

## Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico

### Deficiency of proteins C and S: trombotic risk markers

Lic. Yaneth Zamora-González, Dra. Olga M. Agramonte-Llanes, Lic. Loreta Rodríguez-Pérez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Desde hace varios siglos se conoce que los defectos de la coagulación causan enfermedades hemorrágicas, pero el estudio de su contraparte, las enfermedades trombóticas, se ha desarrollado con mayor profundidad hace solo algunas décadas. Son estos trastornos del sistema de la coagulación los que constituyen una de las causas más comunes de muerte en el mundo de hoy donde cada año mueren alrededor de 2 millones de personas por trombosis, ya sea arterial o venosa. Además, se consideran una fuente importante de morbilidad en las personas que las padecen y sobreviven. Los estados de hipercoagulabilidad o trombofilias son condiciones clínicas que afectan a una serie de pacientes con tendencia anormal a presentar eventos trombóticos. La deficiencia de proteína C (PC) y proteína S (PS) constituyen causas de trombofilias congénitas o adquiridas que predisponen a la aparición de trastornos tromboembólicos, pérdidas recurrentes de embarazos, trombosis venosas recurrentes, entre otros. Su diagnóstico es de gran importancia porque permite realizar profilaxis para evitar el riesgo de recurrencia e informa sobre la posibilidad de un estado de portador en cualquier otro miembro de la familia.

**Palabras clave:** proteínas C y S, trombosis, tromboembolismo.

---

#### ABSTRACT

For several centuries it has been known that coagulation defects cause hemorrhagic disease, but the study of its counterpart, thrombotic diseases, has been developed in more depth just a few decades ago. These disorders of coagulation system are one of

the most common causes of death in the world today, where about two million people die every year from thrombosis, either arterial or venous. They are also considered an important source of morbidity in people who suffer it and survive. Hypercoagulable state or thrombophilia are clinical conditions that affect a number of patients with abnormal tendency to thrombotic events. Deficiency of protein C (PC) and protein S (PS) are causes of congenital or acquired thrombophilias that predispose to thromboembolic disorders, recurrent pregnancy loss, recurrent venous thrombosis, among others. Its diagnosis is very important it provides tools for its prophylaxis in order to reduce the risk of recurrence and the possibility of identify a carrier state in any other family member.

**Key words:** proteins C and S, thrombosis, thromboembolism.

---

## INTRODUCCIÓN

La coagulación sanguínea es un conjunto de reacciones que dan lugar a la formación de trombina en el sitio de lesión vascular.<sup>1</sup> Se inicia en la superficie de las células endoteliales con la exposición del factor tisular al torrente sanguíneo, el cual se une al factor VII para formar el complejo enzimático factor VII activado-factor tisular (FVIIa-FT) que activa los factores IX y X.<sup>2</sup> El factor X activado (Xa) junto a su cofactor, el factor V, convierten la protrombina II en trombina IIa. En la etapa final de la coagulación, la trombina escinde al fibrinógeno para formar un coágulo químicamente estable. Este proceso explosivo del sistema de la coagulación no puede existir sin mecanismos de regulación conocidos como anticoagulantes naturales que evitan un estado de coagulación incontrolada.

El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) forma un complejo con el factor tisular e inhibe los factores VII y X activados (VIIa y Xa).<sup>3</sup> La antitrombina es una proteasa que inhibe la actividad de las enzimas de las vías intrínseca y común de la coagulación; la proteína C activada por trombina en presencia de trombomodulina junto a su cofactor la proteína S, inactiva los factores V y VIII activados (Va y VIIIa).<sup>4</sup> Estas proteínas son las responsables de mantener la fluidez de la sangre bajo diversas circunstancias procoagulantes, pero cuando estos estímulos superan los mecanismos de control y regulación, favorecen la aparición de trombosis.

