

Fisiología de la hemostasia

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA**

Universidad Abierta Interamericana

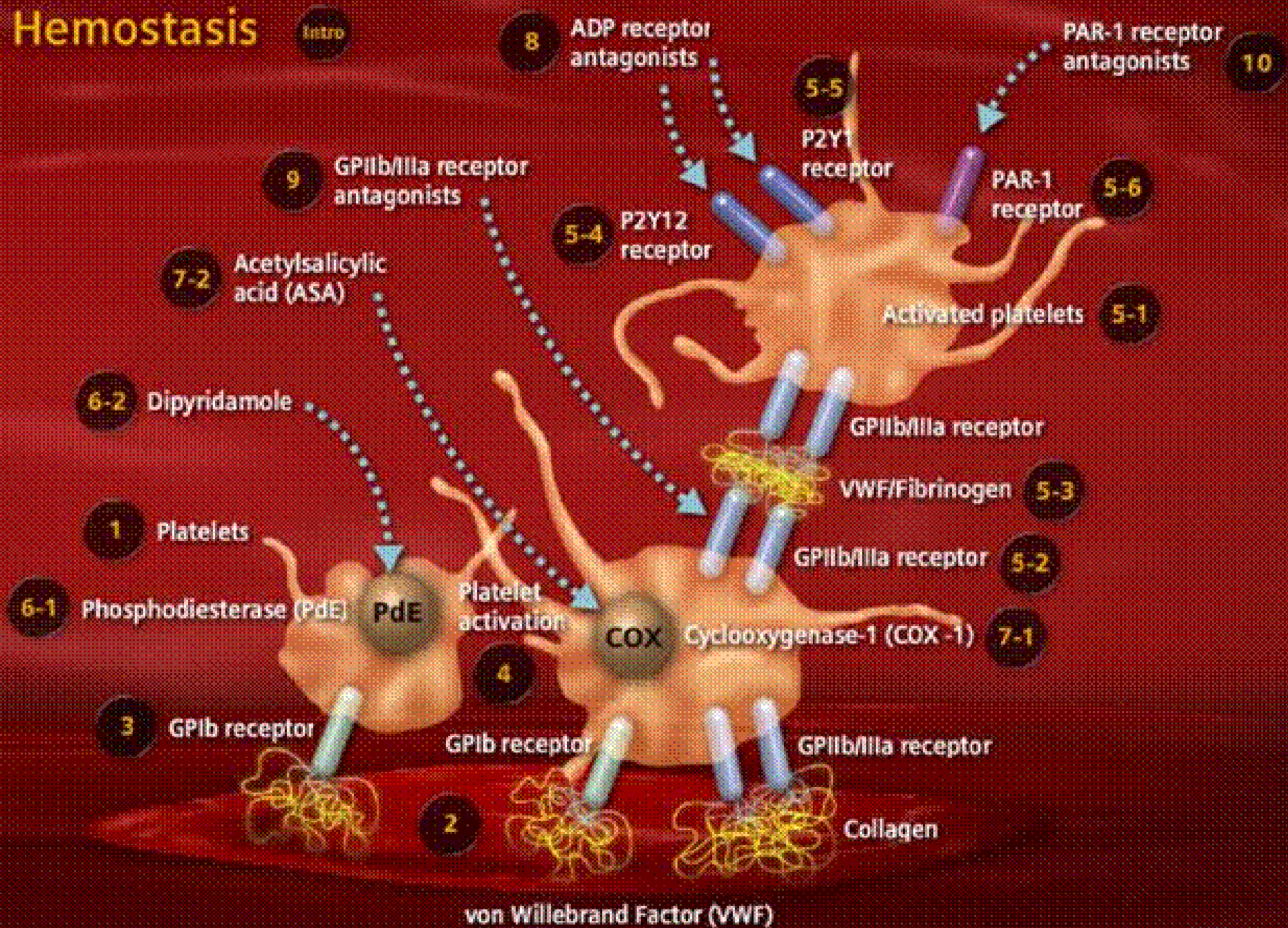
Las funciones de la sangre

Respiratoria	produce el intercambio entre oxígeno y anhídrido carbónico
Energetica	lleva las sustancias nutritivas a todas las células
Depurativa	recoge todos los desechos y los conduce a los órganos destinados a destruirlos.
Termoreguladora	distribuye el calor
Reguladora del equilibrio hidrico	por intermedio del plasma
Defensiva	transporta los glóbulos blancos y los anticuerpos
Coagulante	gracias a la acción de las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación.

Las funciones de la sangre

Respiratoria	produce el intercambio entre oxígeno y anhídrido carbónico
Energetica	lleva las sustancias nutritivas a todas las células
Depurativa	recoge todos los desechos y los conduce a los órganos destinados a destruirlos.
Termoreguladora	distribuye el calor
Reguladora del equilibrio hidrico	por intermedio del plasma
Defensiva	transporta los glóbulos blancos y los anticuerpos
Coagulante	gracias a la acción de las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación.

Hemostasis



**COMPRENDER ESTOS
MECANISMOS CAMBIO
RADICALMENTE LA
MORTALIDAD EN
INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO , EN LA
ANGINA INESTABLE Y EN
EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR**

MECANISMO DE LA HEMOSTASIA

Se divide en:

Hemostasia Primaria:

Vasoconstricción

Formación del tapón plaquetario

Hemostasia Secundaria:

Mecanismo de coagulación

Reparación del tejido dañado



El endotelio como protagonista

PROPIEDADES DEL ENDOTELIO

HEMOSTÁTICAS/PROTROMBÓTICAS

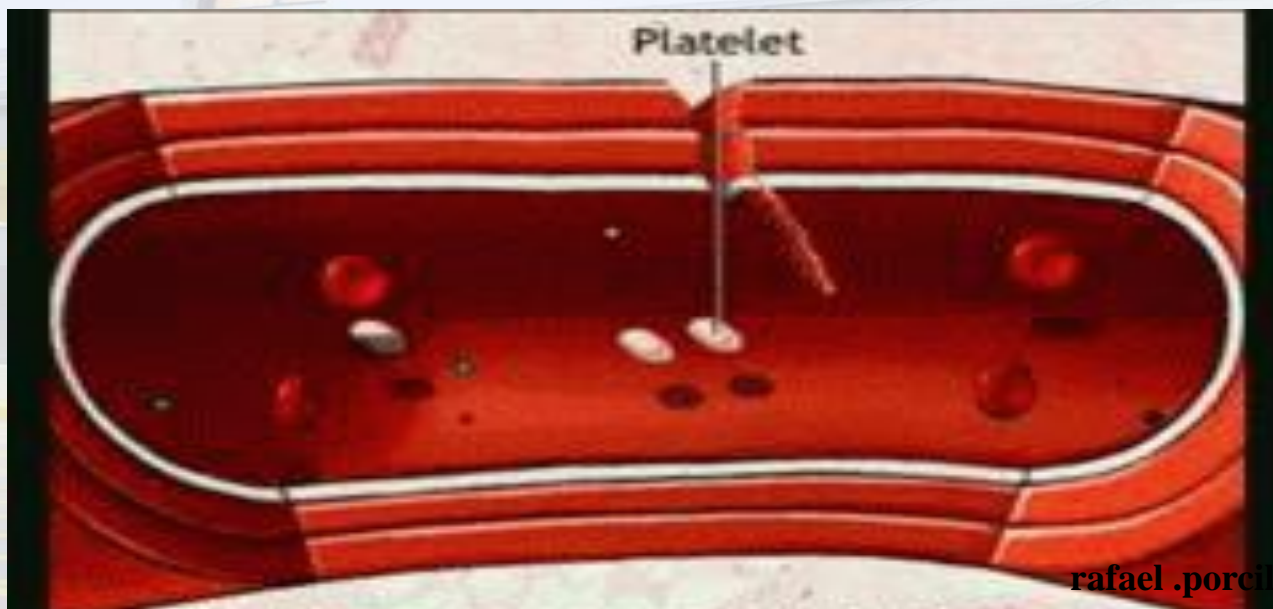
- Propiedades activadoras de las plaquetas
 - producción de endotelina
 - producción de factor de vW.
- Propiedades procoagulantes
 - producción de factor tisular
 - fijación de factores de coagulación
- Inhibición de fibrinólisis
 - producción de la-TP-1
- Vasoconstricción mediada por endotelina
- Función de barrera endotelial

LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

COAGULACIÓN

**EXPOSICIÓN DEL
SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)**



LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

COAGULACIÓN

**EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)**

ADHESIÓN PLAQUETARIA

CAMBIO DE FORMA

AGREGACION PRIMARIA (LAXO)

REACCIÓN DE LIBERACIÓN

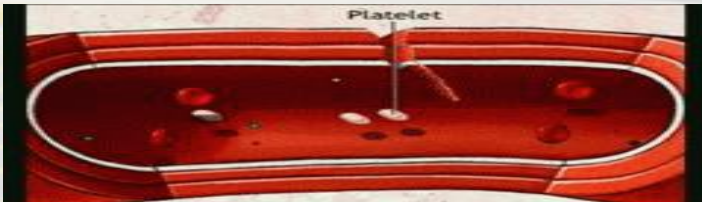
TROMBINA

FIBRINA

**ADP ENDOPERÓXIDOS
TROMBOXANO A2
SEROTONINA, ETC**

**AGREGACION 2DARIA.
TAPÓN DEFINITIVO**

**REACCIONES
LIMITANTES**



EXISTEN TRES PASOS IMPORTANTES

- 1.- **contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado.**
- 2.- **adherencia de las plaquetas circulantes y posterior agregación. originando el tapón plaquetario.**
- 3.- **coagulación de la sangre.**

Hemostasia

Hemostasia primaria

Espasmo vascular

1) Vasoconstricción nerviosa

✦ **SNS** → noradrenalina

2) Vasoconstricción química

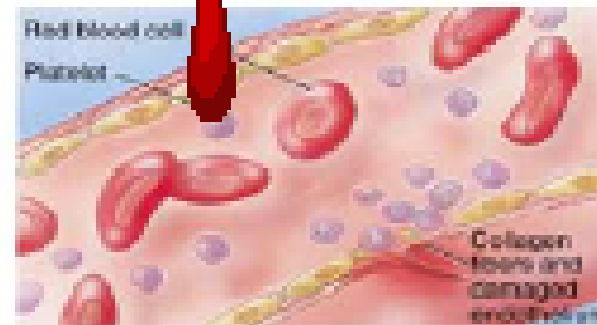
✦ **Plaquetas** → serotonina, ADP, TXA₂

Formación del tapón plaquetario

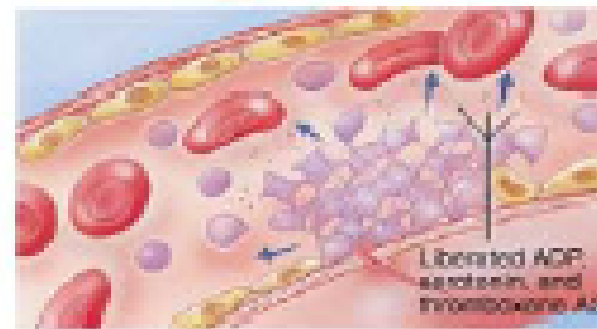
1) Adhesión plaquetaria

2) Reacción de liberación plaquetaria

3) Agregación plaquetaria



1) Platelet adhesion



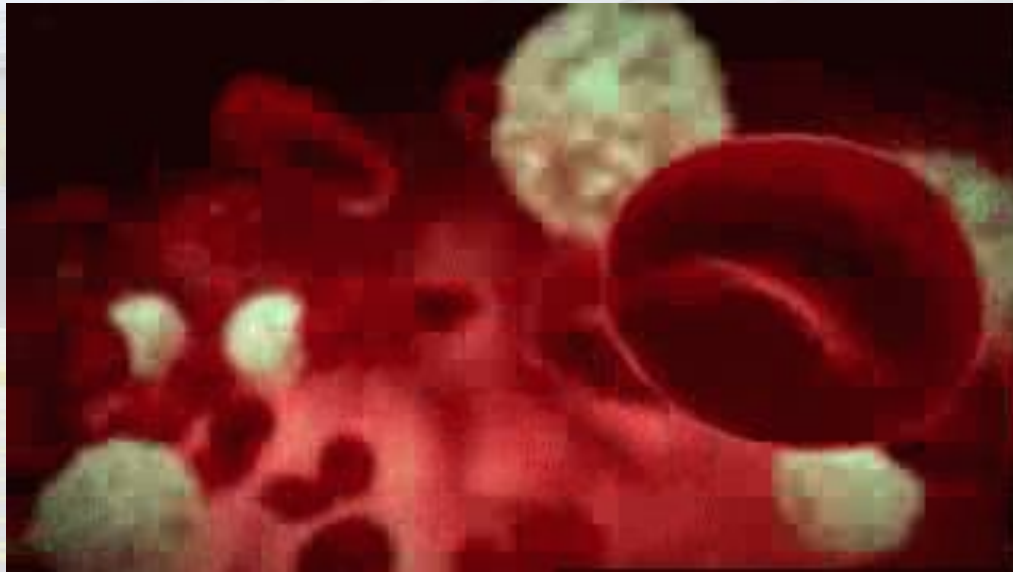
2) Platelet release reaction



HEMOSTASIA SECUNDARIA:

**PERMITE EL MANTENIMIENTO DEL TAPÓN
HASTA LA CICATRIZACIÓN COMPLETA.**

**EL TAPÓN SE REABSORBE POR
“FIBRINOLISIS”, REEMPLAZO POR TEJIDO
ORGANIZADO.**



Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)

Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)

