

Fisiología de la coagulación

Dr. Oscar Iván Flores-Rivera,* Dra. Karina Ramírez-Morales,** Dr. José Martín Meza-Márquez,*
Dr. Jorge Arturo Nava-López*

* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

** Residente de Anestesiología. Hospital General de México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Oscar Iván Flores-Rivera
Av. Cuauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores, 06720, Del. Cuauhtémoc,
Ciudad de México, D.F.
Tel: 54 24 72 00
E-mail: firox83@hotmail.com

Recibido para publicación: 02-09-14.

Aceptado para publicación: 26-11-14.

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

RESUMEN

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. La hemostasia para su estudio se divide en primaria y secundaria. La hemostasia primaria se refiere a los procesos mediante los cuales se lleva a cabo el tapón plaquetario a través de la adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. La hemostasia secundaria involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo principal objetivo es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo. Finalmente se encuentra el proceso de fibrinólisis, el cual se encarga de remover los restos del coágulo una vez reparado el daño tisular. Estos sistemas en condiciones fisiológicas mantienen un equilibrio perfecto, que al perderse da lugar a estados patológicos como sangrado o trombosis.

Palabras clave: Fisiología, hemostasia, fibrinólisis.

SUMMARY

Hemostasis is the process that maintains the integrity of a closed, high-pressure circulatory system after vascular damage. For study purpose is divided into primary and secondary. Primary hemostasis refers to the processes by which the platelet plug is formed through adhesion, activation, secretion, and platelet aggregation. Secondary hemostasis involves activation of the enzyme system whose major objective is the formation of thrombin and fibrin for clot stabilization. Finally there is the process of fibrinolysis, which is responsible for removing the remains of the clot once repaired tissue damage. These systems under physiological conditions maintain a perfect balance and when lost, lead to a pathological condition, such as bleeding or thrombosis.

Key words: Physiology, hemostasis, fibrinolysis.

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los eventos necesarios para la reparación del daño. La hemostasia se divide para su estudio en primaria y secundaria. La hemostasia primaria se caracteriza por el reclutamiento y activación de las plaquetas para formar el tapón plaquetario, mientras que la hemostasia secundaria se caracteriza por la activación del sistema de coagulación con el objetivo de formar fibrina. Finalmente se presenta la cascada de fibrinólisis, encargada de la degradación del coágulo una vez que se ha reparado el daño vascular o tisular.

HEMOSTASIA PRIMARIA

Es el proceso de formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, llevándose a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta. Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas^(1,2).

En la hemostasia primaria existe una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos

mecanismos se ordenan en las siguientes fases: 1) adhesión, 2) activación y secreción; y 3) agregación^(1,2).

Ante una lesión vascular, las plaquetas se unen al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. Este proceso inicial se llama adhesión plaquetaria. Aunque el endotelio tiene múltiples proteínas adhesivas, la más importante para la adhesión plaquetaria es el colágeno. La unión de las plaquetas a las proteínas adhesivas depende de receptores específicos para cada proteína adhesiva en la membrana plaquetaria. El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIb/IX y el factor de von Willebrand (FvW), éste se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/IX se le una, fijando la plaqueta al colágeno⁽²⁻⁴⁾.

Al activarse, las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos. Simultáneamente, ocurre la secreción plaquetaria de sustancias activas almacenadas en los gránulos (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno)⁽³⁾. Algunas de estas sustancias consideradas agonistas aceleran la formación del coágulo plaquetario y la reparación tisular (epinefrina, tromboxano, adenosín trifosfato, colágeno, tromboxano A2). Los agonistas estimulan la unión de unas plaquetas con otras, el reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo

se conoce como agregación plaquetaria. En este punto, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empaçadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina. Para la agregación se requiere fibrinógeno y su receptor, la GPIIb/IIIa^(3,4).

La membrana de las plaquetas activadas también ofrece el ambiente ideal para acelerar la generación de fibrina, al proveer de fosfolípidos necesarios para la formación del coágulo definitivo, principalmente una lipoproteína denominada factor plaquetario 3. Además, la membrana plaquetaria activada tiene otros fosfolípidos, ligandos para los factores Va, VIIIa, IXa y Xa. Acelera y localiza la activación del factor II y X en el sitio de la lesión vascular, y protege al factor Xa de la inhibición por AT III (Figura 1)⁽⁵⁾.