En el siglo XIX, *Virchow* señalaba 3 aspectos esenciales para la aparición de trombosis: cambios en la pared vascular, anomalías del flujo sanguíneo y alteración de los factores circulantes que condicionan un estado de hipercoagulabilidad. Estos aspectos dan lugar a la conocida tríada de *Virchow*, la cual se mantiene vigente en la actualidad para explicar los fenómenos trombóticos.<sup>5</sup>

Existen diversas condiciones genéticas, adquiridas o ambas, que predisponen a la formación y desarrollo inapropiado de coágulos en la luz vascular, a lo que se le denominó trombofilia. Según su etiología se puede clasificar en 2 grupos: trombofilia primaria o hereditaria, que se define como una tendencia determinada genéticamente a desarrollar trombosis; y trombofilia secundaria o adquirida, que corresponde a una serie de trastornos adquiridos en los que existe un mayor riesgo de desarrollar trombosis, donde se incluyen los procesos tromboembólicos que resultan de la interacción de factores genéticos y ambientales.<sup>6-8</sup>

## PROTEÍNA C

La actividad anticoagulante de la proteína C (PC) fue reconocida en 1960. Años más tarde, en 1976, fue identificada con uno de los picos de la cromatografía de las proteínas vitamina K dependientes (pico C) por lo que se le denominó PC. Fue en 1981 cuando se descubrió la primera familia en la que varios individuos mostraron niveles disminuidos de PC antigénica e historia de episodios trombóticos recurrentes.<sup>9</sup>

La PC es una glicoproteína tipo serpina (inhibidor serín proteasa) de síntesis hepática que pertenece al grupo de las proteínas dependientes de vitamina K, que mediante un proceso de carboxilación convierte el precursor inactivo, PC acarbóxica, en una molécula funcional: PC carboxilada.<sup>10</sup> Circula en el plasma en una concentración de 50 a 80 nM y su peso molecular es de aproximadamente 62 kD. Está constituida por 2 cadenas polipeptídicas ligadas una con otra por puentes disulfuros. La cadena de alto peso molecular contiene la zona activa de la molécula, mientras que la cadena de bajo peso molecular contiene los residuos gamma carboxiglutámicos necesarios para la fijación al calcio y fosfolípidos.<sup>11</sup> Como otros factores de la coagulación, se encuentra en el plasma en forma de proenzima. Su transformación en enzima activa requiere la presencia de trombina, calcio y fosfolípidos. Esta activación dependiente de trombina es potencializada por la trombomodulina presente en el endotelio<sup>12</sup> y es inhibida por el inhibidor de la PC y la alfa 1 antitripsina.<sup>13</sup>

En estado activo, la PC regula el proceso de coagulación al neutralizar la actividad procoagulante de los cofactores V activado (Va) y VIII activado (VIIIa) en presencia de la proteína S.<sup>14</sup> De esta forma ayuda a limitar la extensión del trombo, actuando como el principal regulador del proceso de coagulación.

La PC activada no solo desempeña una función importante en el proceso de coagulación, sino que también favorece el incremento de la fibrinólisis por inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de la uroquinasa. La PC activada y el PAI 1 se unen y forman un complejo que interactúa con la fibrina para bloquear la liberación del PAI 1 del endotelio.<sup>15,16</sup>

La deficiencia de PC puede ser causada por:

- La disminución de la síntesis de la molécula (tipo 1), lo que provoca un descenso en los niveles de la proteína y de su función; o por:
- La presencia de una proteína anómala desde el punto de vista funcional, pero con niveles cuantitativos normales (tipo 2).

