha evidenciado aumento en la concentración del fragmento 1.2 de la protrombina, del Dímero-D y de los complejos T/AT (18, 38, 44-47). En estado estable de la enfermedad, sin crisis dolorosas, se ha reportado disminución de la actividad y la concentración de proteínas anticoagulantes, entre éstas la Proteína S (PS) y la Proteína C (PC), lo que se acentúa en los episodios de crisis (48, 49) (Tabla III). Adicionalmente se ha demostrado una generación de trombina aumentada, una prueba que está estrechamente relacionada con la aparición de eventos trombóticos (50, 51).

También se ha observado expresión anormal del Factor Tisular (FT) en células endoteliales activadas, así como en monocitos circulantes. Esta proteína *in vivo* esta relacionada con la iniciación de la activación del sistema de la coagulación, al formar un complejo con el factor VIIa que circula en el plasma, el cual activa a los factores X y IX para la subsiguiente generación de trombina. La expresión de FT se acentúa durante los episodios de crisis dolorosas y se correlaciona con complicaciones trombóticas (Tabla III) (18, 47, 52-56). En pacientes con crisis dolorosas se ha reportado aumento de vesículas derivadas de la membrana de plaquetas, hematíes, monocitos y células endoteliales, denominadas micropartículas (MP) que expresan FT (MP-FT) (24,

**TABLA III**  
ALTERACIONES DE VARIABLES DE LA COAGULACIÓN Y FIBRINÓLISIS EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DREPANOCÍTICO

Marcador	Pacientes con SD	Relación con función hemostática	Referencias
Fragmento 1.2 de protrombina	Aumentado	Marcador de activación de la coagulación	(18, 37, 44)
Dímeros D	Aumentados	Marcador de actividad fibrinolítica	(17, 21, 44, 56)
Complejos trombina-antitrombina	Aumentados	Marcador de activación de la coagulación	(18, 37, 47)
Factor Tisular (FT) en células endoteliales y monocitos circulantes	Aumentado	Factor iniciador de la coagulación	(18, 47, 53, 56)
Micropartículas (MP) que expresan FT (MP-FT)	Aumentadas	Factor iniciador de la coagulación	(57, 58, 59)
Proteína C	Disminuida	Anticoagulante	(48, 49)
Proteína S	Disminuida	Anticoagulante	(48, 49)
Complejos plasmina-antiplasmina	Aumentados	Marcador de activación de la fibrinólisis	(18, 21, 37, 46)

57, 58). Se ha demostrado que la expresión de FT en células endoteliales está regulada por la óxido nítrico sintasa, enzima encargada de la síntesis de ON. En células mononucleares, la vía de señalización del factor de transcripción NF $\kappa$ B también está involucrada en la expresión de FT (47). En modelos animales han reportado asociación entre los ciclos de hipoxia/reoxigenación y la hemoglobina libre con el aumento en la expresión de FT (47, 53, 59, 60).

Actualmente se han desarrollado pruebas de laboratorio que evalúan la activación de la coagulación, entre éstas la generación de trombina (GT) y la determinación de FT a nivel de micropartículas, las cuales pueden complementar otras determinaciones que evalúan la hemostasia como la agregación plaquetaria, las pruebas básicas de coagulación (Tiempo de Protrombina-PT, Tiempo de Tromboplastina Parcial activado-PTTa y Tiempo de Trombina-TT), así como la determinación de los valores de fibrinógeno y del Dímero D. Algunas de estas

pruebas deberían ser incluidas dentro de la evaluación y seguimiento de los pacientes con SD, para prevenir complicaciones trombóticas con el empleo de terapias anticoagulantes y/o antiagregantes, en simultáneo con los tratamientos de rutina.