HEMOSTASIA SECUNDARIA

La hemostasia secundaria comprende la activación del sistema de coagulación y de acuerdo con el modelo celular se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

Iniciación

El factor tisular (FT), también conocido como tromboplastina o factor III, es sintetizado por diferentes tipos celulares y

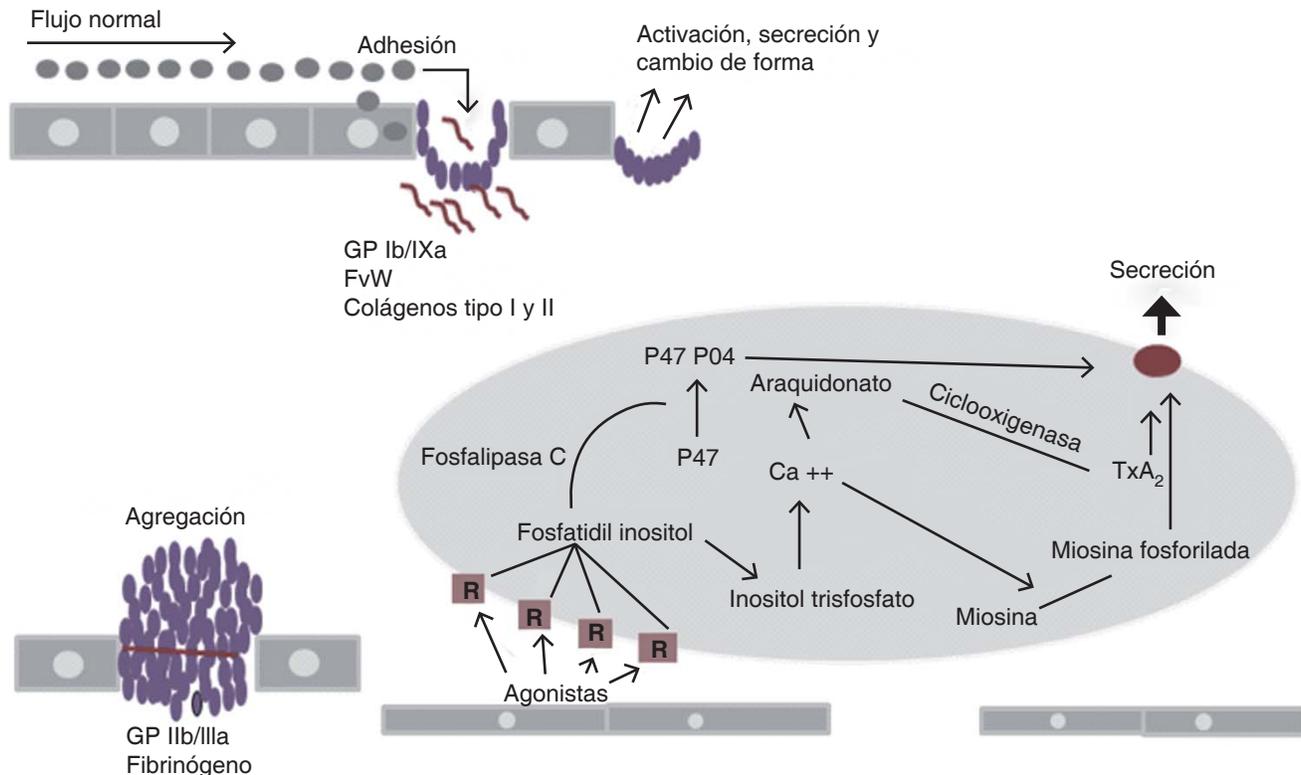


Figura 1. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular. La adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, factor de von Willebrand (FvW) y GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La enzima ciclooxygenasa convierte al araquidonato en tromboxano A2 (TxA₂) un agente agonista y vasoconstrictor.

expresado en la membrana celular. Aunque el factor tisular se encuentra localizado en la membrana de las células donde se ha formado, éste se puede expresar en una gran variedad de células extravasculares en condiciones normales, además de expresarse en monocitos y células endoteliales en estados inflamatorios. Evidencia reciente sugiere que las vesículas de membrana que contienen factor tisular, pueden unirse a la superficie plaquetaria de un trombo en evolución. La fuente y el papel de dichas vesículas permanecen sin aclararse, sin embargo, es claro que las plaquetas normales circulantes no activadas, no contienen ni expresan factor tisular^(6,7).

Para que la hemostasia secundaria inicie, debe existir lesión endotelial que permita al plasma entrar en contacto con el factor tisular expresado en las membranas celulares.

