

PAPEL MODULADOR DE LA ANTITROMBINA SOBRE LA FUNCIONALIDAD PLAQUETARIA: ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO

J.A. Guerrero¹, J. Pérez-Andreu², M.L. Lozano¹, J. Rivera¹, C. Martínez¹, A. Miñano¹, I. Sánchez-Guill¹, V. Vicente¹, J. Corral¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.

Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Es bien conocido que la deficiencia de antitrombina (AT) aumenta el riesgo de trombosis venosa. Además, estudios epidemiológicos y en modelos animales sugieren que también podría ser un factor de riesgo trombótico arterial. La acción inhibitoria de la AT sobre la trombina podría modular no solo la coagulación, sino también la reactividad plaquetaria, puesto que la trombina es el más potente agonista plaquetario fisiológico.

Objetivo: Investigar el posible papel de la AT como regulador de la reactividad plaquetaria.

Métodos: Evaluamos *in vitro* la unión de AT purificada a plaquetas humanas y su efecto sobre la agregación plaquetaria inducida con colágeno, ADP, péptido PAR4 y trombina. Analizamos la hemostasia primaria y la funcionalidad plaquetaria de ratones control (WT) y ratones deficientes en AT (AT±) mediante tromboelastografía (TEG). También, se midió el tiempo de sangrado de la cola en condiciones basales, y tras la inyección intraperitoneal de aspirina (AAS) (100 mg/Kg). Se valoró en los ratones la reactividad plaquetaria en respuesta a ADP, trombina, y péptido PAR-4 midiendo por citometría en sangre total la exposición de selectina-P y la integrina IIbIIIa activada.

Resultados: *In vitro* no observamos unión directa de AT a plaquetas. La AT, hasta 1.5 mg/mL, no afectó la agregación de plaquetas humanas inducida por colágeno, ADP y péptido PAR4, pero reduce dependiente de dosis, la agregación de plaquetas lavadas inducida por trombina. En el modelo murino la deficiencia de AT se asocia con moderado acortamiento del tiempo de coagulación en el ensayo Extem de TEG (AT±: 31±2s vs WT: 35±5s). Además, los ratones AT± tienen menores tiempos de sangrado (AT±: 75±22s vs WT: 100±87s), alcanzando esta disminución significación estadística cuando la funcionalidad plaquetaria se afectaba con AAS. Así, en presencia de AAS, la mayoría de ratones WT presentó un tiempo de sangrado mayor de 10 min mientras que ratones AT± sangraron durante menos de 5 min. Los ensayos de activación plaquetaria mostraron una mayor expresión de selectina-P y de GPIIbIIIa activada inducida con ADP, trombina y péptido PAR-4 en las plaquetas de ratones AT±.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la AT puede ejercer un efecto modulador de la reactividad plaquetaria (mayor reactividad con menores niveles de AT). Estos datos contribuyen a explicar el riesgo trombótico arterial en pacientes con deficiencia de AT. Por último, este efecto podría ser especialmente relevante en pacientes con tratamiento antiagregante extrapolando los resultados obtenidos con el modelo murino (SAF2009-08993, 04515/GERM/06; AP59372009, RECAVA RD06/0014/0039, FIS10/02594).