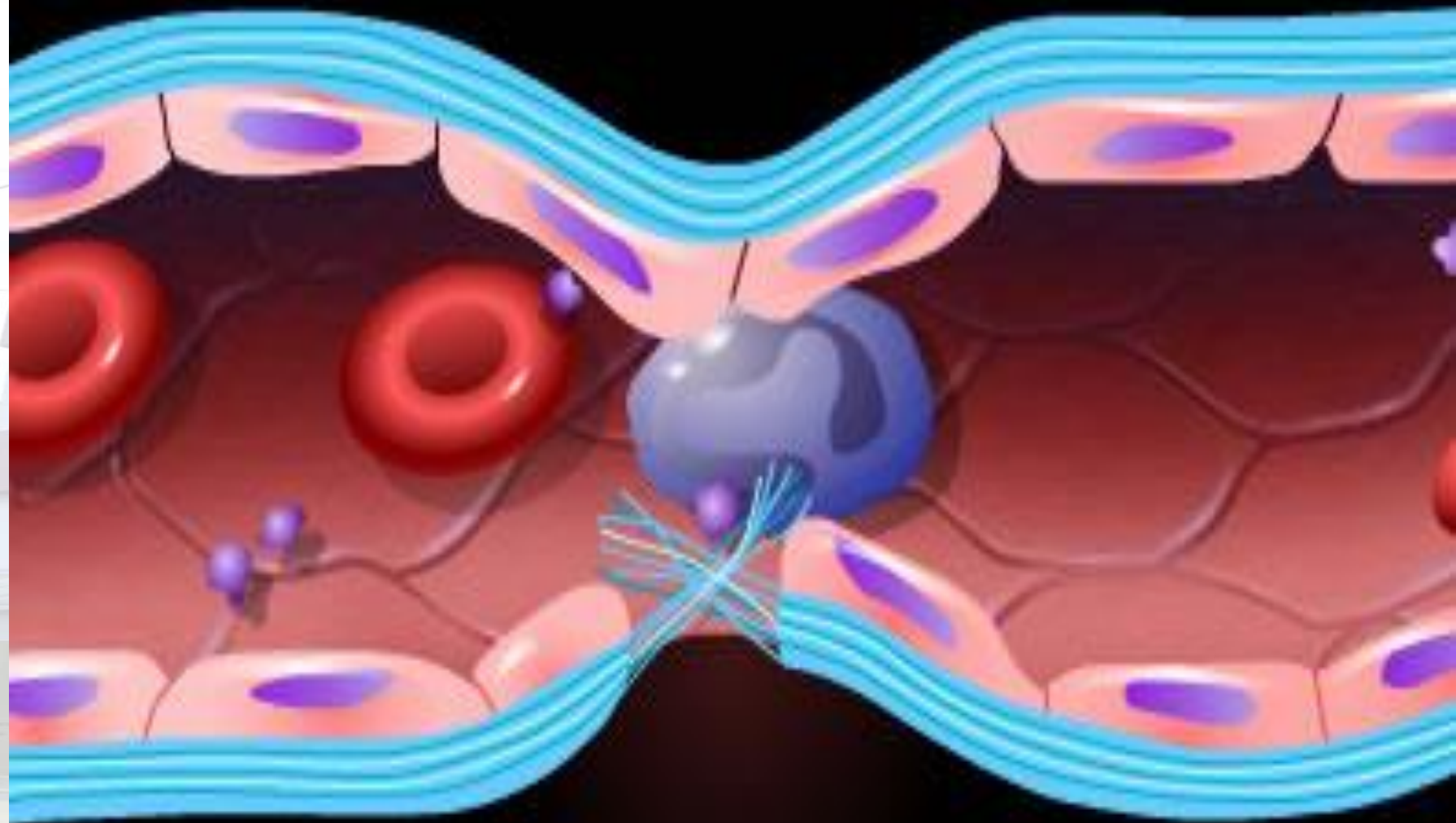
EXISTEN TRES PASOS IMPORTANTES

1.- contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado

2.- adherencia de las plaquetas circulantes y posterior agregación. originando el tapón plaquetario.

3.- coagulación de la sangre.

Vasoconstriction

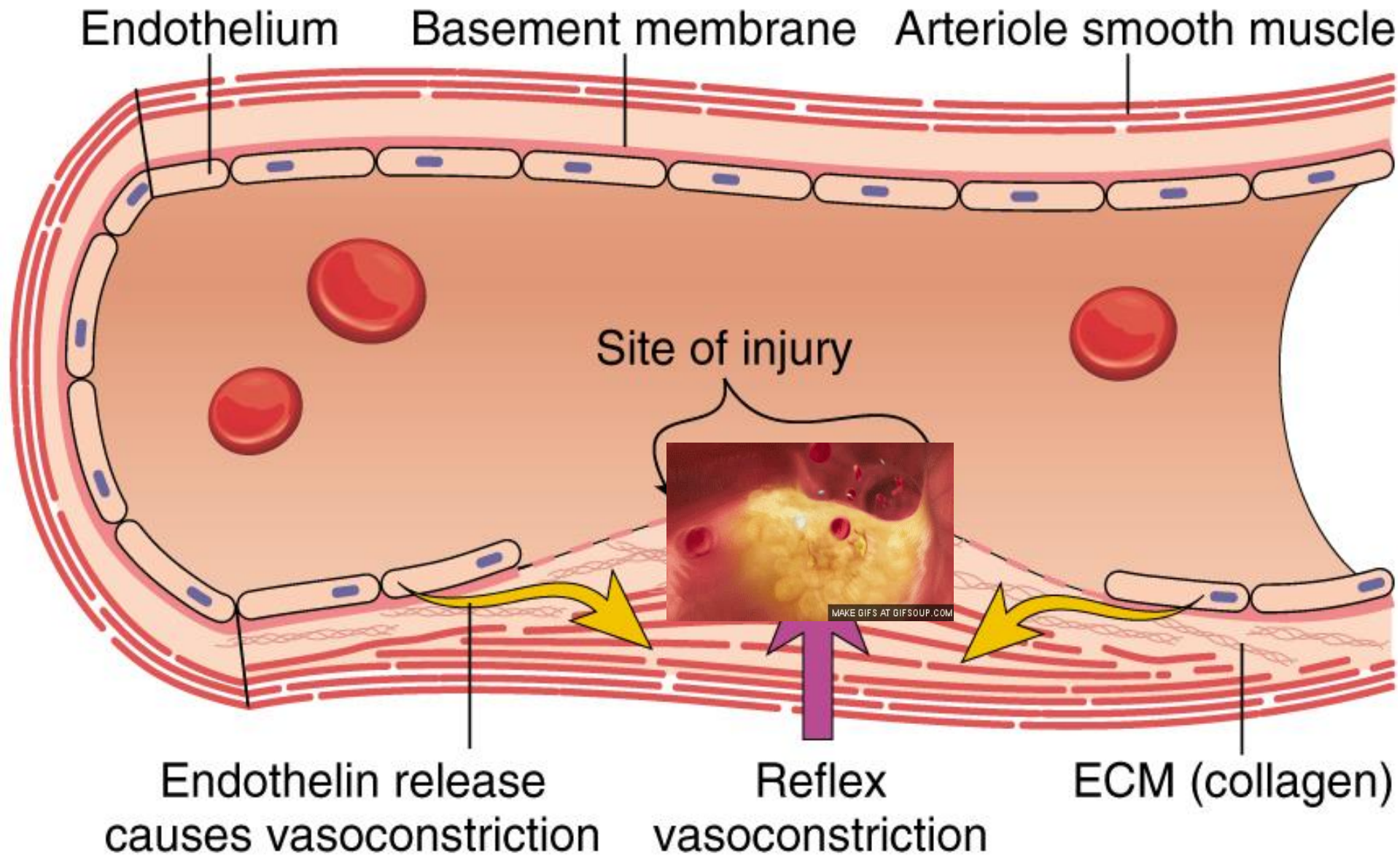






**Siempre, todo
daño endotelial
curso con
vasoconstricción**

A. VASOCONSTRICTION



VASOCONSTRICCIÓN

- Músculo liso vascular
- Reduce flujo sanguíneo a la zona dañada
- Facilita fases hemostáticas siguientes
- Serotoninas plaquetarias y TxA2
- Endotelina
- Bradicinina: ↑ permeabilidad vascular



ESPASMO VASCULAR

Traumatismo en la pared del vaso => el musculo liso se contraiga => disminuye el flujo sanguíneo.



Reflejos nerviosos.



Factores de contracción:

factores autacoides locales de plaquetas y tejidos (tromboxano A2).

Espasmo miógeno local.

SUSTANCIAS VASOCONSTRICTORAS DEL ENDOTELIO.

ENDOTELINA

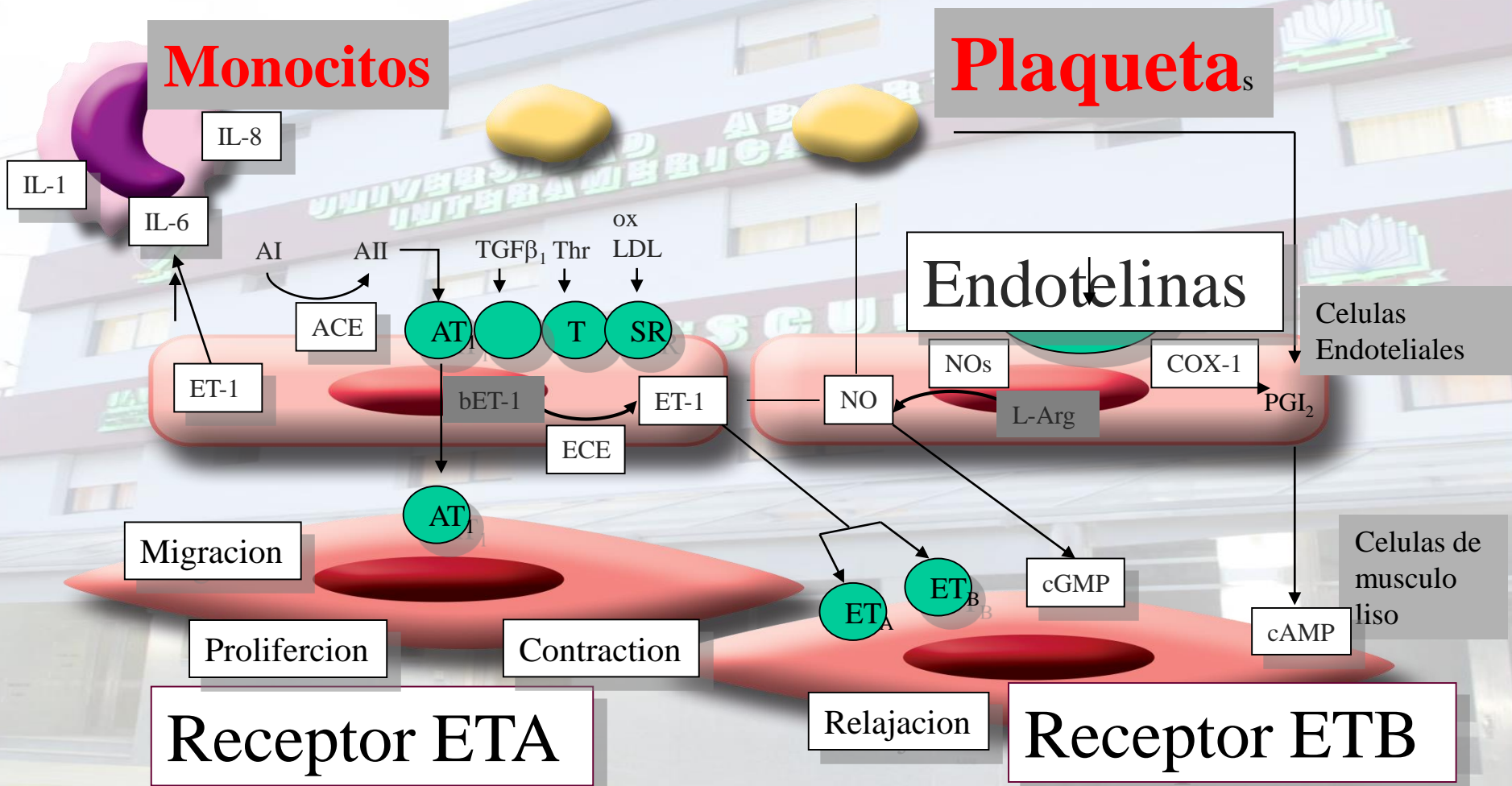
TROMBOXANO A2

ANGIOTENSINA II



ENDOTELINA

desempeña un papel importante en el daño endotelial



Vasoconstriccion
SMC migracion + proliferacion

ET-1 clearance
Vasodilacion/antiproliferativo

Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)

Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)



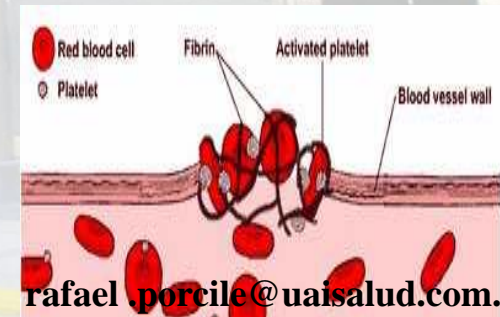
**Adhesion
plaquetaria**

+

**Agregación
plaquetaria**

=

Tapón plaquetario





(a few seconds later)



