



HEMOSTASIA

Hemostasia significa equilibrio entre las actividades procoagulantes y anticoagulantes de quienes actúan con el propósito de mantener la sangre en estado fluido dentro de los vasos sanguíneos. Un desequilibrio en la hemostasia, puede traer como consecuencia un evento trombótico o uno hemorrágico dependiendo si son los factores pro o anticoagulantes los que están provocando dicho desequilibrio.

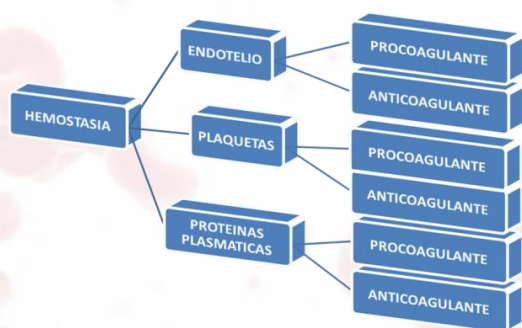


Figura 1. Actores y sus roles en la hemostasia.
Fuente: autor de la revisión

Como se observa en la figura 1, los actores involucrados en la hemostasia son los vasos sanguíneos o endotelio, un componente celular representado especialmente por las plaquetas y las proteínas plasmáticas, los tres componentes tienen acción tanto procoagulante como anticoagulante. A continuación se mencionarán cada uno de ellos en su rol pro y anticoagulante.

El endotelio en su función procoagulante es el encargado de desencadenar los diferentes procesos que llevan a la formación tanto del trombo primario como de la fibrina. En primera instancia, al perderse la integridad del endotelio vascular se produce una vasoconstricción refleja que luego es sostenida por endotelina y tromboxano A₂ (TXA₂), adicionalmente, se exponen las fibras subendoteliales y fibras de colágeno, ligandos para el factor de vonWillebran (FvW) esta unión genera un cambio en la configuración del FvW convirtiéndolo en el ligando de la glicoproteína Ib (GPIb) de la membrana plaquetaria, desencadenándose de esta forma el proceso de adhesión plaquetaria. Por otro lado, las células endoteliales que se lisan liberan tromboplastina tisular (TT) el factor desencadenante de la coagulación por la vía extrínseca.

En su función anticoagulante el endotelio posee varias sustancias vasoactivas que producen vasodilatación las más importantes el óxido nítrico (ON), prostaciclina I₂ y serotonina las cuales además de vasodilatadoras actúan como inhibidoras de la agregación plaquetaria al estimular la síntesis de AMPc. En el endotelio se expresan proteínas como la trombomodulina, un cofactor en la activación de la proteína C una enzima proteolítica de algunas de las proteínas de la cascada de la coagulación.¹

Por su parte las plaquetas poseen en su membrana una serie de glicoproteínas polimórficas que las hacen antigénicas y cuya función está ligada al proceso

¹ Esmon NL, Owen WG, Esmon CT. Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein. C. *J Biol Chem* 1982;257:859-64



hemostático, las funciones procoagulante, un ejemplo es la GPIIb, reconocida como CD 42 y su polimorfismo constituyen el antígeno plaquetario humano (APH) APH2a, APH2b, en el cuadro 1 se observan los diferentes APH. Como se mencionó la función principal de la GPIIb es unirse al FvW en el endotelio e iniciar el proceso de adhesión plaquetaria. Una vez la plaqueta se ha adherido al endotelio vascular, la GPIIb activada que es también la proteína de anclaje del citoesqueleto, el cual está compuesto de actina y miosina caracterizadas por ser proteínas contráctiles, genera una serie de mensajes que finalizan con la polimerización de la actina produciéndose la contracción de la plaqueta, la formación de pseudópodos, los gránulos ocupan la posición central de la plaqueta y se provoca la liberación del contenido de los gránulos. Los gránulos contienen agonistas plaquetarios como la trombina y el ADP provocando la llegada de más plaquetas y el proceso de agregación plaquetaria que se da en la unión plaqueta-plaqueta mediante la dimerización de las GPIIb-IIIa cuyo ligando es el fibrinógeno que actúa como puente de unión entre ellas formando el trombo plaquetario o trombo primario.

Cuadro 1.
Los sistemas aloantigénicos plaquetarios.