El factor VII es una proteína dependiente de vitamina K, producida en el hígado, con la vida media más corta de todos los factores procoagulantes y es la única que circula en forma activada y no activada. El factor VII puede ser activado por los factores IXa, Xa, XIIa, trombina, plasmina o la proteasa activadora de factor VII. El activador fisiológico más significativo del factor VII es aún un misterio, con algunas pistas que sugieren un proceso de autoactivación. El factor IX parece jugar un papel preponderante en la activación del factor VII, debido a que humanos con hemofilia B tienen bajos niveles de factor VIIa. El factor VII en el plasma se une estrechamente al factor tisular activando rápidamente a proteasas procoagulantes y anticoagulantes. El complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX. El factor X activa al factor V y a otras proteasas no coagulantes, sin embargo, puede ser inhibido rápidamente por la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés) o por la antitrombina III (ATIII), si abandona el ambiente protector de la superficie celular. El complejo FT/VIIa puede autoactivarse así mismo. El factor VIIa libre no puede ser inactivado por proteasas plasmáticas y tiene una vida media de dos horas. El factor VIIa es protegido de la inactivación a menos que se encuentre unido al FT y su función principal es la de vigilar la circulación y buscar zonas donde se encuentre expuesto el FT para activar la circulación. Por otro lado, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, lo cual es un paso importante en la activación plaquetaria y del factor VIII durante la fase de amplificación^(6,7).

Amplificación

Las pequeñas cantidades de trombina generada en la fase de iniciación tienen diferentes efectos sobre múltiples áreas de la coagulación. La trombina es un potente activador plaquetario a través de la vía de los receptores activados por proteasas (PAR, por sus siglas en inglés). Este período protrombótico ascendente es referido como la fase de amplificación y resulta en la activación de las plaquetas con exposición de los

fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con liberación del contenido de sus gránulos. Durante la activación, las plaquetas liberan de sus gránulos alfa a la superficie, factor V parcialmente activado, el cual es completamente encendido por la trombina y el factor Xa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de von Willebrand (FvW) del factor VIII para activarlo posteriormente. Las plaquetas reclutadas al sitio de lesión durante esta fase, proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación^(6,7).

Propagación

En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VII (activados por las pequeñas cantidades de trombina producidas en esta fase). Después, el factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando un complejo de tenasa. El complejo de «ten asa» activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente a través de la acción del complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El complejo de tenasa se cree que es 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa⁽⁸⁾. El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombina, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo.

En ausencia del factor VIII (como en la hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); sin embargo, la fase de propagación se encuentra severamente disminuida, lo que lleva a una mala formación del coágulo y son incapaces de realizar una hemostasia adecuada (Figura 2)^(6,8).

FIBRINÓLISIS Y ANTICOAGULACIÓN

La fibrina tiene un papel esencial en la hemostasia, como producto primario de la cascada de coagulación y como sustrato último en la fibrinólisis. La eficiencia de la fibrinólisis es altamente influenciada por la estructura del coágulo, las isoformas del fibrinógeno, los polimorfismos, el grado de generación de trombina y el ambiente bioquímico en el que se desarrollan.

El estado fisiológico normal corresponde a una tendencia en donde los mecanismos inhibitorios prevengan el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación, ello limita el fenómeno a la región vascular dañada. El primero de ellos bloquea la iniciación, a través de un polipéptido de cadena única producido por el endotelio sano, llamado el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que bloquea las consecuencias de la unión entre el factor VIIa y el factor tisular⁽⁹⁾.