#### Sistema fibrinolítico

Es el componente de la hemostasia menos evaluado en pacientes con SD. Durante la activación de este sistema, por acción de los activadores del plasminógeno se genera plasmina (Pl), enzima encargada de disolver los coágulos de fibrina una vez cumplida su función hemostática y generar productos de degradación de diferentes tamaños, entre estos del Dímero-D (D-D) La plasmina circulante rápidamente se une a su principal inhibidor la antiplasmina (AP) formando el complejo Pl/AP (61, 62). En algunos estudios se ha reportado aumento del complejo Pl/AP y del D-D, parámetros que se asocian con activación del sistema fibrinolítico y se correlacionan con la fre-



cuencia de las crisis dolorosas en estos pacientes (18, 21, 38, 46).

Las alteraciones de componentes del sistema fibrinolítico pueden conducir a eventos trombóticos, bien sea por aumento de los inhibidores de la plasmina, disminución de los activadores del plasminógeno o de moduladores negativos como la proteína conocida como TAFI (Inhibidor de la Fibrinólisis Activable por Trombina) y de la lipoproteína a (Lpa). Deben realizarse nuevos estudios en pacientes con SD, que evalúen los diferentes componentes de este sistema y la capacidad fibrinolítica endógena, para establecer estados de riesgo trombóticos, asociados a un desorden de este sistema.

En esta revisión hemos discutido las alteraciones en los diferentes componentes de la hemostasia que se han reportado en pacientes con SD. El estado de hipercoagulabilidad y el desequilibrio de la hemostasia observado en estos pacientes están asociados a alteraciones del endotelio, activación plaquetaria, desarrollo de estados procoagulantes y anti-fibrinolíticos, los cuales pueden llevar a un mayor riesgo de complicaciones trombóticas. Se recomienda implementar pruebas que evalúen distintos componentes de la hemostasia para detectar precozmente estas alteraciones y prevenir eventos tromboembólicos, en la evaluación anual de los pacientes y en los estados de crisis. Con los hallazgos reportados en la literatura, se sugiere realizar estudios de agregación plaquetaria, dosificar el FvW y sus multímeros, la generación de trombina, el D-D y de ser posible, según la evolución de los pacientes y la respuesta a los tratamientos, pruebas especiales que determinen el potencial fibrinolítico y la expresión FT.

#### REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías. Notas descriptivas 2011; N° 308.
2. **Arends A, Chacin M, Bravo-Urquiola M.** Hemoglobinopatías en Venezuela. *Inter-ciencia* 2007; 32: 8-12.
3. **Rees D, Williams T, Gladwin, M.** Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-2031.
4. **Lettre G.** The search for genetic modifiers of disease severity in the b hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:1-12.
5. **Mackenzie S.** Hematología Clínica. 2<sup>nd</sup> México: Manual Moderno 2000; p. 150-165.
6. **Malcorra J.** Hemoglobinopatías y talasemias. *BSCP Can Ped* 2001; 2:265-277.
7. **Wild B, Bain B, Daci L.** Practical Hematology. Tenth ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p 271-334.
8. **Steinberg M.** Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal* 2008; 8:1295-1324.
9. **Zhou Z, Behymer M, Guchhait P.** Role of extracellular hemoglobin in thrombosis and vascular occlusion in patients with sickle cell anemia. *Anemia* 2011; 1:1-5.
10. **Schnog J, Duits A, Muskiet F, Ten Cate H, Rojer R, Brandjes D.** Sickle cell disease a general overview. *Neth J Med* 2004; 62:364-374.
11. **Chiang E, Frenette P.** Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:771-784.
12. **Beutler E, Coller B, Kipps T, Seligsohn U, Lichtman M.** Hematología Williams. 6<sup>nd</sup>. McGraw-Hill Nueva York 2005; p 435-480.
13. **Wood K, Hsu L, Gladwin M.** Sickle cell disease vasculopathy a state of nitric oxide resistance. *Free Radic Biol Med* 2008; 44:1506-1528.
14. **Abboud M, Musallam K.** Sickle cell disease at the dawn of the molecular era. *Hemoglobin* 2009; 33:93-106.
15. **Odièvre M, Verger E, Silva-Pinto A, Elion J.** Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res* 2011; 134: 532-537.
16. **Amer J, Ghoti H, Rachmilewitz EA, Koren A, Levin C, Fibach E.** Red blood cells, platelets and polymorphonuclear neutrophils of patients with sickle cell dis-