Sistema	Antígeno	Nombreakoriginal	Glicoproteína	PolimorfismoAminoácido
HPA-1	HPA-1a	PI ^{A1} , Zw ^a	GP IIIa	Leu/pro ³³
	HPA-1b	PI ^{A2} , Zw ^b		
HPA-2	HPA-2a	Kob	GPIIb	Thr/Met ¹⁴⁵
	HPA-2b	Koa		
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb	Ile/Ser ⁸⁴³
	HPA-3b	Bak ^b		
HPA-4	HPA-4a	Yuk, Pen ^a	GPIIIa	Arg/Gln ¹⁴³
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b		
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa	Glu/Lys ⁵⁰⁵
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^b		
HPA-15	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	Arg/Gln ⁴⁸⁹
	HPA-7bw	Mo ^a	GPIIIa	Pro/Ala ⁴⁰⁷
	HPA-8bw	Sr ^a	GPIIIa	Arg/Cys ⁶³⁶
	HPA-9bw	Max ^a	GPIIb	Val/Met ⁸³⁷
	HPA-10bw	La ^a	GPIIIa	Arg/Gln ⁶²
	HPA11bw	Gro ^a	GPIIIa	Arg/His ⁶³³
	HPA-12bw	Ly ^a	GPIIbβ	Gly/Glu ¹⁵
	HPA-13bw	Sit ^a	GPIa	Thr/Met ⁷⁹⁹
	HPA-14bw	Oe ^a	GPIIIa	Lys ⁶¹¹ /délétion
	HPA-15a	Gov ^b	CD109	Tyr/Ser ⁷⁰³
	HPA-15b	Gov ^a		
HPA-16bw	Duv ^a	GPIIIa	Thr/Ile ¹⁴⁰	
HPA-17bw	Va ^a	GPIIb/IIIa	Thr/Met ¹⁹⁵	
HPA-18bw	Cab ^a	GPIa	Gln/His ⁷¹⁶	
HPA-19bw	Sta	GPIIIa	Lys/Gln ¹³⁷	
HPA-20bw	Kno	GPIIb	Thr/Met ⁶¹⁹	
HPA-21bw	Nos	GPIIIa	Glu/Lys ⁶²⁸	

Cuadro 1. Tomado de: Winer N, Mechoulam A, Boshier C, Audrain M, Kaplan C. Incompatibilidades plaquetarias materno-fetales. EMC – Pediatría 2013; 48(1):1-8



Al de-granularse las plaquetas también liberan factores plasmáticos procoagulantes como I, II, V y VIII aumentando el número de factores plasmáticos en el sitio de la lesión y facilitando la formación de fibrina.

El trombo primario es inestable, por lo tanto es necesaria la formación de fibrina que estabilice la unión de las plaquetas, por eso se denomina coagulo estable. (Figura 2)

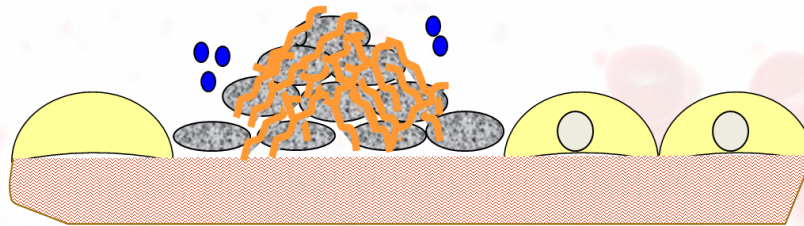


Figura 2. Coagulo estable. Fuente: autor del trabajo

En el marco de la teoría o el modelo tradicional de la de la cascada de la coagulación, la fibrina se forma a partir de los factores que conforman la vía extrínseca, la intrínseca que finalmente convergen en una vía común. Figura 3.