Esta última puede subdividirse en 2 tipos: el 2a y el 2b, según se ponga de manifiesto la alteración cuando se determina con el método coagulativo o amidolítico.<sup>17</sup>

La deficiencia de PC es una alteración autosómica dominante con penetrancia variable, que se localiza en el cromosoma 2. Su expresión genética puede ser homocigota o heterocigota y su prevalencia es muy variable, tanto en controles sanos como en pacientes con trombosis.<sup>18</sup>

*Miletich* y otros, encontraron que en la forma heterocigota uno de cada 200 o 300 adultos sanos eran portadores de esta deficiencia. En pacientes con hipercoagulabilidad y trombosis venosa la frecuencia es aproximadamente del 5 % y está asociada con el 50 % de posibilidades de tener una trombosis antes de los 30 o

40 años. La morbilidad aumenta con la edad avanzada y cuando los pacientes tienen un riesgo elevado de eventos tromboticos. La trombosis venosa profunda es la manifestación clínica más frecuente.<sup>19</sup>

En algunos estudios familiares se ha visto que los miembros afectados tienen de 3 a 7 veces más riesgo de sufrir una trombosis venosa que la población no afectada, con un gradiente de riesgo de acuerdo con los niveles de la proteína. Sin ignorar la gran variabilidad de la expresión clínica que se observa en las diferentes familias, en algunos casos los cuadros tromboticos son escasos y afectan a pocos miembros, aunque la anomalía esté ampliamente representada.<sup>20</sup>

En las familias con expresión homocigota de la deficiencia, la mortalidad es más elevada y se presenta como un estado purpúrico fulminante, condición de extrema gravedad que suele ser incompatible con la vida del recién nacido. Esta condición afecta de 1 a 2 recién nacidos por cada 1 000 000 de nacimientos.<sup>21</sup>

Las deficiencias adquiridas se han observado fundamentalmente en afecciones hepáticas como las hepatitis agudas o crónicas, en la cirrosis hepática, en tratamientos con medicamentos antivitaminas K, coagulación intravascular diseminada, infecciones agudas o bacterianas de forma transitoria, especialmente en portadores heterocigóticos, distres respiratorio del adulto, estados posoperatorios y en procesos inflamatorios agudos.<sup>22</sup>

Para el diagnóstico de esta deficiencia se recomienda el estudio familiar y en caso de valores límites repetir las determinaciones por la gran variabilidad de factores que pueden influir en los niveles de esta proteína. Para ello es necesario emplear un ensayo funcional (cromogénico o coagulométrico) con la presencia de un activador específico de la PC extraído del veneno de víbora *Agkistrodon c contortrix*.

## PROTEÍNA S

En 1977, *Di Scipio* y otros, descubrieron una proteína vitamina K dependiente a la que llamaron proteína S (PS).<sup>23</sup> Tres años más tarde, Walker demostró que actuaba como cofactor de la PC aumentando su capacidad de inactivar el FVa.<sup>24</sup>

La PS es una glicoproteína dependiente de vitamina K de 70 kD sin actividad proteolítica. Su única cadena polipeptídica contiene aproximadamente el 7 % de hidratos de carbono y su concentración plasmática es de alrededor de 25 mg/L.<sup>25</sup> Se sintetiza como precursor inactivo en el hígado, en células endoteliales, megacariocitos y células de Leyding testiculares, y su vida media es de 55 horas.<sup>26</sup> La forma activa se obtiene tras la carboxilación de los residuos glutámicos por una carboxilasa dependiente de vitamina K y contiene los residuos gamma carboxiglutámicos que permiten la unión al calcio.<sup>27</sup>

La PS actúa como cofactor de la PC activada con la que forma un complejo estequiométrico 1:1, potenciando la función anticoagulante de la PC por incrementar su afinidad por los fosfolípidos de la membrana.<sup>28</sup> Cuando es modificada por la trombina pierde su función anticoagulante como cofactor de la PC activada, pero mantiene su afinidad por los fosfolípidos.