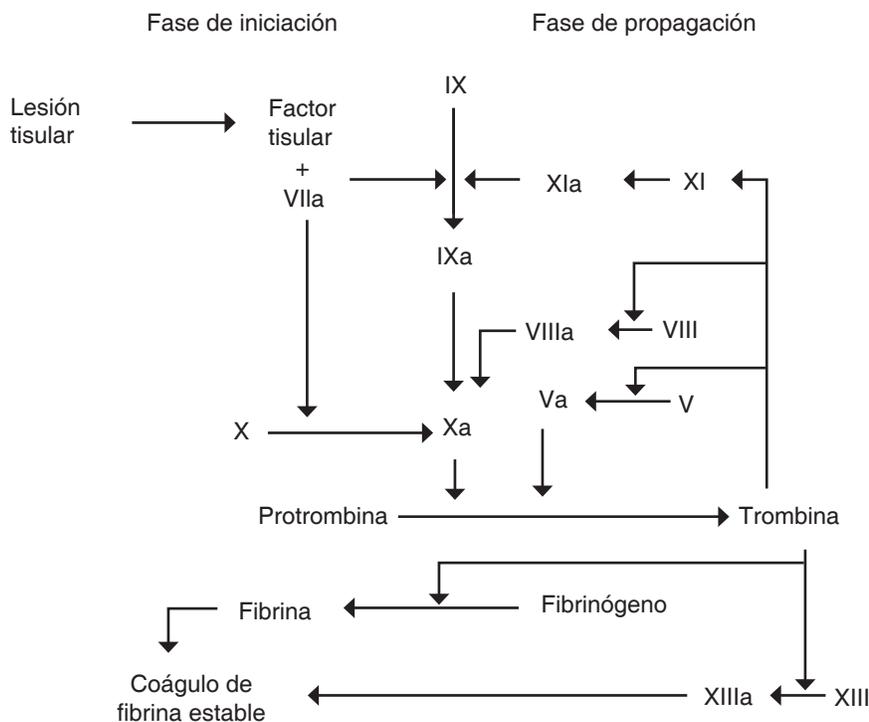


Figura 2.
Modelo celular de la coagulación.

Otros mecanismos inhibitorios son capaces de bloquear la coagulación una vez iniciada, como la antitrombina (antes antitrombina III), que fisiológicamente es activada por un glicosaminoglicano de origen endotelial (el heparán sulfato) y farmacológicamente por la heparina. La antitrombina actúa inhibiendo todos los factores de coagulación con acción de serinproteasas (IX, X, XI, XII y trombina). Otro producto del endotelio sano, la trombomodulina, en unión con la trombina, activa la proteína C que, junto a su cofactor, la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación (factores VIII y V)⁽¹⁰⁾.

La agregación plaquetaria también es constantemente inhibida por productos secretados por el endotelio sano: óxido nítrico, prostaciclina (PGI₂, la cual ejerce la función contraria al tromboxano A₂) y la ecto-ADP-asa, que degrada el ADP circulante⁽¹⁰⁾.

Una vez formado el coágulo, la fibrinólisis mediada por plasmina es la responsable de removerlo, tanto en etapas tardías del trauma vascular como en trombosis patológica. La trombina y la oclusión vascular inducen al endotelio a producir el activador tisular de la plasmina (t-PA). Otro activador es inducido por los factores de contacto (PK, HMHK y XII), que convierten la prourocinasa en activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA). Cuando estos activadores superan los mecanismos inhibidores de activación del plasminógeno (TAFI), antes mencionados, se activa la plasmina, que corta los residuos de lisina y arginina en el extremo carboxilo terminal de la fibrina y revierten la polimerización, con lo que la convierten en productos de degradación de la fibrina, como el dímero D⁽¹¹⁾.

El fibrinógeno es una proteína soluble de 340 kDa, el cual se encuentra circulando en la sangre total a concentraciones de 2 a 4 mg/dL. Consiste en dos sets de tres distintas cadenas de disulfido unidos a polipéptido (A α , B β , $\gamma\gamma$), que son sintetizadas por tres genes separados en el cromosoma 4. El objetivo molecular principal de la trombina es el fibrinógeno, el cual es convertido en monómeros de fibrina, debido a la eliminación de la trombina en fibrinopéptidos N-terminales A y B. El monómero resultante es un disulfido unido a una proteína trinodular que sus dominios N y C terminales se convierten en los nódulos E y D respectivamente⁽¹²⁾.

Pues bien, desde el momento en que se está formando el coágulo en el cuerpo, el sistema fibrinolítico se inicia para romperlo. El efecto final del sistema fibrinolítico es la plasmina, el cual escinde la fibrina en productos solubles de degradación. La plasmina se produce por el precursor inactivo del plasminógeno por la acción de dos activadores: el activador tipo urocinasa de plasminógeno (uPA) y el activador de plasminógeno tipo tisular (tPA). El PAs (activador de plasminógeno) es regulado por el inhibidor del activador de plasminógeno (PAIs). El plasminógeno es encontrado en mucha mayor cantidad en plasma que el PAs. La liberación de tPA de las células endoteliales es provocada por la trombina y la oclusión venosa. El tPA y el plasminógeno se unen para envolver el polímero de fibrina. Una vez que el plasminógeno es activado y se transforma en plasmina se une a la fibrina en un sitio específico en donde existen residuos de lisina y arginina, resultando en la disolución del coágulo.

