

Fisiología de la hemostasia

Dr. Flavio Adrián Grimaldo-Gómez*

* Departamento de hematología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

La hemostasia es un sistema que mediante un proceso complejo cumple dos funciones principales: 1) mantener la sangre en un estado líquido, fluido que permita la circulación en los vasos sanguíneos; 2) suprimir la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado (con pérdida de la continuidad); esta última función es mediante la formación de una red de fibrina que además proporcionará los elementos para reparar la pared del vaso y cuando la red de fibrina ya no es necesaria este mismo sistema la eliminará mediante la fibrinólisis. Por lo tanto, este proceso debe ser rápido, localizado y cuidadosamente regulado. Las consecuencias de una «falla» en este sistema son evidentes trombosis^(1,2) o hemorragia^(3,4). Para su estudio la dividimos en hemostasia primaria, hemostasia secundaria o fase plasmática de la coagulación y fibrinólisis. Éstos a su vez involucran a otros elementos como veremos en la figura 1:

Hemostasia primaria: se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión al interaccionar las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Las plaquetas, que normalmente circulan en forma inactiva, se adhieren a la pared del vaso dañado, segregando el contenido de sus gránulos e interaccionando con otras plaquetas, formando la base del tapón plaquetario inicial. Por otro lado, las plaquetas participan en la activación del sistema de la coagulación proporcionando la superficie sobre la cual se van a ensamblar los complejos enzimáticos que intervienen en esta fase.

La formación del tapón plaquetario se produce por una serie de mecanismos:

- Adhesión de la plaqueta al subendotelio vascular dañado (interviene el factor von Willebrand).

- Agregación plaquetaria primaria al activarse el receptor glucoproteico IIb/IIIa y permitir así la unión de las plaquetas.
- Liberación de compuestos intraplaquetarios que provocan agregación secundaria de nuevas plaquetas al tapón plaquetario.
- Consolidación y retracción del coágulo.
- Formación del tapón hemostático definitivo con la formación del polímero de fibrina.
- Cese de la hemorragia e inicio de los mecanismos de reparación del vaso lesionado.

Hemostasia secundaria: es en esta fase donde se produce la interacción entre sí de las proteínas plasmáticas o factores que se activan en una serie compleja de reacciones (antes llamada en cascada) que culminarán con la formación del coágulo de fibrina. Ésta formará una malla definitiva que reforzará al tapón plaquetario inicial, formándose un coágulo definitivo. Intervienen en el proceso varias proteínas procoagulantes (factores de coagulación) y proteínas anticoagulantes (las más importantes son antitrombina, proteína C y proteína S) que regulan y controlan el proceso de coagulación evitando una coagulación generalizada⁽⁵⁾.

Los factores plasmáticos de la coagulación se denominan utilizando números romanos, asignados en el orden en el que fueron descubiertos (no existe factor VI). A algunos factores no se les ha asignado un número, como son la precalicreína, calicreína, y el quinínogeno de alto peso molecular (CAPM). Los fosfolípidos plaquetarios no están incluidos en esta clasificación. Todas las proteínas y componentes celulares involucrados en el proceso de coagulación circulan en plasma de forma inactiva en condiciones fisiológicas. Durante el proceso de la coagulación serán activados y entonces se representan con el sufijo «a» después del número romano.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

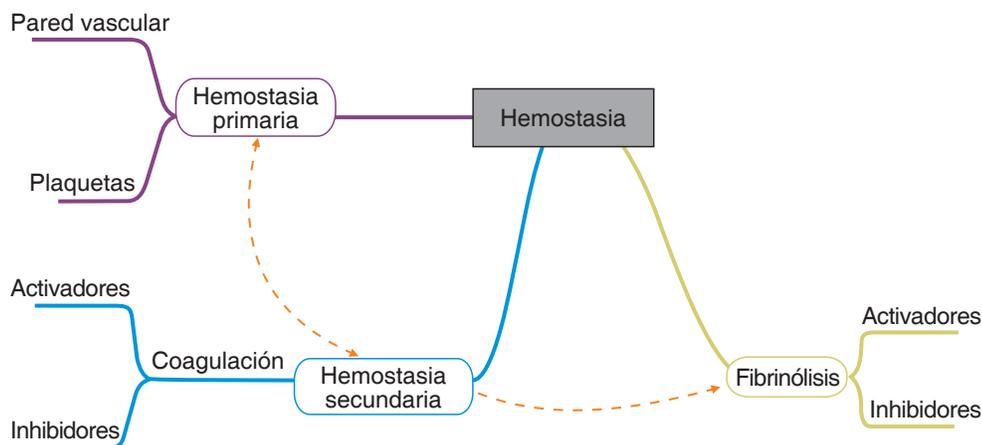


Figura 1.

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se divide en diferentes fases, todas ellas guardan relación entre sí. Las plaquetas activadas van a acelerar el proceso de la coagulación y a su vez los productos de la coagulación van a inducir la activación de las plaquetas.