La bioquímica de la PS parece ser bastante complicada debido a que forma un complejo con la proteína que fija la C4b del complemento (proteína fijadora C4b-BP). Bajo condiciones fisiológicas existe un equilibrio de 2 formas diferentes de la PS: una que circula en el plasma en forma libre (forma funcionalmente activa) que representa

el 40 % de la PS total con actividad de cofactor de la PC activada (PCA); y otra unida al C4b- BP que representa el 60 % de la PS total y no actúa como cofactor de la PC.<sup>29</sup>

La deficiencia de PS se clasifica en 3 categorías:

- *Tipo I*: caracterizada por disminución del nivel antigénico de la PS total y libre.
- *Tipo II*: caracterizado por disminución de la actividad de la PS asociada con niveles antigénicos normales de PS total y libre.
- *Tipo III*: caracterizada por niveles antigénicos y funcionales de PS libre disminuidos con niveles normales de PS total.<sup>30</sup>

La deficiencia puede presentarse en alrededor de 1 de cada 20 000 personas, de forma congénita o adquirida. Cualquiera de las 2 formas puede aumentar el riesgo tromboembólico por disminución del potencial anticoagulante de la sangre e inducir a episodios trombóticos recidivantes.<sup>31</sup> El gen está ubicado en el cromosoma 3 y el patrón de herencia es autosómico dominante.<sup>15</sup> El mismo defecto genético puede dar lugar a diferentes variables fenotípicas y a esto se une el efecto de las variables adquiridas, sobre todo la edad.<sup>32</sup> El espectro clínico de trombosis es muy amplio, pero solo el 1 % de todos los fenómenos trombóticos se debe a esta deficiencia.<sup>33</sup>

Desde 1984 se han descrito numerosas familias con trombofilia asociada con la deficiencia de PS. Aunque el riesgo real de trombosis en las personas afectadas no se conoce, ya que está sin determinar su prevalencia en la población sana, parece ser un factor de riesgo de muerte intrauterina, crecimiento intrauterino retardado y preclampsia.<sup>34</sup> También se ha asociado con trombosis venosa profunda recurrente y, aunque la enfermedad arterial es menos frecuente, se han descrito eventos isquémicos cerebrales en adultos jóvenes.<sup>35,36</sup>

La deficiencia adquirida puede estar asociada con síndromes inflamatorios con elevación de C4b-BP, por ser esta una reactante de fase aguda e influir en los niveles de PS libres; afecciones hepáticas, síndrome nefrótico, tratamientos con medicamentos antivitaminas K, anticonceptivos orales, L-asparaginasa, lupus eritematoso sistémico, anemia falciforme, embarazo, terapias hormonales y mujeres premenopáusicas.<sup>30,37</sup>

Teniendo en cuenta la importancia de estas proteínas anticoagulantes para el mantenimiento del equilibrio del sistema hemostático, su diagnóstico resulta de gran importancia aún cuando su deficiencia no presenta una frecuencia elevada, pues constituye una causa importante de predisposición en la aparición de eventos tromboembólicos. Ello posibilitaría detectar nuevos portadores o enfermos en las familias y prevenir eventos que puedan comprometer la calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 May; 355(9215): 1627-32.
2. Mann KG, Van't Veer C, Cawthorn K, Butenas S. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Mar; 9(Suppl 1): S3-7.