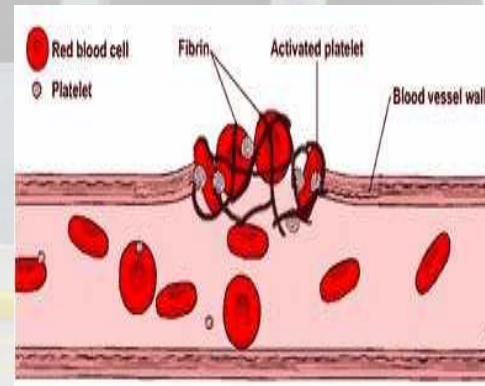
De tapon plaquetario
primario

a

plaquetario estable

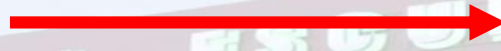
a

tapon hemostatico

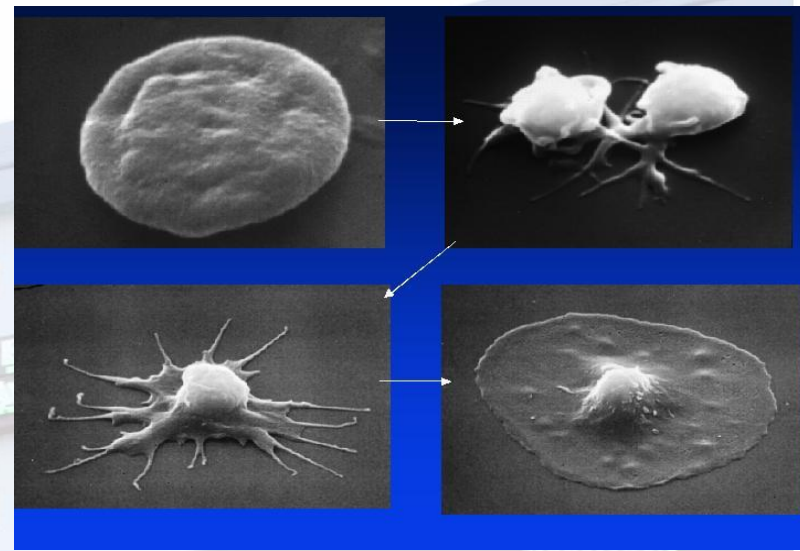


Coagulación

Fibrinogeno



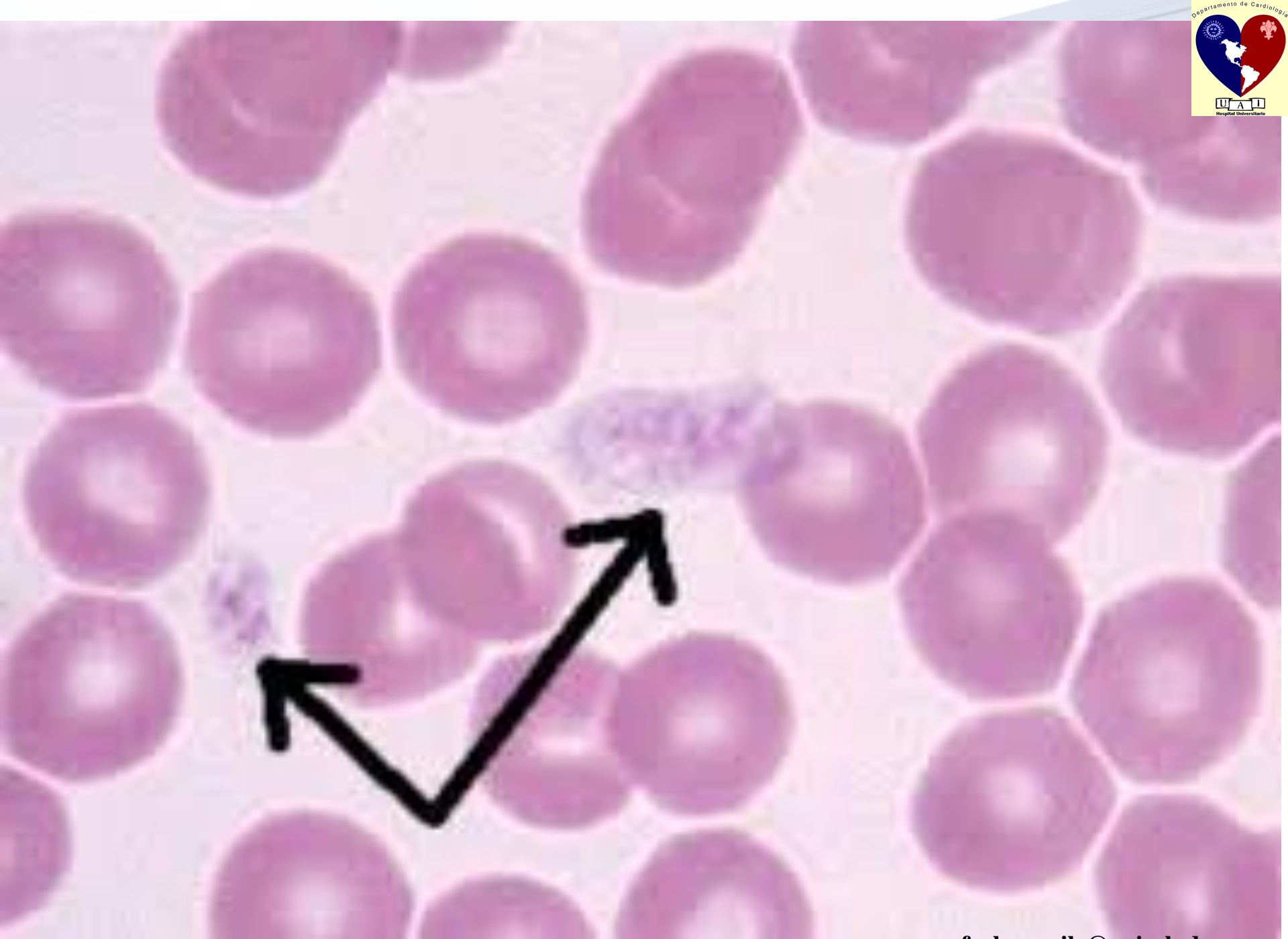
Fibrina



plaquetario estable
a
tapon hemostatico







Dialogo químico entre plaquetas y endotelio



ACTIVACIÓN Y RESPUESTA PLAQUETARIA

1.- ACTIVACIÓN POR DIFERENTES “INDUCTORES” (TROMBINA, COLÁGENO, ADP).

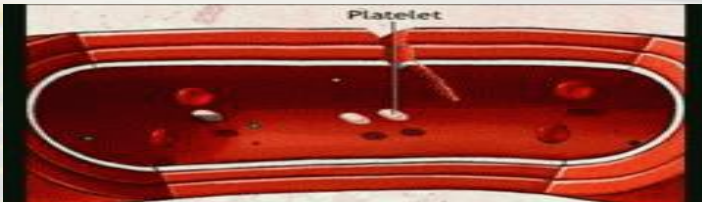
PARCIALMENTE ACTIVADAS: POR SUST.EXTRAÑAS
(VIDRIO) U OTRAS PLAQUETAS.

2.- RESPUESTA PLAQUETARIA: SIMILAR PARA TODOS LOS INDUCTORES.

- a) CAMBIO DE FORMA
- b) AGREGACIÓN (SE ACUMULAN)
- c) 3 PROCESOS SECRETORIOS DIFERENTES (ADP)
- d) LIBERACIÓN DE AC.ARAQUIDÓNICO (PG Y TX. A₂)



LESIÓN VASCULAR



LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)

COAGULACIÓN

ADHESIÓN PLAQUETARIA
CAMBIO DE FORMA
AGREGACION PRIMARIA (LAXO)
REACCIÓN DE LIBERACIÓN

TROMBINA

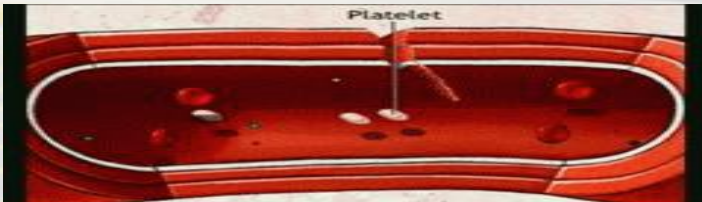
FIBRINA

ADP
CÍCLICOS TROMBOXANO A2
SEROTONINA, ETC

ENDOPERÓXIDOS

AGREGACION 2DARIA.
TAPÓN DEFINITIVO

REACCIONES
LIMITANTES



Plaquetas

Médula osea –
megacariocitos – plaquetas

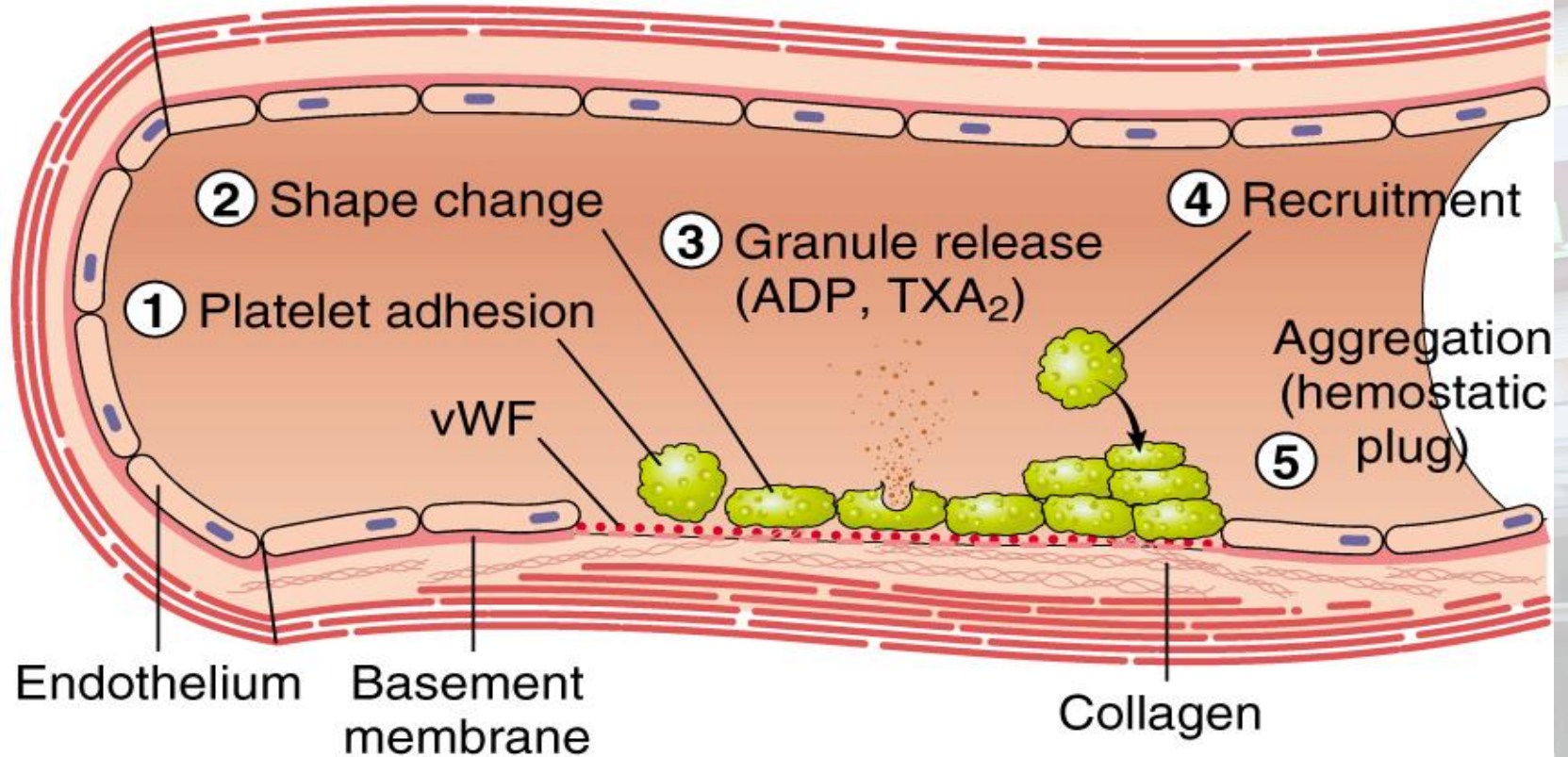
- No tienen núcleo

Circulan de 150,000 –
400,000/mm.

- Vida media de 7 – 9 días



B. PRIMARY HEMOSTASIS



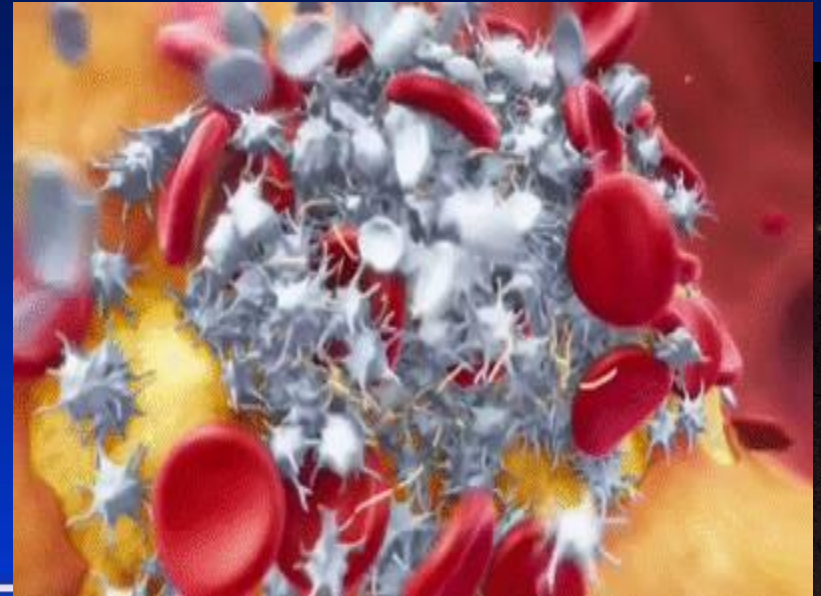
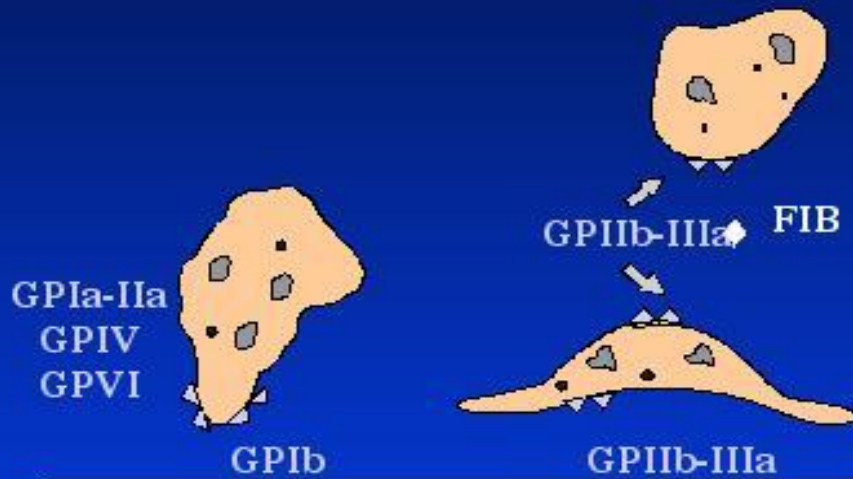