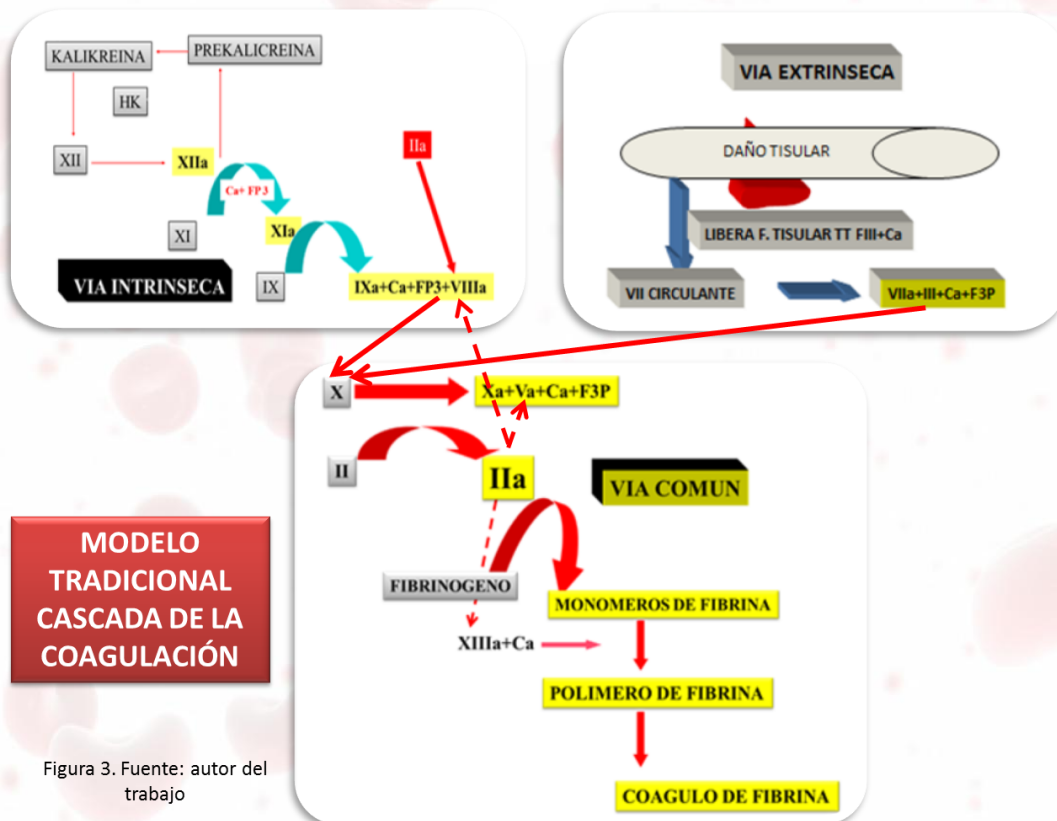


Figura 3. Fuente: autor del trabajo



En el cuadro 2 se observan los factores de la coagulación, la vida media de cada uno de ellos que tiene que ver con los tiempos para separación y su viabilidad en el banco de sangre.

Factor	Sinónimo	Vida media (horas)	Concentración plasmática (µg/mL)	Cromosoma
Factor I	Fibrinógeno	72-120	2000-4000	4
Factor II	Protrombina	60-70	100-150	11
Factor V	Proacelerina, factor lábil	12-16	5-10	1
Factor VI	No asignado	--	--	--
Factor VII	Proconvertina, autoprotrombina I	3-6	0-5	13
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica	8-12	0-1	X
Factor IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma, autoprotrombina II, factor antihemofílico B.	18-24	4-5	X
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocinasa, autoprotrombina III.	30-40	8-10	13
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma	52	5	4
Factor XII	Factor de Hageman	60	30	5
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa, fibrinoligasa	4-8	10	1,6
FT	Factor tisular	--	--	1
Precalicroína	Factor de Fletcher	35	30-50	4
Cininógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc	150	70-90	3

Cuadro 2. Nomenclatura internacional de los factores de coagulación y características generales. Tomado de: Martínez C. Mecanismos de activación de la coagulación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44 (2): 51-58

Los factores viajan en el plasma en forma inactiva como zimógenos, proteínas con potencial enzimático, una vez activos se comportan como proteasas de serina, son activados en forma secuencial en cascada. La vía intrínseca se activa por factores de contacto, activa el FXII, FXI y estos, una vez activos tienen blanco enzimático al FIX, activo tiene un cofactor el FVIII, este complejo activa el FX entrando de esta forma a la vía común. La vía extrínseca se activa como se dijo con la liberación de la TT que activa y al FVII y se une con este activado formando un complejo que activa el FX en la vía común. Todas estas reacciones son dependientes de calcio (Ca++) y en presencia de fosfolípidos de membrana de las plaquetas (F3P) que se expone cuando la plaqueta está activa y que constituyen la fase sólida de las reacciones procoagulantes en la formación de fibrina.

En la figura 4 se muestran diferentes características de los factores que deben ser tenidas en cuenta para su estudio. Las proteasas de serina se dividen en dos grupos las que son dependientes de vitamina K y las que no lo son. Son vitamina K

HEMOSTASIA

Aura Rosa Manascero, MSc.
Todos los derechos reservados



dependientes: FII, VII, IX, X, PS, PC. La vitamina K actúa como un cofactor en el proceso de carboxilación que se realiza en el hígado, esta carboxilación es la que permite que el factor tenga los sitios de unión al Ca⁺⁺.