- ease exhibit oxidative stress that can be ameliorated by antioxidants. *Br J Haematology* 2006; 132: 108-113.
17. **Morris C.** Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Hematology* 2008; 1:177-185.
  18. **Atağa K, Key N.** Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology* 2007; 1:91-96.
  19. **Hinderliter A, Parise L, Orringer E.** Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica* 2008; 93:20-26.
  20. **Atağa K, Moore C, Hillery C, Jones S, Whinna H, Strayhorn D, Sohler C, Hinderliter A, Parise L, Orringer E.** Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica* 2010; 93: 206-210.
  21. **Rahimi Z, Parsian A.** Sickle cell disease and venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3:1-8.
  22. **Martinez-Murillo C, Quintana S.** Hemostasia y Trombosis 2<sup>nd</sup> Ed. Prado México 2008. p 126-159.
  23. **Sparkenbaugh E, Pawlinski R.** Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2013; 162:3-14.
  24. **Cappellini M.** Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1:74-78.
  25. **Asare K, Gee B, Stiles J, Wilson N, Driss A, Quarshie A, Adams J, Kutlar A, Hibbert JM.** Plasma interleukin-1beta concentration is associated with stroke in sickle cell disease. *Cytokine* 2010; 49: 39-44.
  26. **Garrido V, Proença-Ferreira R, Dominical V, Traina F, Bezerra M, de Mello M, Colella M, Araújo A, Saad S, Costa F, Conran N.** Elevated plasma levels and platelet-associated expression of the pro-thrombotic and proinflammatory protein, TNFSF14 (LIGHT), in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2012; 158:788-797.
  27. **Otterdal, K, Smith C, Oie E, Pedersen T, Yndestad A, Stang E, Endresen K, Solum N, Aukrust P, Damas J.** Platelet-derived LIGHT induces inflammatory responses in endothelial cells and monocytes. *Blood* 2006; 108: 928-935.
  28. **Wood K, Granger N.** Sickle cell disease: role of reactive and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:926-932.
  29. **Conran N, Franco-Penteado C, Costa F.** Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin* 2009; 33:1-16.
  30. **Akinsheye I, Klings E.** Sickle cell anemia and vascular dysfunction: the nitric oxide connection. *J Cell Physiol* 2010; 224:620-625.
  31. **Gladwin M.** Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 2330-2332.
  32. **Wun T, Paglieroni T, Tablin F, Welborn J, Nelson K, Cheung A.** Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in patients with sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 1997; 129:507-516.
  33. **Ruf A, Pick M, Deutsch V, Patscheke H, Goldfarb A, Rachmilewitz E, Guillin C, Eldor, A.** In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1997; 98:51-56.
  34. **Famodu A, Oduwa D.** Platelet count and platelet factor 3 (PF-3) availability in sickle cell disease. *Br J Biomed Sci* 1995; 52:323-324.
  35. **Villagra J, Shiva S, Hunter L, Machado R, Gladwin M, Kato G.** Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood* 2007; 110:2166-2172.
  36. **Lee S, Atağa K, Orringer E, Parise L.** Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell disease: potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1626-1631.
  37. **Rees D, Gibson J.** Biomarkers in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2012; 156:433-434.
  38. **Atağa K, Orringer E.** Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med* 2003; 115:721-728.