La adhesión y la Activación





PLATELET FUNCTIONS

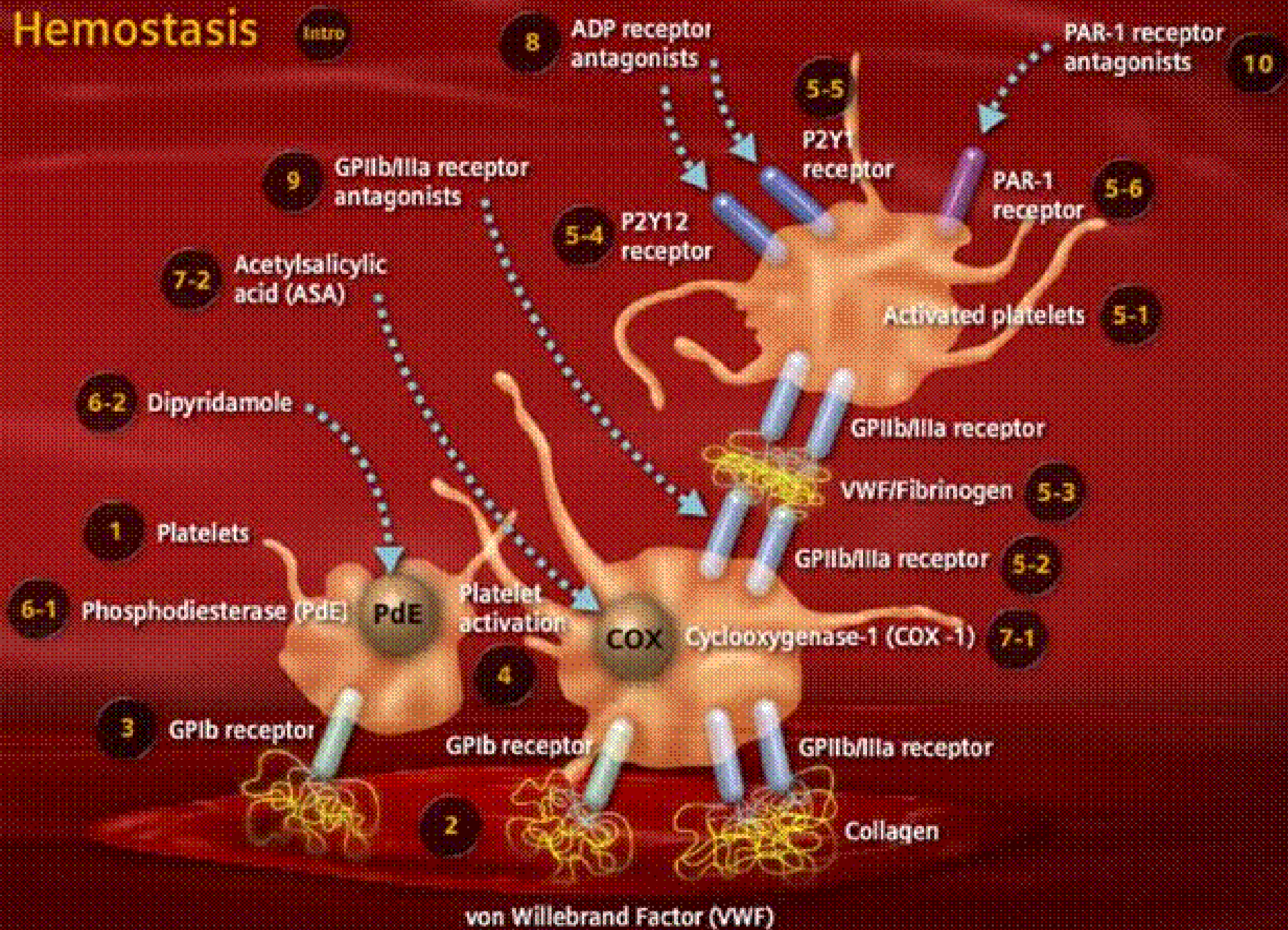


CONTACT

ADHESION

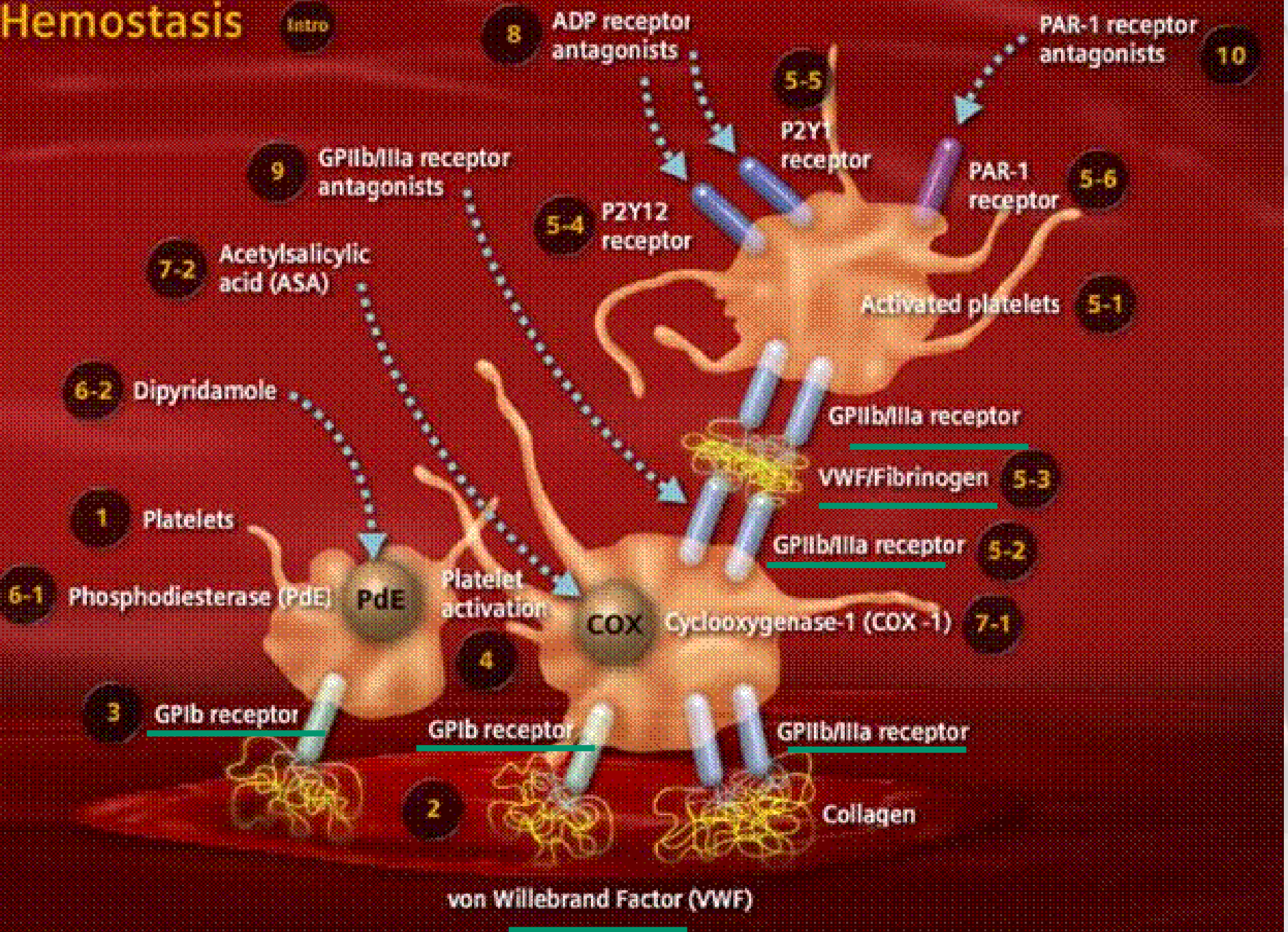
AGGREGATION AND RELEASE

Hemostasis

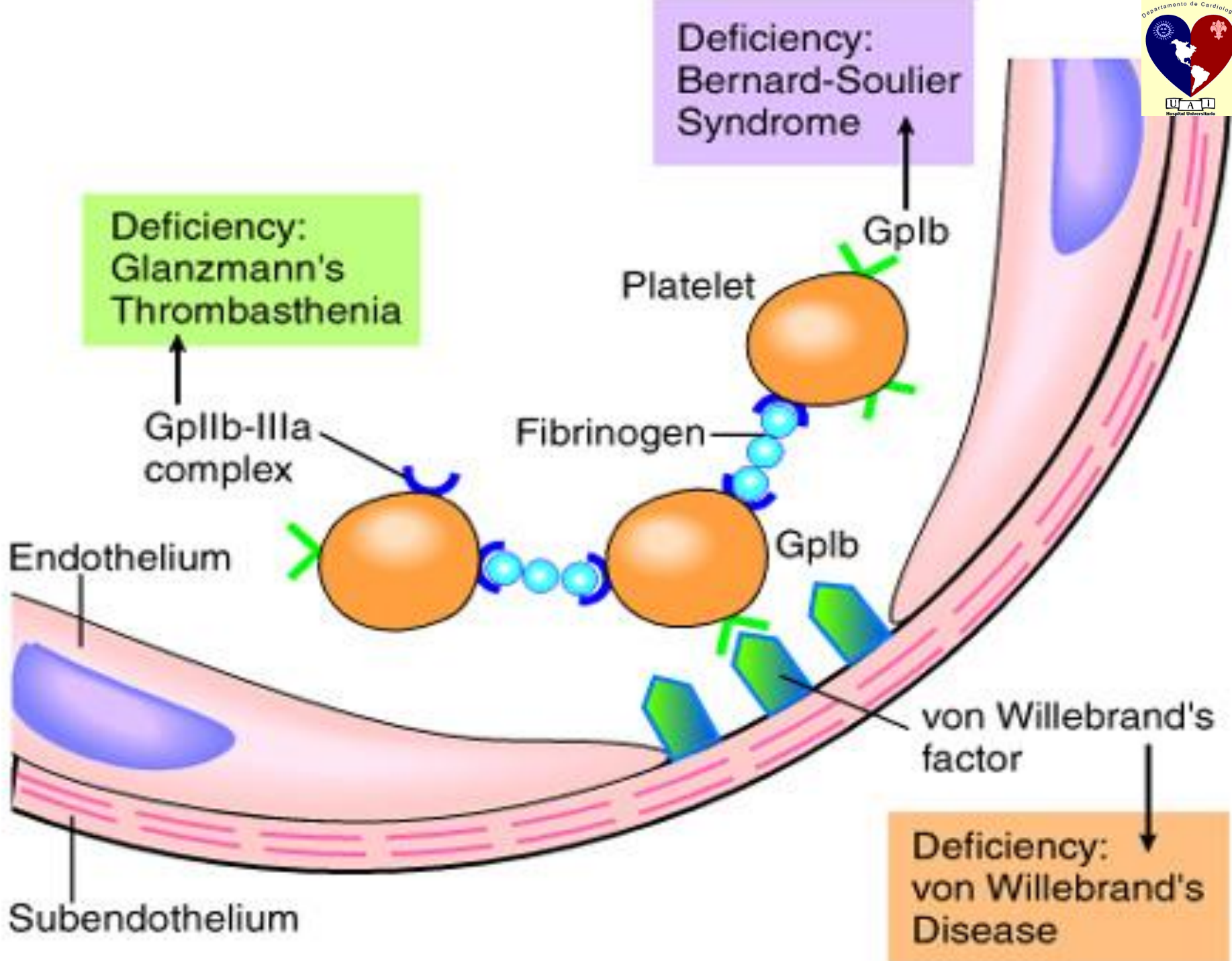


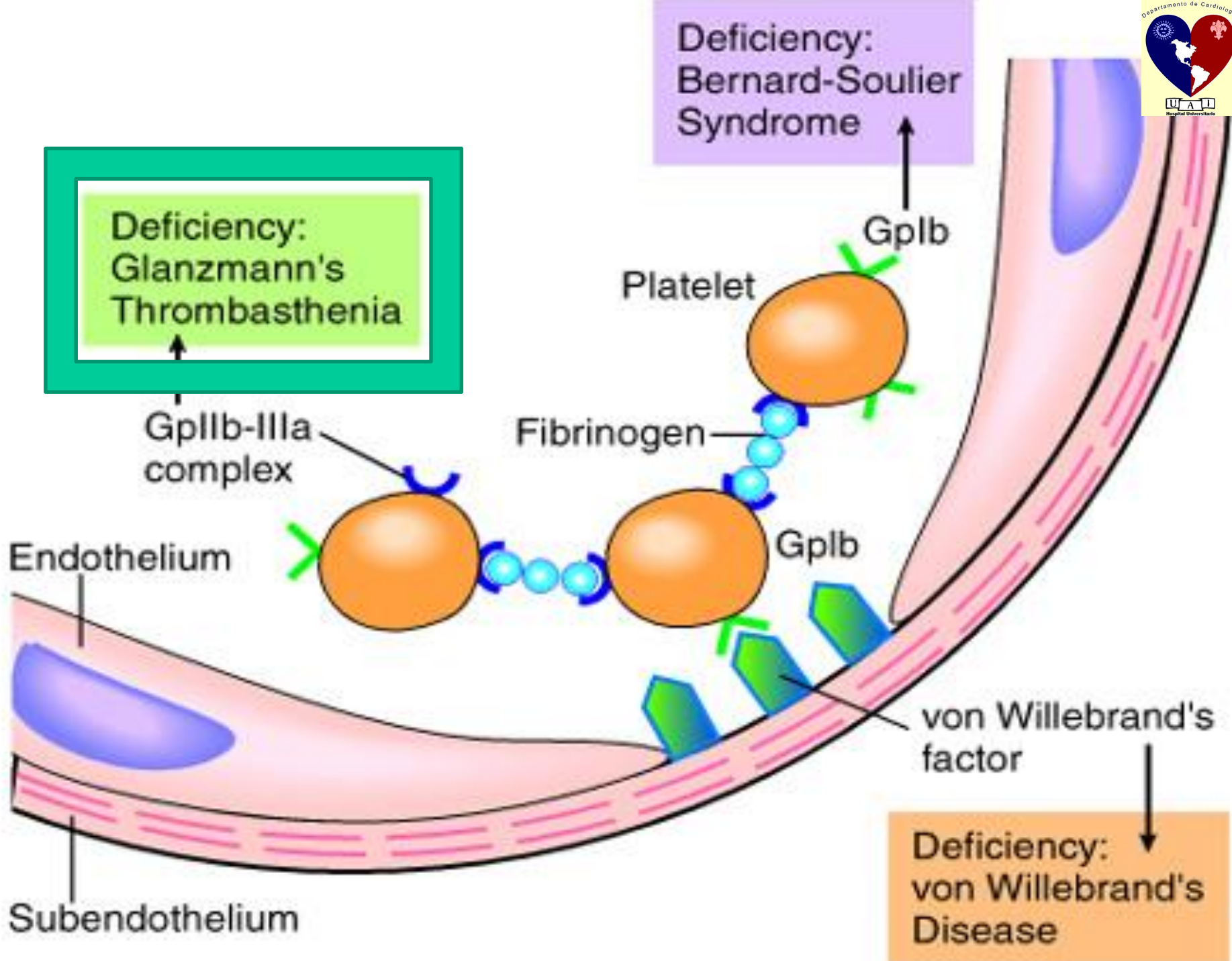
Hemostasis

Intro









Betascript
publishing



Glanzmann's Thrombasthenia

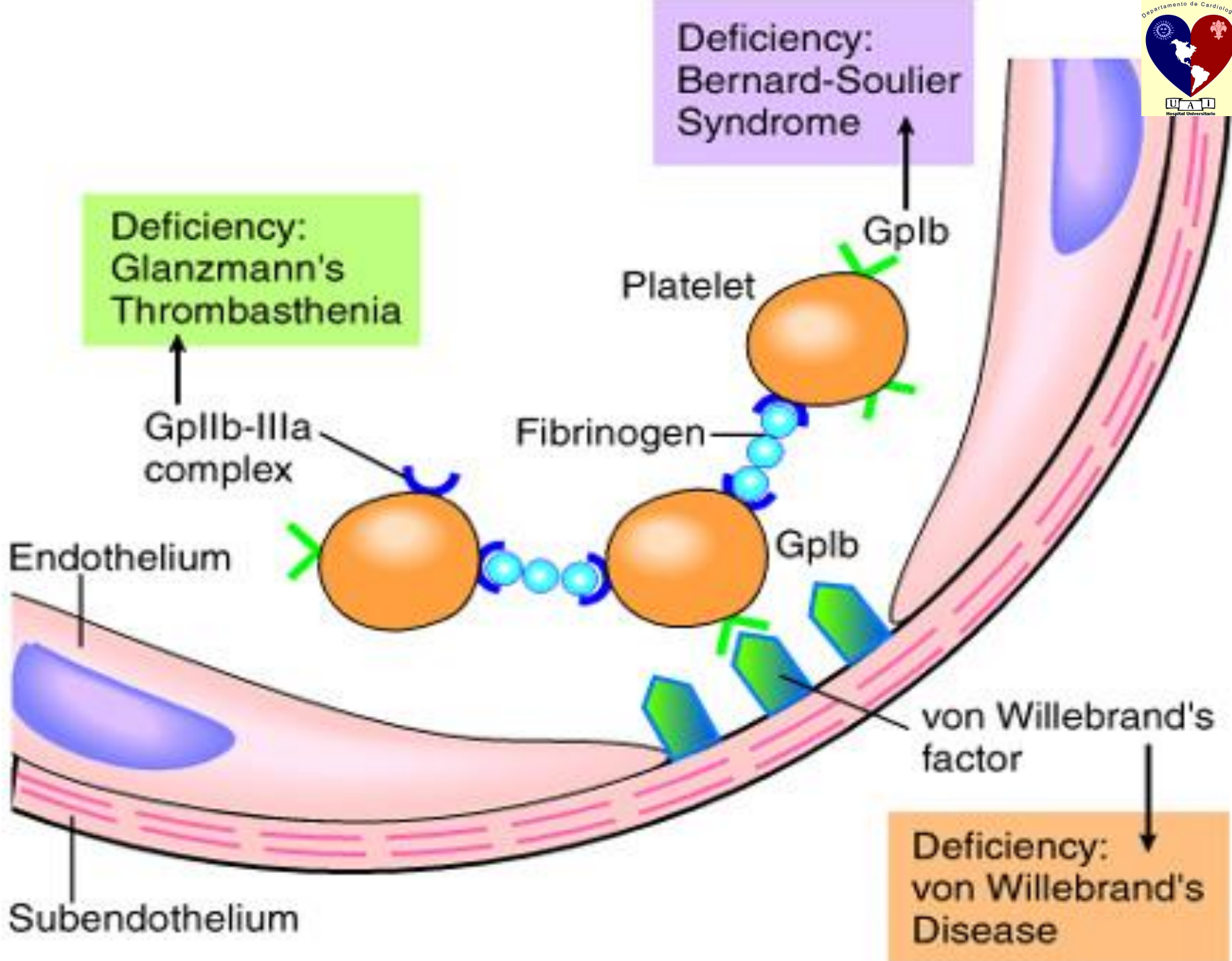
Autoimmune Disorder, Coagulopathy

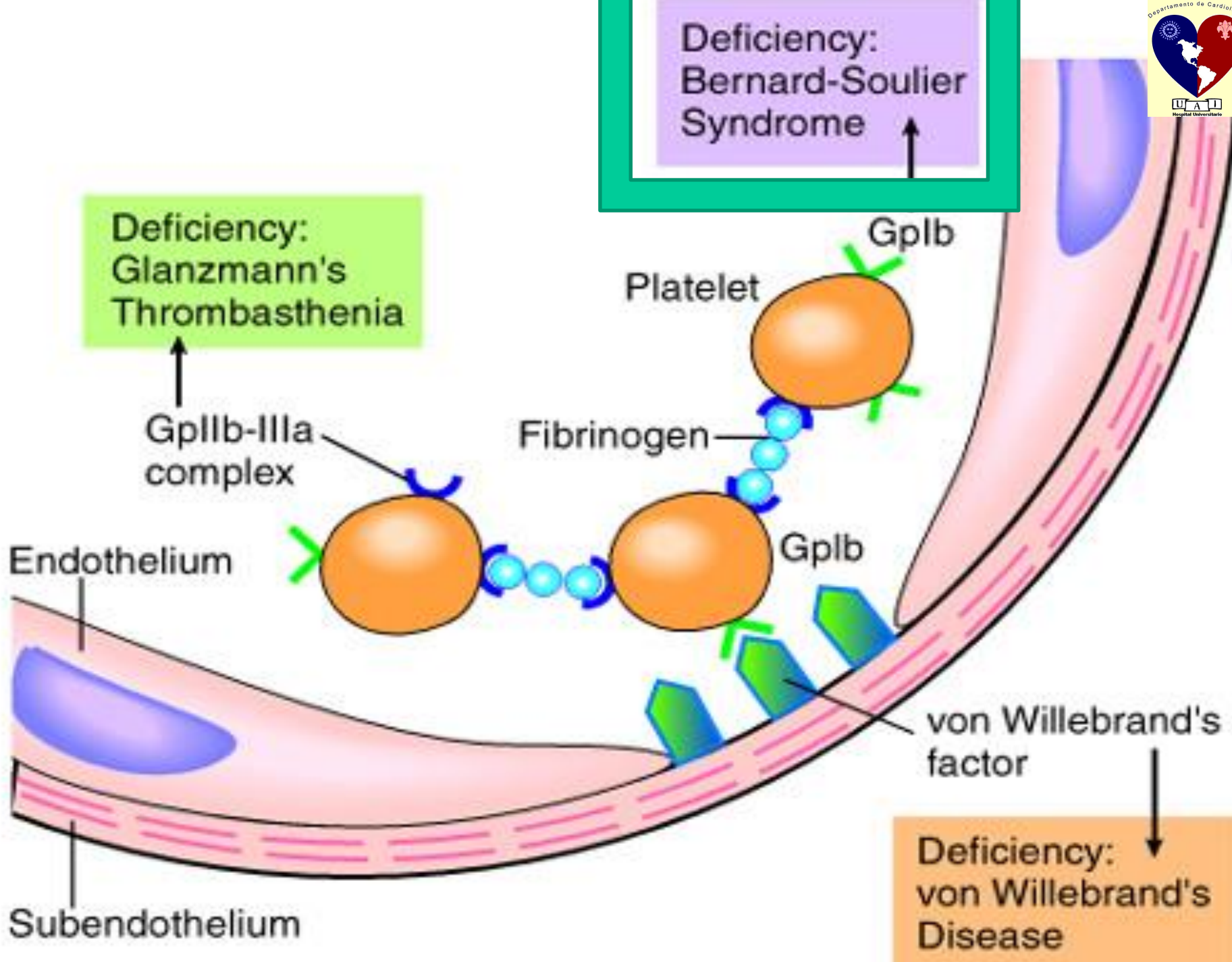
High Quality
Content
by WIKIPEDIA
articles!

Lambert M. Surhone,
Mariam T. Tennoe, Susan F. Henssonow (Ed.)



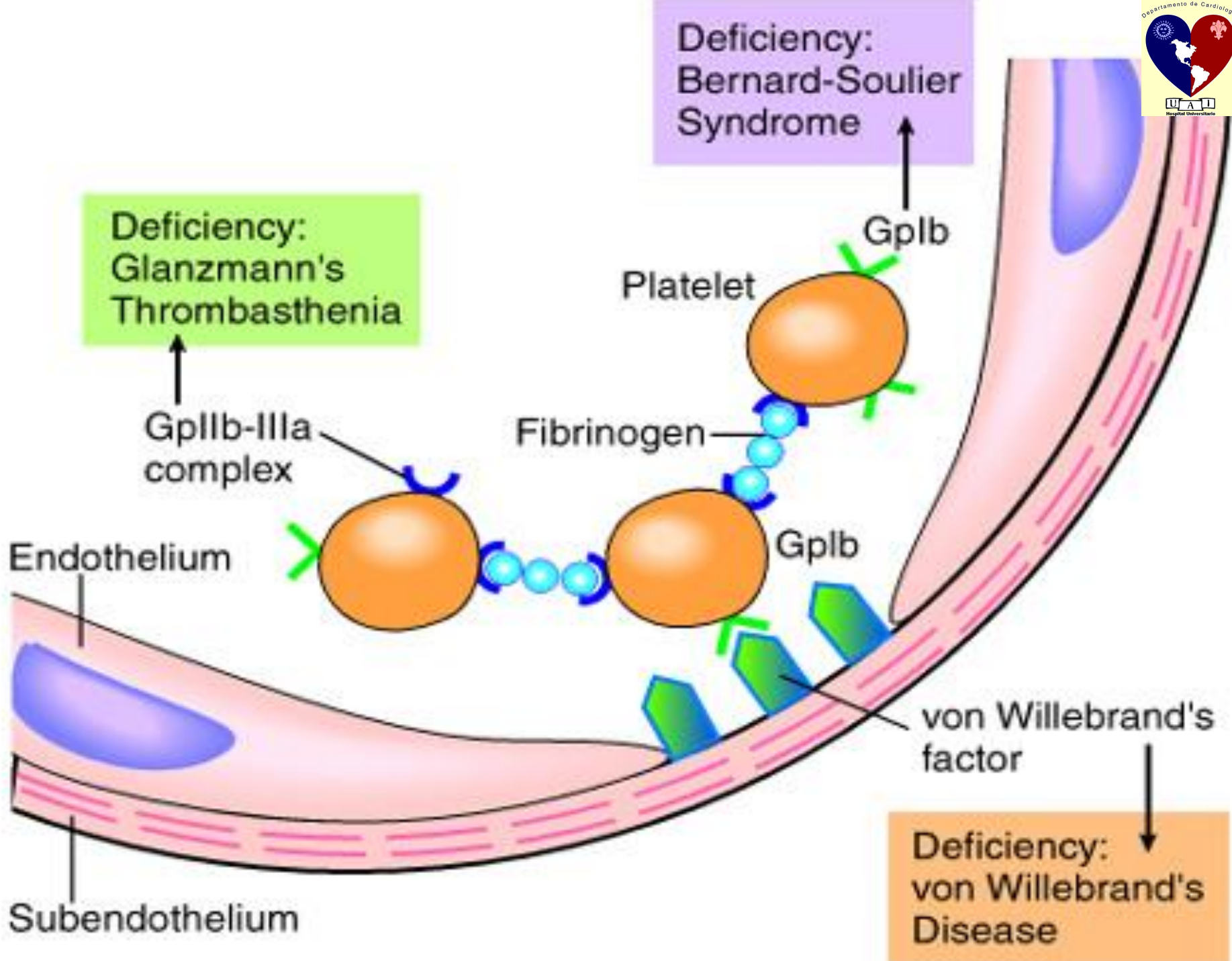
La enfermedad de Glanzmann o trombastenia es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia de tipo