3. Broze GJ, Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995 Jul;74(1):90-3.
4. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995 Jan;77(1):1-43.
5. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI- Atheromatous affection of arteries. 1958. *Nutr Rev.* 1989 Jan;47(1):23-5.
6. Tripodi A, Mannucci P. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem.* 2001 Sep;47(9):1597-606.
7. Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: whom to screen, how to test and treat. *Postgrad Med.* 2000 Sep 15;108(4):59-66.
8. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001 Apr;344(16):1222-31.
9. Orúe MT. Trombofilia e ictus. *ANALES Sis San Navarra.* 2000;23(Supl 3):39-45.
10. Meijers JC, Herwald H. Protein C Inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Jun;37(4):349-54.
11. Horellou MH, Van Dreden P, Conanrd J, Samama M. Intéret du dosage de la protéine C dans les accidents thomboemboliques veineux. *Feuil Biol.* 1985;26:27-31.
12. Esmon CT, Esmon NL. Protein C activation. *Semin Thromb Hemost.* 1984 Apr;10(2):122-30.
13. Sampol J, Arnoux D, Boutiere B. Manuel d'hémostase. París: Editions Scientifiques Elsevier; 1995. p. 259-76.
14. Mateo J. Prevalencia de las alteraciones biológicas causantes de trombofilia en la población española. Tesis doctoral. Barcelona; 2001. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/4398>
15. Torres R, Ballona R. Púrpura fulminante asociada a deficiencia de proteína C, proteína S y resistencia a proteína C activada. *Folia Dermatol Perú.* 2005;16(1):33-7.
16. Torres W, Colina A. Trombofilias. En: Suardíaz JH, Cruz CL, Colina AJ. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. P. 35061.
17. Pereira JG. Trombofilia y trombosis arterial. *Rev Chil Cardiol* 2007;26:97-103.
18. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 Feb;83(3):546-50.
19. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med.* 1987 Oct;317(16):991-4.

20. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer JFM, Colly LP, Trienekens PH, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood*. 1995 May;85(10):2756-61.
21. Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, Kreuz W, et al. Replacement therapy with monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(4):371-81.
22. Esnaola-Rojas MM. Diagnóstico y tratamiento de las coagulopatías. *Rev Neurol*. 1999 Dec;29(12):1290-300.
23. Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. *Biochemistry*. 1977 Feb;16(4):698-706.
24. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein. *J Biol Chem*. 1980 Jun;255(12):5521-4.
25. Bertina RM. Hereditary protein S deficiency. *Haemostasis*. 1985;15(4):241-6.
26. Altman R. Trombosis. Fisiología. Mecanismos de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires: Editorial Akadia; 2005. p. 40-1.
27. Walker FJ. Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemost*. 1984 Apr;10(2):131-8.
28. Griffin JH, Heem MJ, Schwarz HP. Plasma protein S deficiency and thromboembolic disease. *Prog Hematol*. 1987;15:39-49.
29. Dahlback B. Protein S and C4b binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost*. 1991 Jul;66(1):49-61.
30. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Shibata A. Plasma protein S in disseminated intravascular coagulation, liver disease, collagen disease, diabetes mellitus, and under oral anticoagulant therapy. *Clin Chem Acta*. 1989 Jun;182(2):195-208.
31. Lietz K, Kuchling SE, Parkhurst JB. Hemorrhagic stroke in a child with protein S and factor VII deficiencies. *Pediatr Neurol*. 2005 Mar;32(3):208-10.
32. Zöller B, García de Frutos P, Dahlbäck B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995 Jun;85(12):3524-31.
33. Joshi A, Jaiswal JP. Deep vein thrombosis in protein S deficiency. *J Nepal Med Assoc*. 2010 Jan-Mar;49(177):56-8.
34. Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E. The relation between thrombophilic mutations and preeclampsia. *Ann Saudi Med*. 2006 Mar-Apr;26(2):105-9.

35. Hamilton K, Salman MS, Schwartz I, McCusker PJ, Wrogemann J, Rafay MF. Arterial ischemic stroke in an adolescent with presumed perinatal ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2012 Jan;27(1):94-8.
36. Muwakkit SA, Majdalani M, Hourani R, Mahfouz RA, Otrrock ZK, Bilalian C, et al. Inherited thrombophilia in childhood arterial stroke: data from Lebanon. *Pediatr Neurol*. 2011 Sep;45(3):155-8.
37. Beeck H, Hellstern P, Hubbuch A. Effects of sex and oral contraceptives on the reference ranges of protein C. *Haemostasis*. 2000;1:127.

Recibido: 1 de noviembre de 2012.

Aprobado: 20 de noviembre de 2012.

Lic. *Yaneth Zamora-González*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)  
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>