• PROTEÍNA INTEGRAL	→	Factor tisular -FIII
• FACTORES DE CONTACTO	→	XII – XI - PK - HMWK
• PROTEASAS DE SERINA		
– Vitamina K dependientes	→	Factores II – VII – IX – X – PS- PC
– No vitamina K dependientes	→	Factores PK - XII – XI
• COFACTORES	→	Factores V y VIII
• SUSTRATO	→	Fibrinógeno
• TRANSPEPTIDASA	→	Factor XIII
• FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA		
• IONES Ca ²⁺		

Figura 4. Componentes del sistema de coagulación. Fuente: autor de la revisión

El modelo celular de la coagulación,^{2,3} plantea que la coagulación se realiza en tres fases simultáneas denominadas iniciación, amplificación y propagación. Considera las células como elementos esenciales capaces de modular todo el proceso hemostático y le da un papel protagónico al FVII, de hecho lo llaman la “piedra angular” de la coagulación ya que es capaz de activar tanto el FX como el FIX.⁴ Amplía el concepto de participación celular restringido anteriormente a las plaquetas y dice que las reacciones enzimáticas de los factores también se realizan en la membrana de fibroblastos, monocitos, miocitos y macrófagos.

El proceso de iniciación se produce de forma permanente en el organismo ante la pérdida de la integridad vascular, allí sucede la primera interacción entre la TT y el FVII, la unión TT-VIIa tiene como blancos enzimáticos al FX y al FIX generando pequeñas cantidades de trombina (IIa). La amplificación es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas el IIa que se produce es agonista plaquetario reclutando un mayor número de plaquetas al lugar de la lesión, una vez las plaquetas están activadas el complejo IXa-VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria, la producción de FXa por este complejo es 50 veces más eficiente que la producida por el complejo VIIa-FT dado que por esta última vía el factor tisular es blanco de inhibidores (IVFT).

² Hoffman M, Monroe DM. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. *Sem Hematol* 2001; 38(suppl 12): 6-9.

³ Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17:51-55

⁴ Osterud B, Rapaport S. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII. Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5260-5264

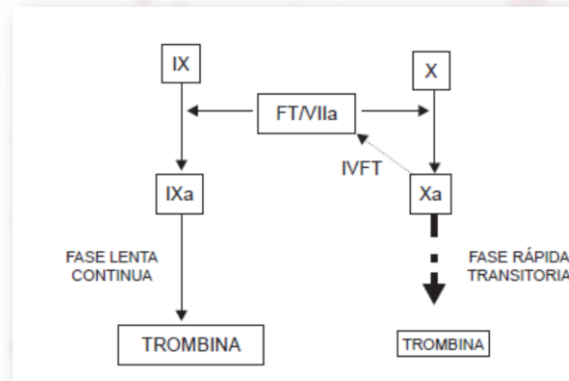


Figura 5. Tomado de: Quintana S. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación. Gac Méd Méx Vol.138 Suplemento No. 1, 2002

El proceso de propagación se realiza en la superficie de las membranas de las plaquetas activadas, implica que el FIX viaja desde una fase fluida hacia la superficie plaquetaria en una fase sólida, es en esta forma como se forman grandes cantidades de trombina.

Los desórdenes congénitos o adquiridos de los factores plasmáticos producen un conjunto de enfermedades hemorrágicas conocidas como coagulopatías, en términos generales se asocian con hemorragias profundas en partes blandas como músculo y articulaciones, produciendo lesiones conocidas como hematomas y hemartrosis. La deficiencia adquirida o congénica de la hemostasia primaria trae como consecuencia sangrado mucocutáneo produciendo petequias y equimosis.

La regulación de la hemostasia se produce cuando los vasos sanguíneos se dilatan, el coágulo que se formó se lisa, los factores activados se degradan y se produce la fibrinólisis o lisis de la fibrina. La inactivación de los factores activos la realizan unas proteínas denominadas serpinas que son inhibidores de proteasas de serina, entre las más conocidas están la antitrombina-III (ATIII) y la α 1-antitripsina. La plasmina es la encargada de degradar el fibrinógeno, como producto de esta lisis se forman los productos de degradación del fibrinógeno (PDF). La proteína S y C son proteínas del endotelio que inactivan los cofactores FVa y FVIIIa que no se comportan como proteasas de serina.