autosómico recesivo en la que el recuento de plaquetas es normal, pero aparecen aisladas sobre el frotis de sangre. El tiempo de sangrado es prolongado, la retracción del coágulo está ausente o disminuida y las plaquetas no se aglutinan al agregar ADP. La cifra de fibrinógeno plaquetario es baja. Se presenta una alteración de la disponibilidad del factor plaquetario 3

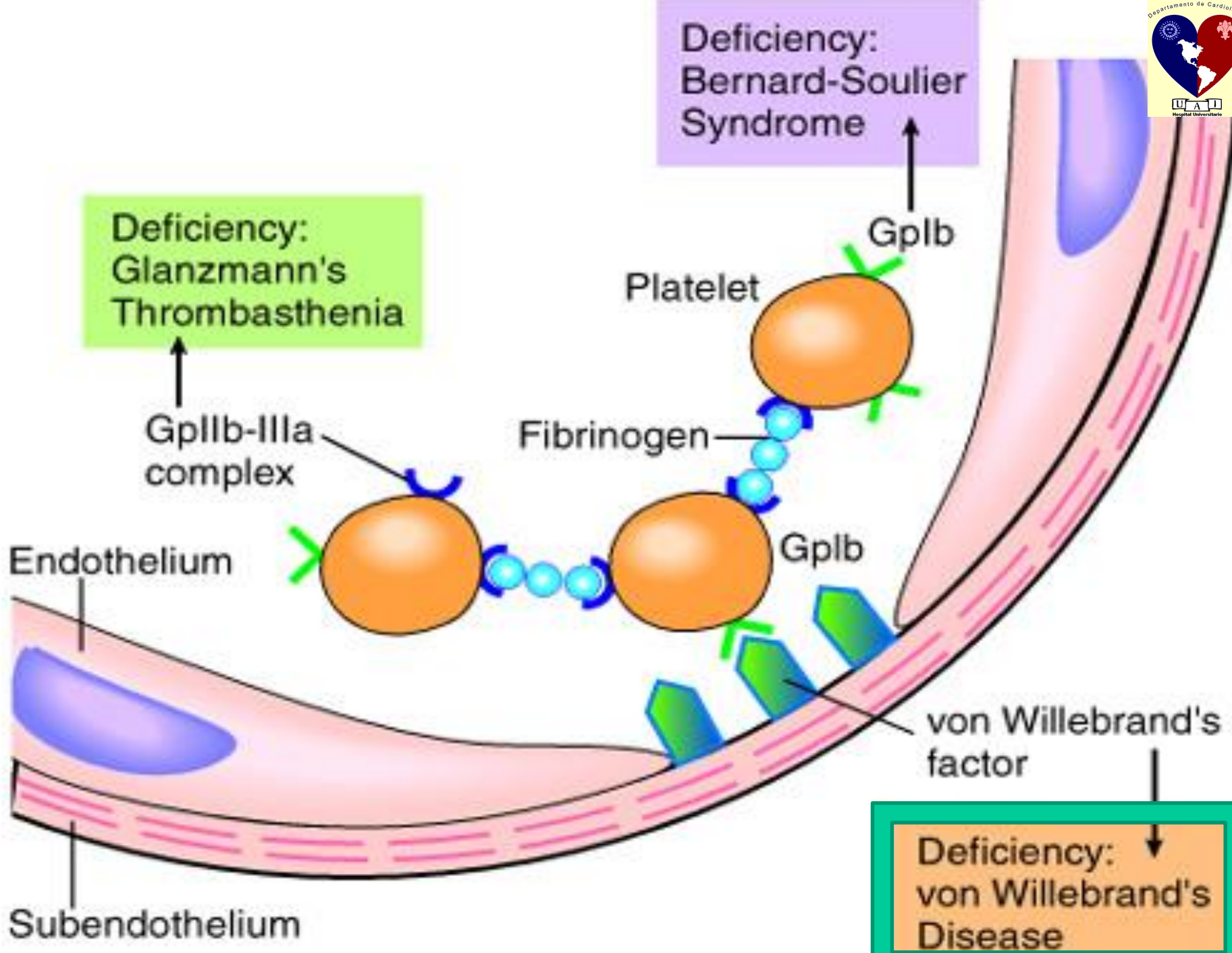




El Síndrome de Bernard-Soulier también llamado distrofia trombocítica hemorrágica es una enfermedad rara genética de herencia autosómica recesiva que afecta la correcta coagulación debido a la deficiencia de la glicoproteína Ib, receptor para el factor de von Willebrand, alterando de esta forma la hemostasia primaria