39. **Raghavachari N, Xu X, Harris A.** Amplified expression profiling of platelet transcriptoma reveals changes in arginine metabolic pathways in patients with sickle cell disease. *Circulation* 2007; 115:1551-1562.
40. **Zhou Z, Han H, Cruz M, López J, Dong J, Guchhait P.** Haemoglobin blocks von Willebrand factor proteolysis by ADAMTS-13: a mechanism associated with sickle cell disease. *Thromb Haemost* 2009; 101:1070-1077.
41. **Chen J, Hobbs W, Le J, Lenting P, De Groot P, López J.** The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. *Blood*. 2011; 117:3680-3683.
42. **Schnog J, Kremer J, Krieg S, Akin S, Lammler B, Brandjes D, Mac Gillavry M, Muskiet F, Duits A.** ADAMTS13 Activity in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol* 2006; 81:492-498.
43. **Setty B, Rao A, Stuart M.** Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* 2001; 98:3228-3233.
44. **Tomer A, Harker L, Kasey S, Eckman J.** Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137:398-407.
45. **Ataga K, Cappellini M, Rachmilewitz E.** Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139:3-13.
46. **Ataga K.** Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica* 2009; 94:1481-1484.
47. **Chantrathammachart P, Pawlinski R.** Tissue factor and thrombin in sickle cell anemia. *Thromb Res* 2012; 129, 2:70-72.
48. **Tam D.** Protein C and protein S activity in sickle cell disease and stroke. *J Child Neurol* 1997; 12:19-21.
49. **Westerman M, Green D, Gilman-Sachs A, Beaman K, Frells S, Boggio L, Zuckerman L, Schlegel R, Williamson P.** Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 352-362.
50. **Campo G, Pavasini R, Pollina A, Fileti L, Marchesini J, Tebaldi M, Ferrari R.** Thrombin generation assay: a new tool to predict and optimize clinical outcome in cardiovascular patients? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23:680-687.
51. **Noubouossie D, Lê P, Corazza F, Debaugnies F, Rozen L, Ferster A, Demulder A.** Thrombin generation reveals high procoagulant potential in the plasma of sickle cell disease children. *Am J Hematol* 2012; 87:145-149.
52. **Eilertsen K, Osterud.** Tissue factor: pathophysiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15:521-538.
53. **Setty B, Betal S, Zhang J, Stuart M.** Heme induces endothelial tissue factor expression: potential role in hemostatic activation in patients with hemolytic anemia. *J Thromb Haemost* 2008; 6:2202-6229.
54. **Solovey A, Gui L, Key N, Hebbel R.** Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1998; 101:1899-1904.
55. **Solovey A, Kollander R, Milbauer L, Abdulla F, Chen Y, Kelm J.** Endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide regulate endothelial tissue factor expression in vivo in the sickle transgenic mouse. *Am J Hematol* 2010; 85:41-45.
56. **Ataga K, Brittain J, Desai D, May R, Jones S, Delaney J, Strayhorn D, Hinderliter A, Key N.** (2012). Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease. *PLoS ONE* 2012; 7:1
57. **Shet A, Aras O, Gupta K, Hass M, Rausch D, Saba N, Koopmeiners L, Key N, Hebbel R.** Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood* 2003; 102:2678-2683.
58. **Van Beers E, Schaap M, Berekmans R, Nieuwland R, Sturk A, van Doormaal F, Meijers J, Biemond B.** Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica* 2009; 94: 1513-1519.
59. **Setty B, Key N, Rao A, Gayen-Betal S, Krishnan S, Dampier C, Stuart M.** Tissue factor-positive monocytes in children with sickle cell disease: correlation with biomarkers of haemolysis. *Br J Haematol* 2012; 157:370-380.

- 
60. **Solovey A, Kollander R, Shet A, Milbauer L, Choong S, Panoskaltis-Mortari A.** Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin. *Blood* 2004; 104:840-846.
  61. **Dobrovolsky A, Titaeva E.** The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry (Mosc)* 2002; 67:99-108.
  62. **Hoover-Plow.** Does plasmin have anticoagulant activity? *J Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:199-205.