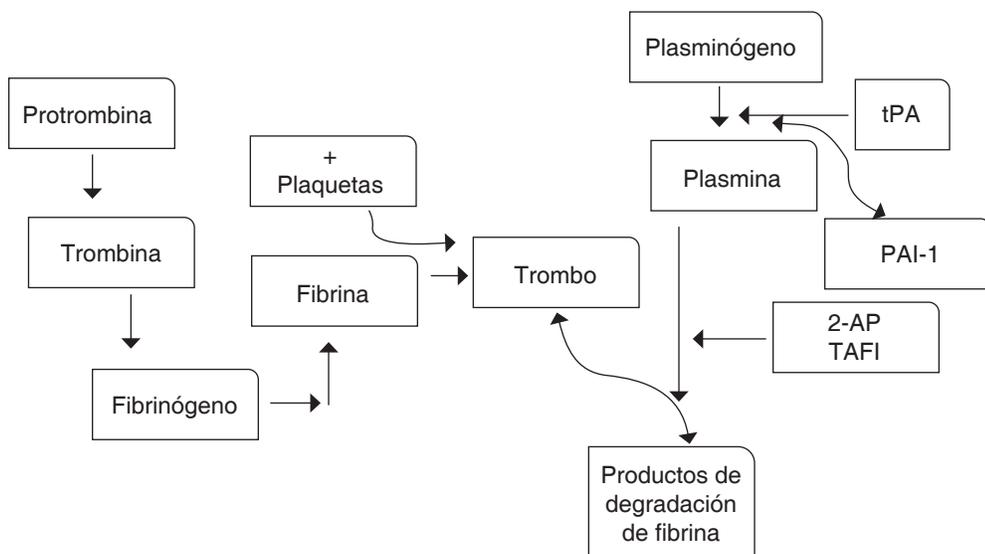


Figura 3.

Cascada de fibrinólisis. tPA: activador de plasminógeno tipo tisular, PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.

El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) es un zimógeno que puede ser activado (TAFIa) por la trombina o por la plasmina⁽¹³⁾. Como la fibrina es degradada por la plasmina, sus lisinas C-terminal son expuestas y mejoran la activación de plasminógeno adicional a la plasmina. La TAFIa elimina las lisinas C terminales desde la fibrina y así inhibe el cofactor de actividad de la fibrina para la activación del plasminógeno (Figura 3).

La fibrinólisis es esencial para deshacer los coágulos durante el proceso de cicatrización de heridas y remover los coágulos intravasculares que se pueden manifestar como trombosis. La acumulación intravascular de fibrina también está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Un sistema antifibrinolítico efectivo que tiende a proteger contra el proceso crónico de la enfermedad aterosclerótica vascular

y del el proceso agudo de trombosis⁽¹⁴⁾. A la inversa, los defectos en la fibrinólisis incrementan el riesgo de enfermedad aterotrombótica. La efectividad de la homeostasia in vivo no depende únicamente de las reacciones procoagulantes, sino también del proceso de fibrinólisis⁽¹⁵⁾.

Finalmente, los procesos de hemostasia y fibrinólisis en condiciones normales guardan un equilibrio perfecto entre ellos, lo que permite mantener la integridad del sistema vascular. Cuando estos mecanismos se pierden pueden aparecer diversos síndromes que van desde la hemorragia hasta la trombosis. El entendimiento de cada una de estas fases, permitirá al clínico establecer la causa de la enfermedad y ofrecer la mejor estrategia de tratamiento dirigida a restablecer el equilibrio entre sangrado y procoagulación.

REFERENCIAS

1. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-2494.
2. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-949.
3. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2009;102:248-257.
4. Tselepis AD, Gerotziapas G, Andrikopoulos G, Anninos H, Vardas P. Mechanisms of platelet activation and modification of response to antiplatelet agents. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52:128-140.
5. Osaki T, Ichinose A. Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation. *Nippon Rinsho.* 2014;72(7):1206-1211.
6. McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med.* 2012;27:40-45.
7. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-965.
8. Lu G, Broze GJJ, Krishnaswamy S. Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway: differential regulation by tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III. *J Biol Chem.* 2004;279:17241-17249.
9. Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007;21:131-142.
10. Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation.* 2005;12:247-258.
11. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thrombosis Research.* 2014;133:S38-S40.
12. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2014. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
13. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1995;270:14477-14484.
14. Huber K, Christ G, Wojta J, Gulba D. Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. *Thrombosis Research.* 2001;103:S7-S19.
15. Xiao Q, Danton MJ, Witte DP, Kowala MC, Valentine MT, Bugge TH, et al. Plasminogen deficiency accelerates vessel wall disease in mice predisposed to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10335-10340.