Deficiency:
Glanzmann's
Thrombasthenia

Deficiency:
Bernard-Soulier
Syndrome

Deficiency:
von Willebrand's
Disease

Endothelium

Subendothelium

Platelet

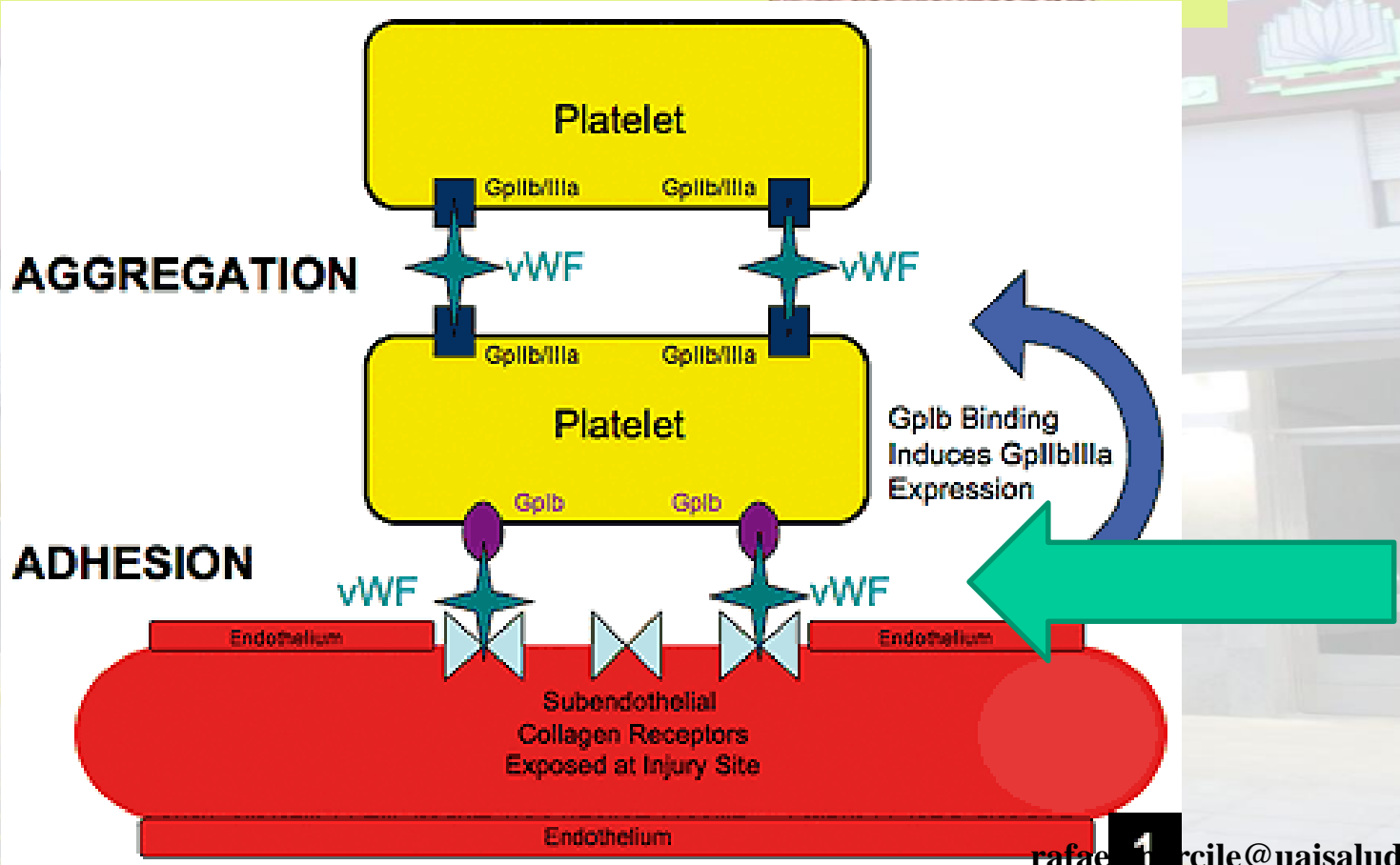
Fibrinogen

GpIb

GpIb

GpIIb-IIIa
complex

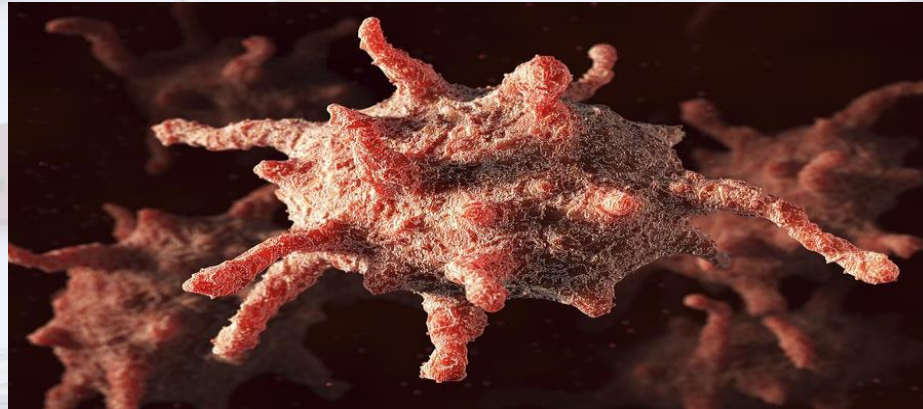
von Willebrand's
factor



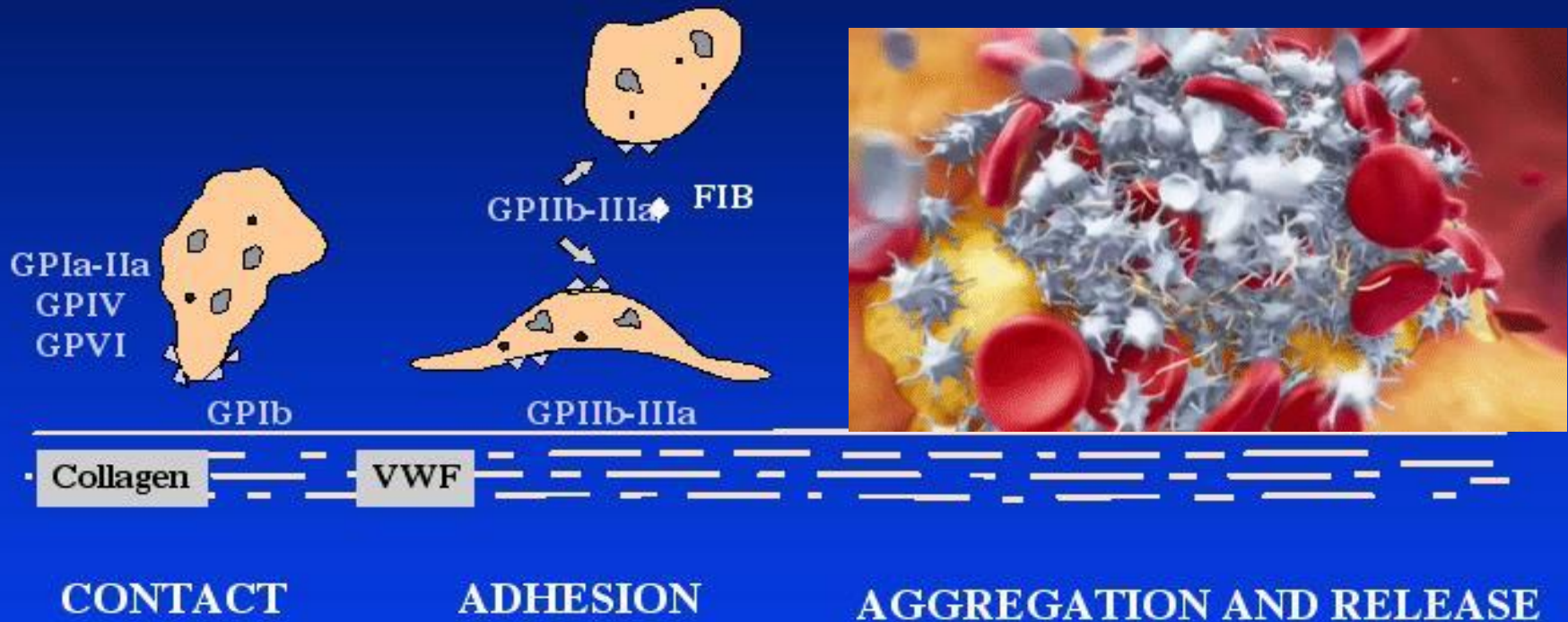
5 minutos ...