Se pueden englobar en dos grandes grupos:

- 1) Factores dependientes de vitamina K. La síntesis de los factores de la coagulación se realiza, principalmente, en el hígado y en el endotelio vascular. Requieren vitamina K para su correcta funcionalidad, aquí se incluyen los factores II, VII, IX y X, así como las dos principales proteínas reguladoras de la coagulación proteína C y proteína S. Todos ellos contienen de 10 a 12 residuos de glutamina, que son carboxilados a ácido carboxiglutámico por una carboxilasa que precisa como cofactor a la vitamina K. Este paso es importante para la unión del ion calcio y necesario para la interacción de estas proteínas con las membranas plaquetarias (fosfolípidos plaquetarios).
- 2) Los factores no carboxilados se conocen como P.I.V.K.A. (*Protein Induced by Vitamin K Absence*) que no son funcionales y poseen actividad anticoagulante por un mecanismo competitivo sobre los factores carboxilados.

COFACTORES

Se dividen en dos grupos:

Procofactores plasmáticos: incluyen a los factores V, VIII y quininógeno. El FV circula en plasma como una proteína monomérica y el FVIII circula junto con el factor de von Willebrand (FvW) que al activarse se disociarán por proteólisis.

Procofactores celulares: incluyen al factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM). El FT es el único factor que no se encuentra normalmente en la circulación sanguínea, es una proteína específica presente sobre la membrana plasmática de células como monocitos o células endoteliales. El FT se activa únicamente al entrar en contacto con el FVII, momento en el que se inicia la coagulación plasmática. La TM se expresa sobre las células del endotelio vascular, participa como anticoagulante activando a la proteína C.

Fibrinólisis: consiste en la conversión de una proenzima, el plasminógeno, en su forma activa, la plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina y, así, eliminar el coágulo. Esto depende de la acción proteolítica de dos enzimas: activador tisular del plasminógeno (tPA) y activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA). La plasmina digiere la fibrina del coágulo y la transforma en productos de digestión del fibrinógeno (PDF) que contienen residuos de lisina y arginina en posición carboxiterminal. Estos residuos constituyen los sitios de unión para el tPA y el plasminógeno, y son por tanto responsables de amplificar enormemente la fibrinólisis. A esta tendencia profibrinolítica se opone una actividad antifibrinolítica, de tal modo que sólo un adecuado equilibrio entre ambas fuerzas dará lugar a un correcto funcionamiento del sistema fibrinolítico⁽⁶⁾.

La inhibición de la fibrinólisis se produce a diferentes niveles. Están los inhibidores de los activadores del plasminógeno: el principal inhibidor de la fibrinólisis *in vivo* es el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 o PAI-1, que se sintetiza en el endotelio vascular y también en el hígado. Otros inhibidores son el PAI-2, fundamentalmente de origen placentario y el PAI-3, con una menor actividad antifibrinolítica.

Otro mecanismo que regula negativamente la activación del plasminógeno, se trata de la vía del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). Los residuos de los aminoácidos básicos exhibidos en la superficie de la fibrina parcialmente degradada sirven de anclaje al plasminógeno y al tPA. Cuando el plasminógeno y el tPA coinciden en la superficie del coágulo de fibrina, se produce la conversión del plasminógeno a plasmina. A este nivel el TAFI, una vez activado por la trombina (TAFIa), es capaz de eliminar los residuos de lisina y arginina de la superficie de la fibrina, impidiendo la formación de plasmina y, por lo tanto, limitando la fibrinólisis⁽⁷⁾.

A otro nivel se puede regular la actividad proteolítica de la plasmina por la acción de la α 2-antiplasmina, su principal inhibidor fisiológico, y, en menor medida, por la

α 2-macroglobulina y el TAFIa. Éstos son, básicamente, los factores implicados en la fibrinólisis, de tal modo que una correcta hemostasia depende del balance de fuerzas entre

todas estas tendencias opuestas. Hay que resaltar que se trata de un equilibrio dinámico y adaptable a diferentes situaciones tanto fisiológicas como patológicas⁽⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Cesarman-Maus G, Meillón L, Volkow P, Vargas-Ruiz AG, Cornejo P, López-Navarro O, et al. Treatment of cancer and thrombosis: practical approach. *Rev Invest Clin.* 2013;65:174-182.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
3. Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. The Surgery in Platelet disorders And Therapeutic Approach (SPATA) study. *Haematologica.* 2017. pii: haematol.2016.160754.
4. Soviero F, Geraci A, Termine S, Sanfilippo A, Maritano RM, D'Arienzo M, et al. Bleeding in orthopaedic surgery: the role of blood transfusion and erythropoietin alpha. *Acta Biomed.* 2010;81:125-129.
5. Huntington JA. Thrombin plasticity. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1824:246-252.
6. Hur WS, Mazinani N, Lu XJ, Britton HM, Byrnes JR, Wolberg AS, et al. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood.* 2015;126:2329-2337.
7. Ünlü B, Bogdanov VY, Versteeg HH. Interplay between alternatively spliced Tissue Factor and full length Tissue Factor in modulating coagulant activity of endothelial cells. *Thromb Res.* 2017;156:1-7.
8. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol.* 2006;208:327-339.