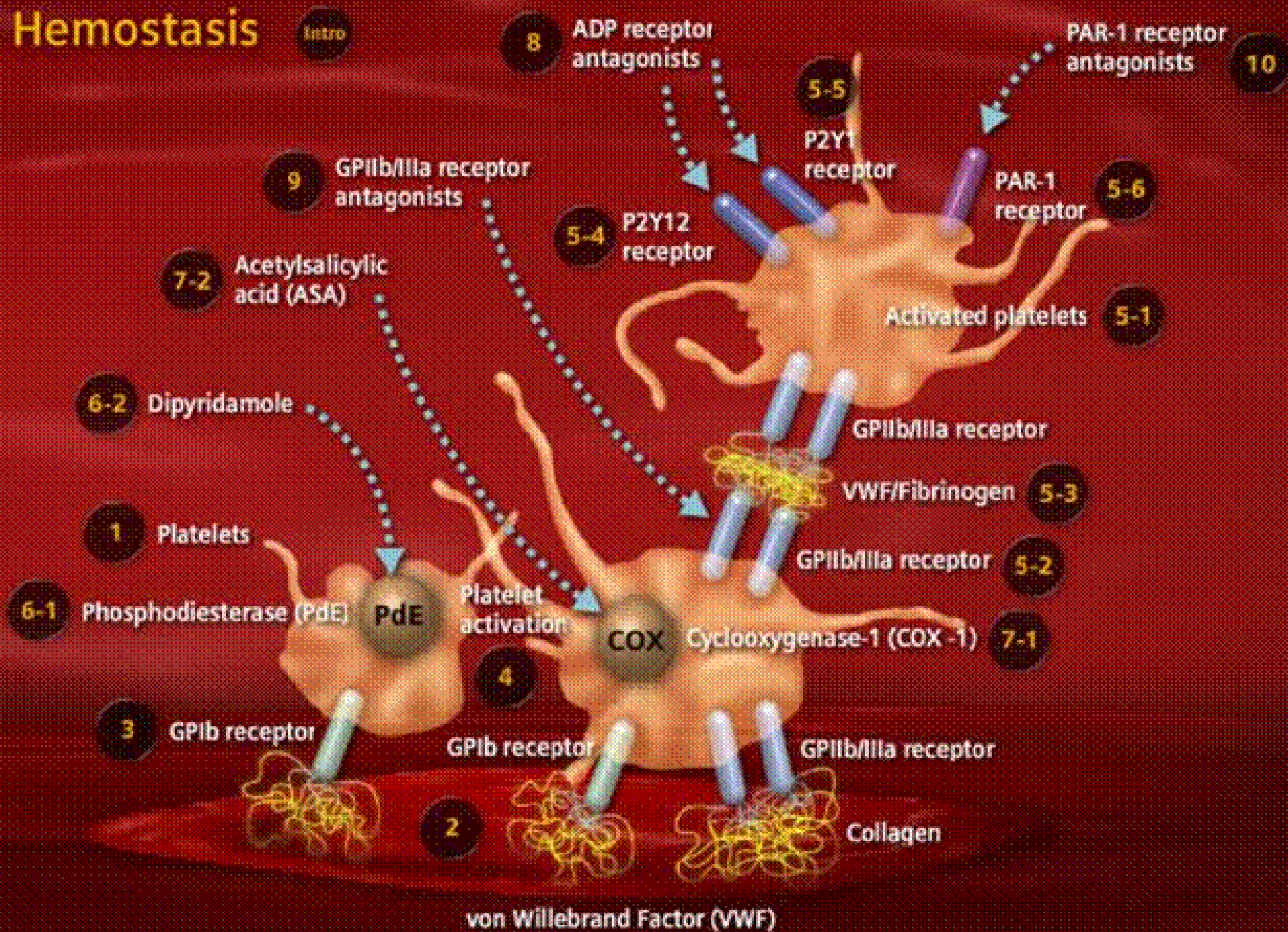
La activación y la agregación



PLATELET FUNCTIONS

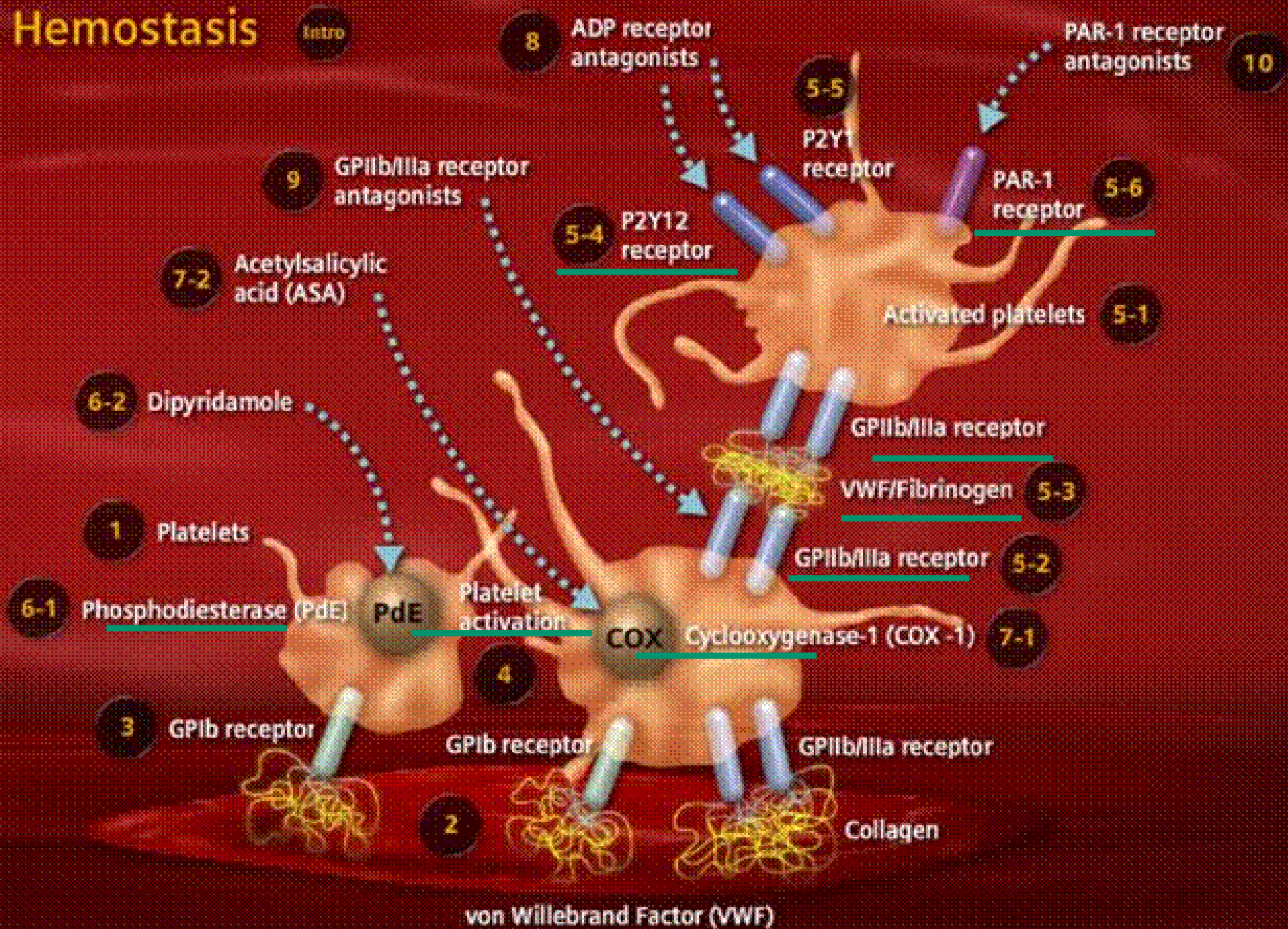


Hemostasis

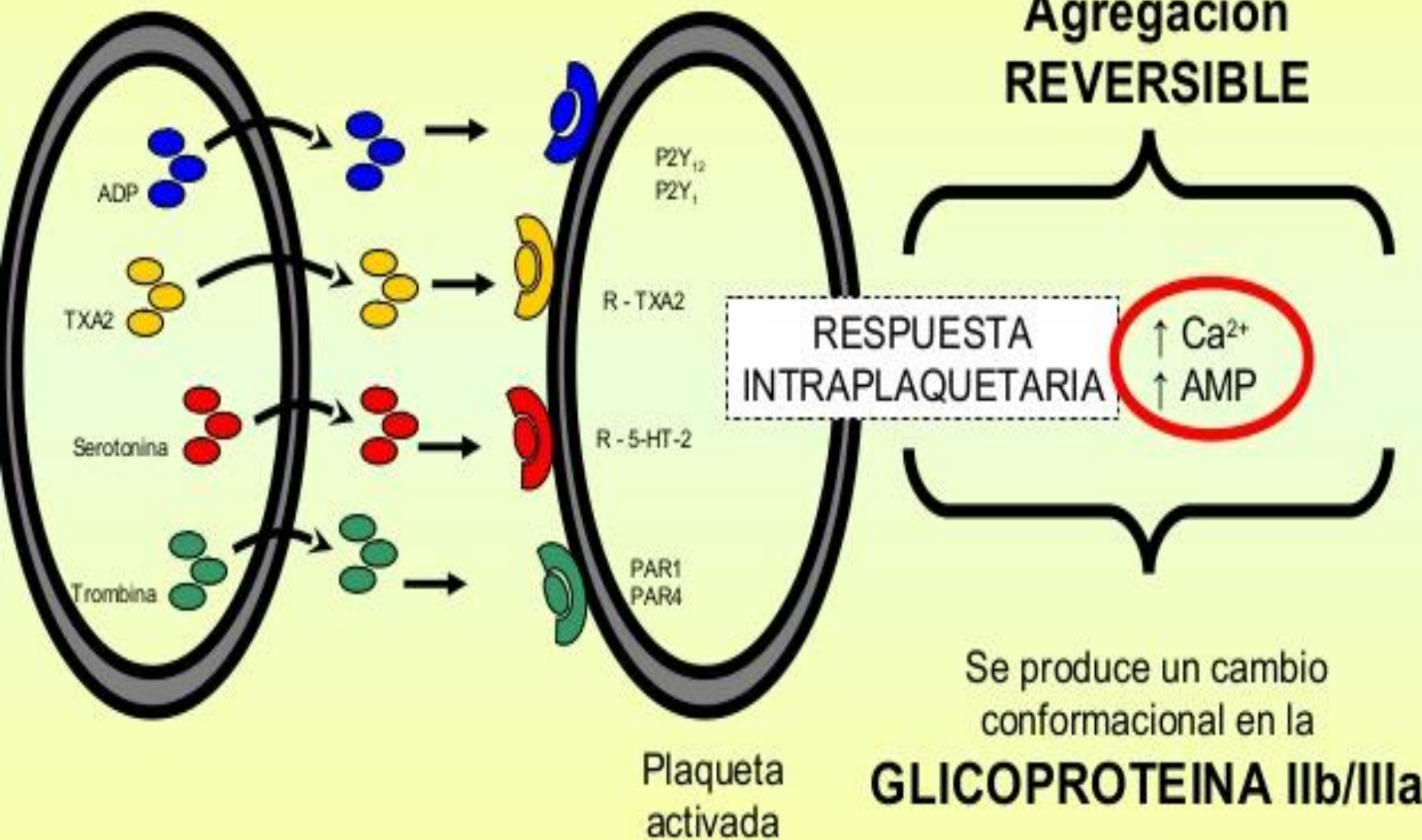


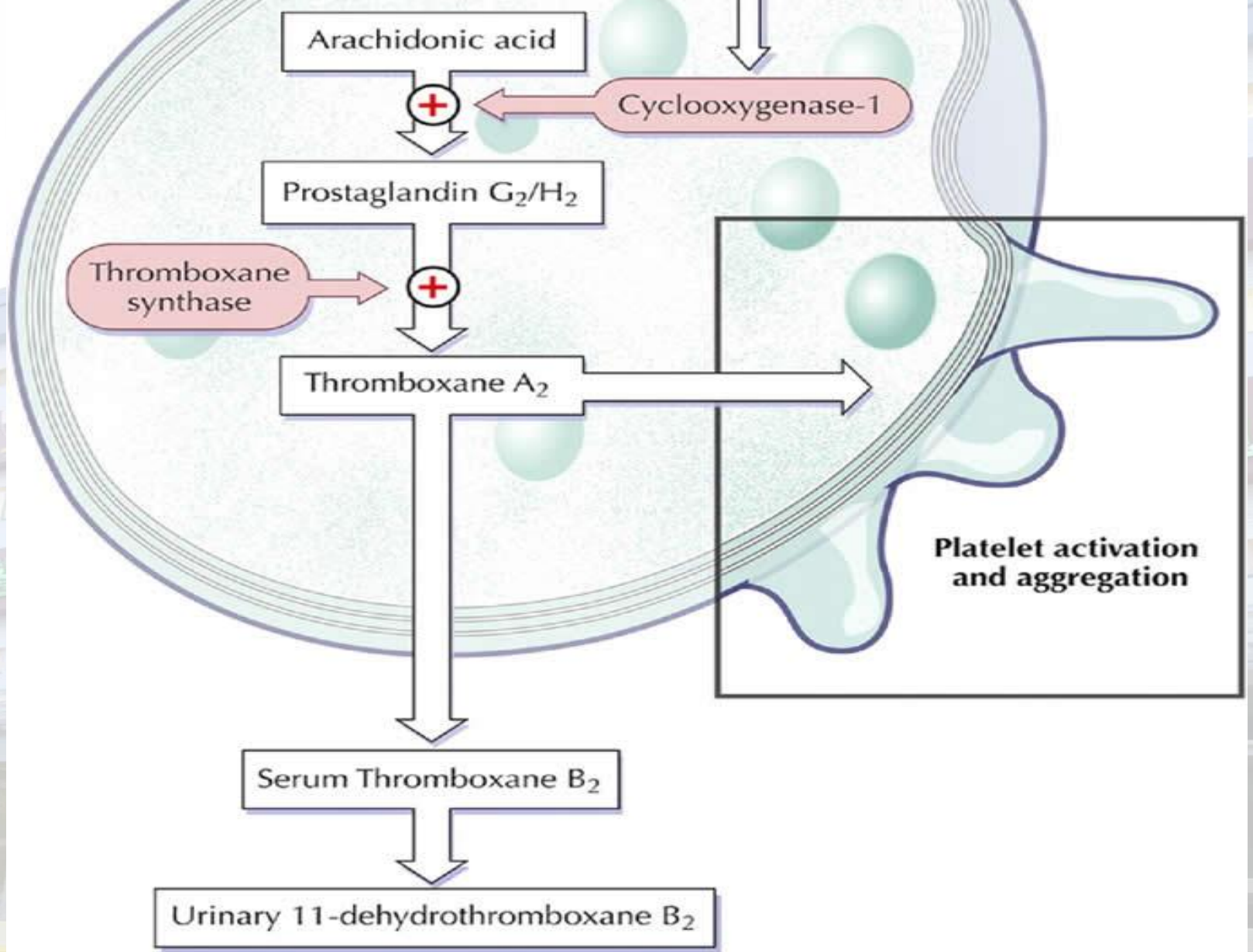
Hemostasis

Intro

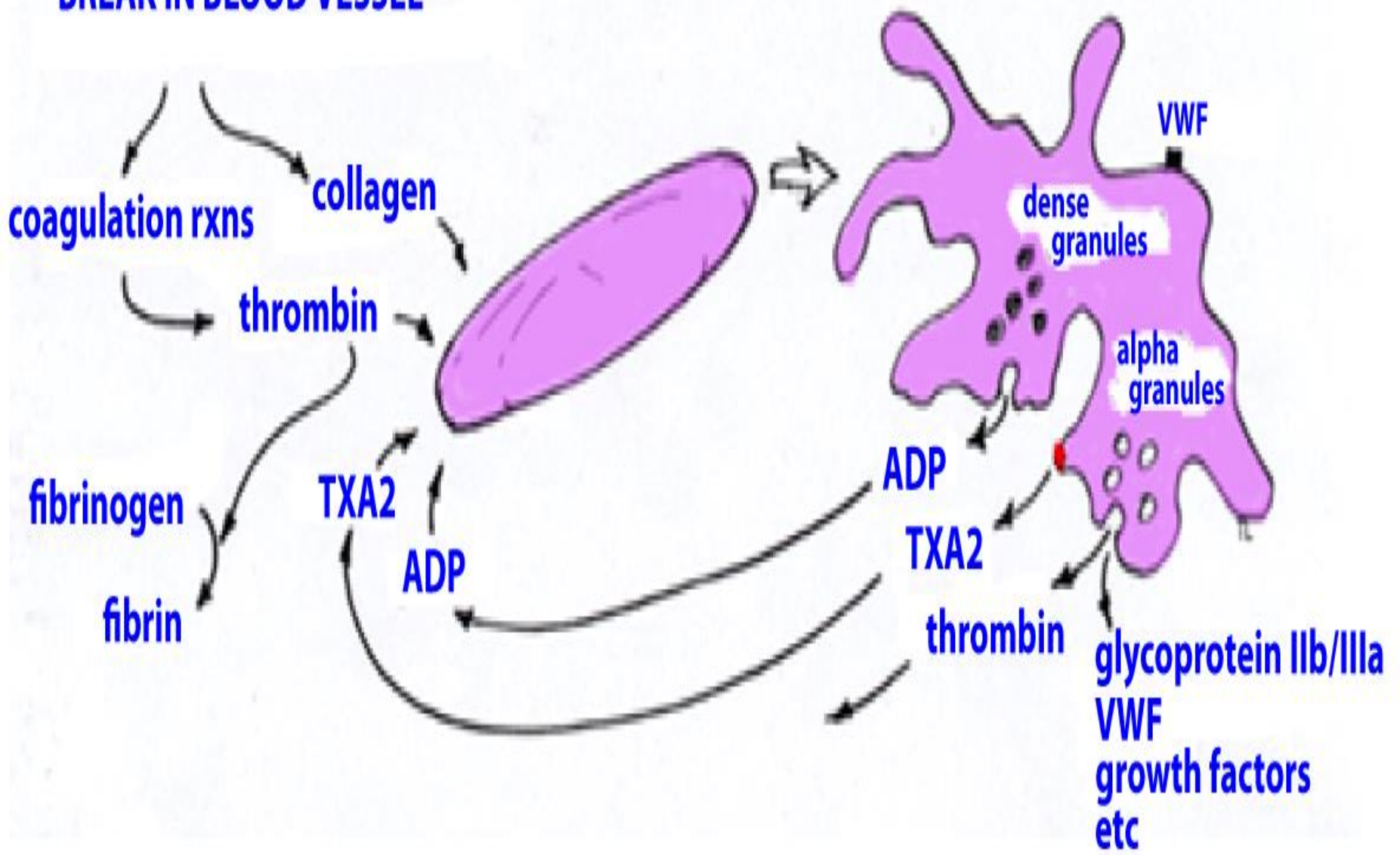


LAS PLAQUETAS SE ACTIVAN UNAS A OTRAS





BREAK IN BLOOD VESSEL



ACTIVACIÓN Y RESPUESTA PLAQUETARIA

1.- ACTIVACIÓN POR DIFERENTES “INDUCTORES”
(TROMBINA, COLÁGENO, ADP).

PARCIALMENTE ACTIVADAS: POR SUST.EXTRAÑAS
(VIDRIO) U OTRAS PLAQUETAS.

2.- RESPUESTA PLAQUETARIA: SIMILAR PARA TODOS LOS
INDUCTORES.

a) CAMBIO DE FORMA

b) AGREGACIÓN (SE ACUMULAN)

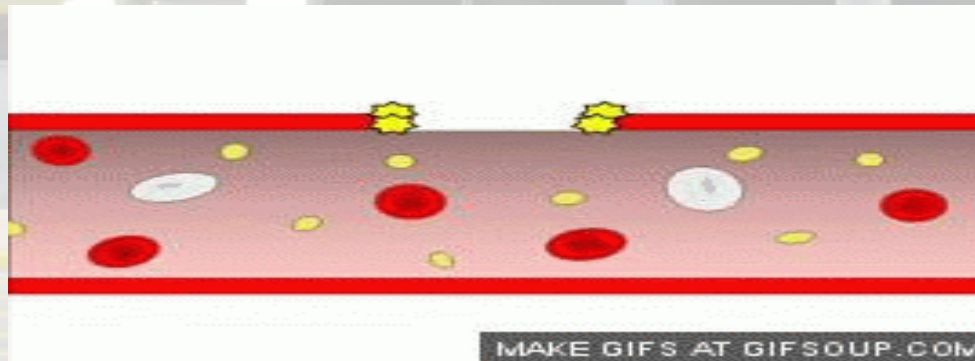
c) 3 PROCESOS SECRETORIOS DIFERENTES (ADP)

d) LIBERACIÓN DE AC.ARAQUIDÓNICO (PG Y TX. A₂)



ADP DE LOS GRÁNULOS DESENCADENA LA DESCARGA DE LOS GRANÚLOS EN OTRAS PLAQUETAS

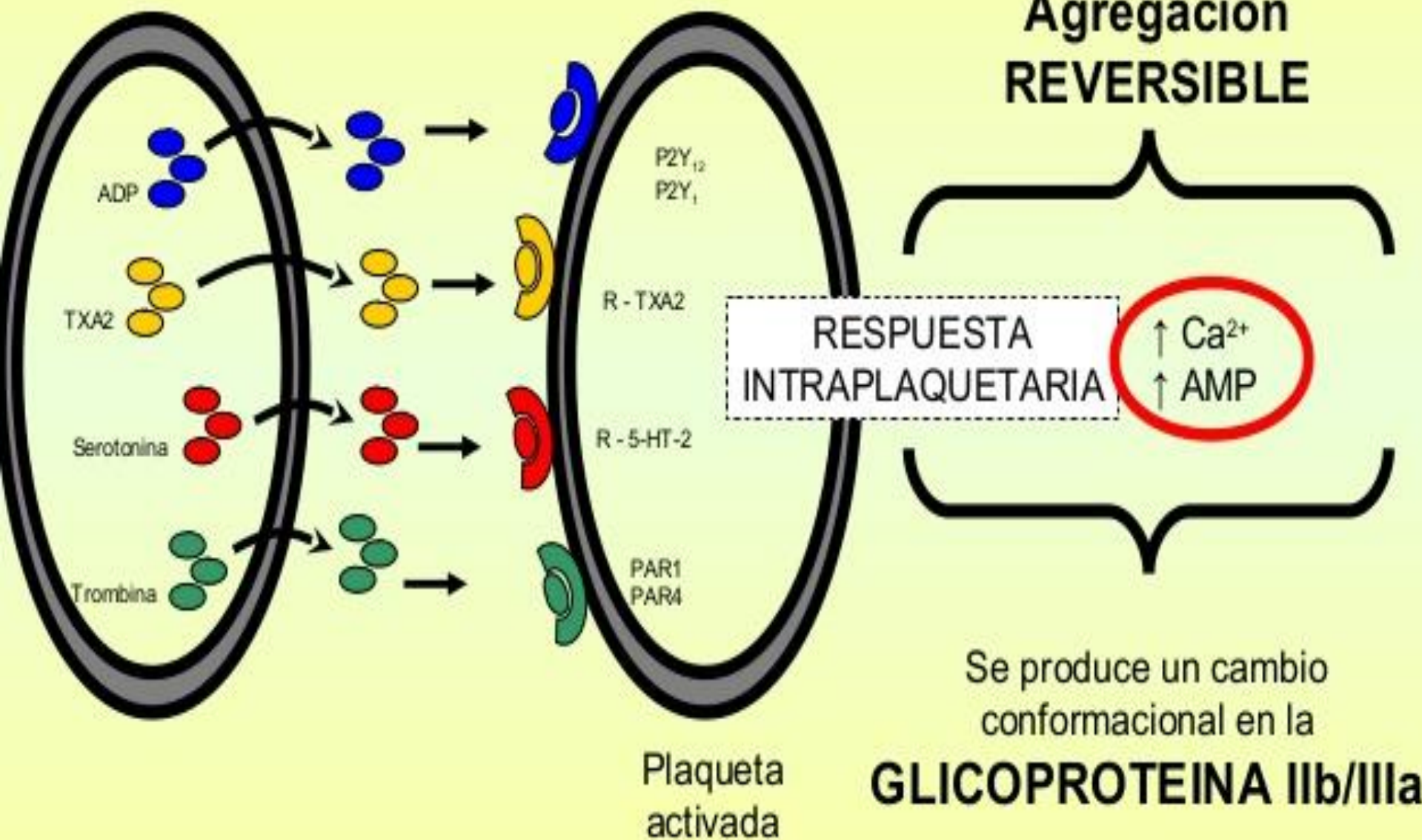
Se produce la liberación del ac. araquidónico de los fosfolípidos de membrana que se metaboliza en dos endoperóxidos cíclicos por **acción de ciclooxigenasa**: PGH₂ Y PGG₂

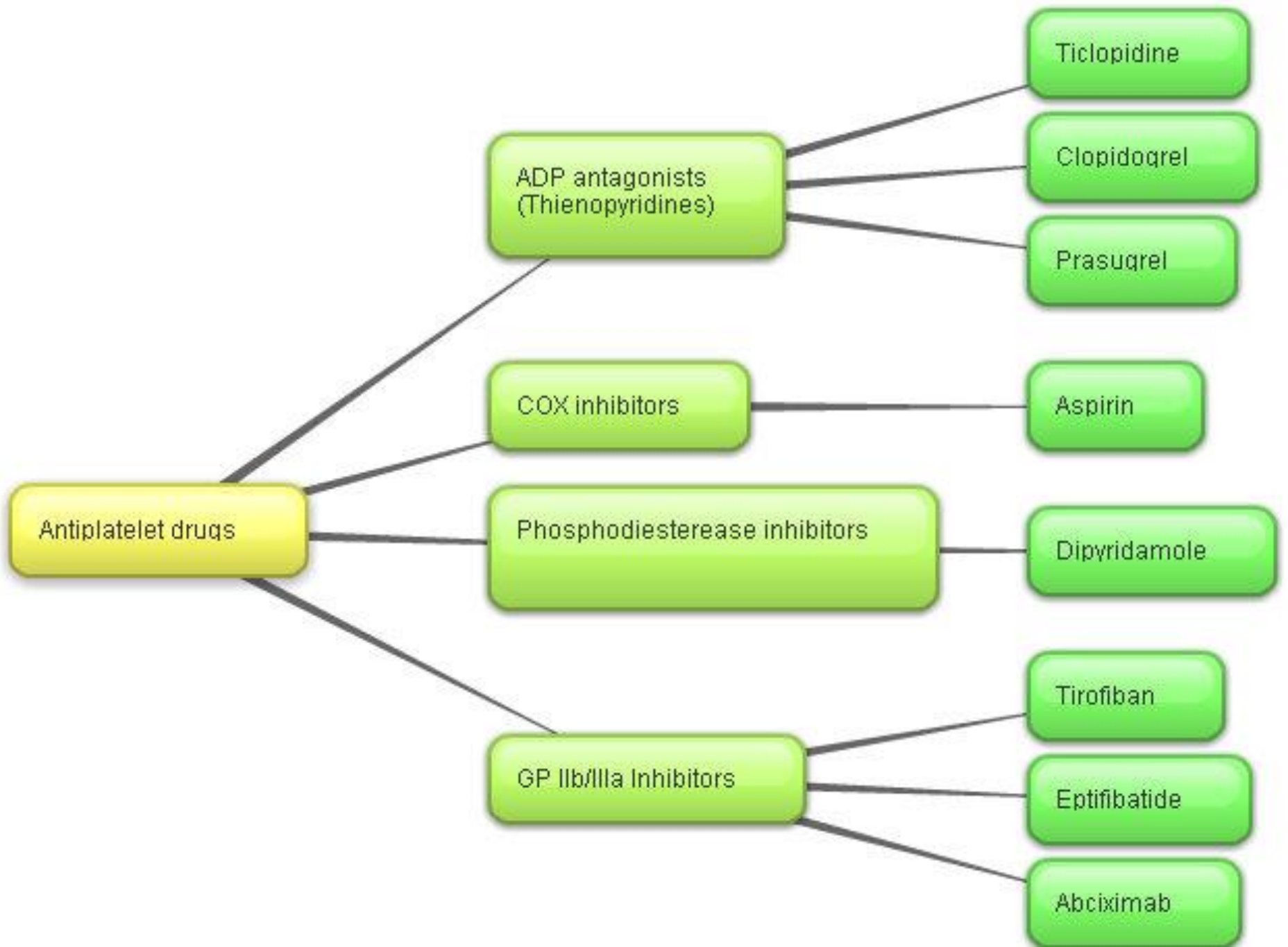


¿COMO DETENER ESTE PROCESO?



LAS PLAQUETAS SE ACTIVAN UNAS A OTRAS





Todo comienza con el ácido araquidónico

Bayer-Tablets and Capsules of Aspirin



Made on the Banks of the Hudson River

The one genuine Aspirin is manufactured at the plant of the Bayer Company Inc., at Farnam, New York, on the Banks of the Hudson River. This has been true since 1897. No other Aspirin. The whole is genuine, possesses optimum medicinal value equal to that of the original.

For Your Protection

Bayer-Tablets and Capsules of Aspirin contain the genuine product and every package and every tablet is clearly and consistently marked with

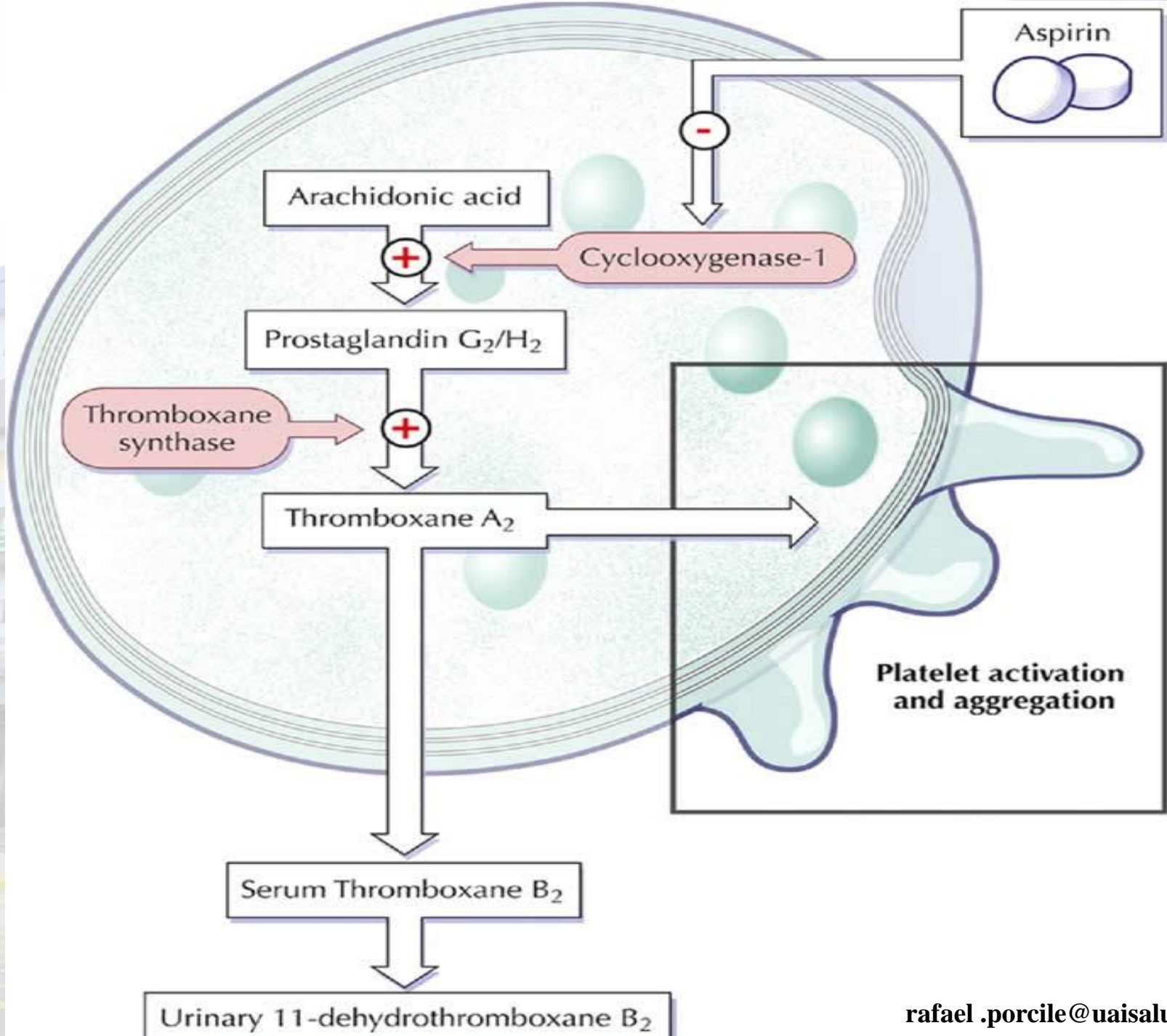
The Bayer
Cross



The Guarantee
of Purity

*It is the only Aspirin
known to the
Army, Navy and
the Red Cross*

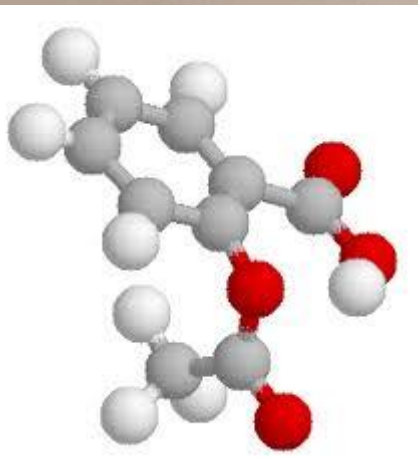




Antiagregantes plaquetarios



ACIDO
ACETIL
SALICILICO



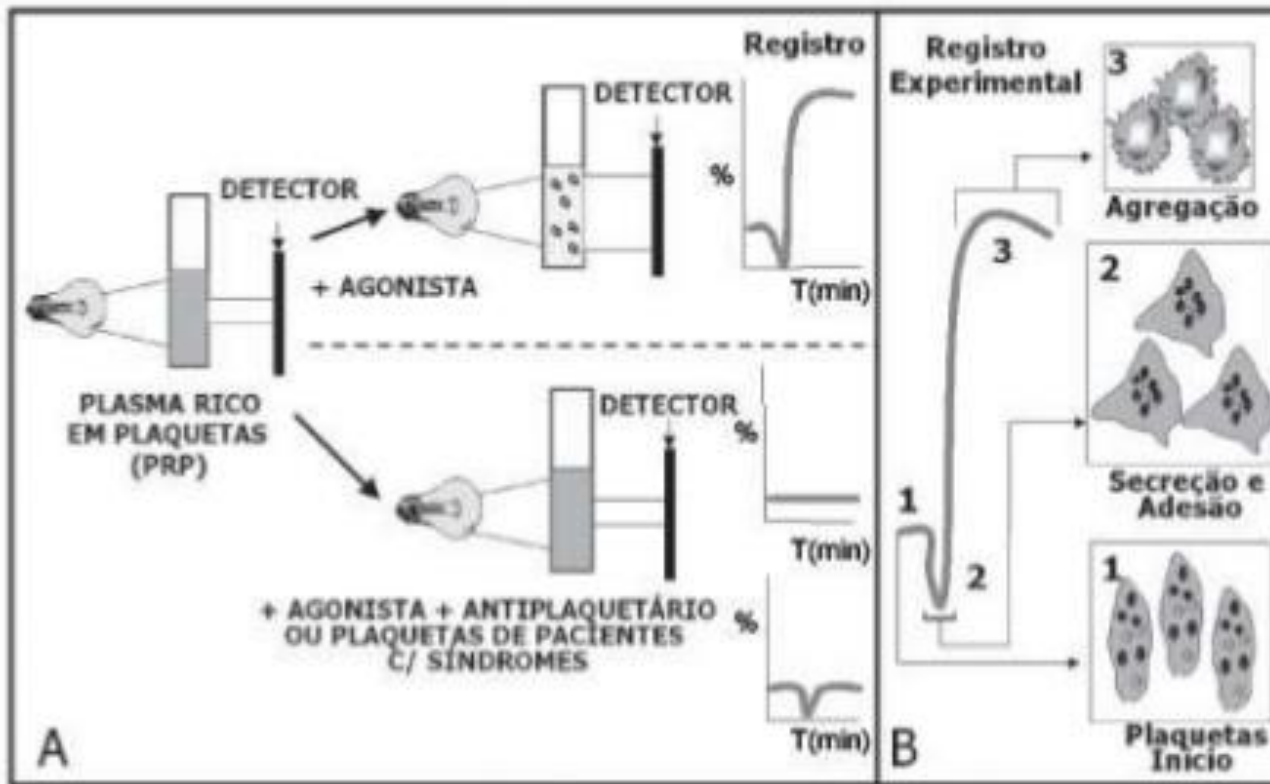


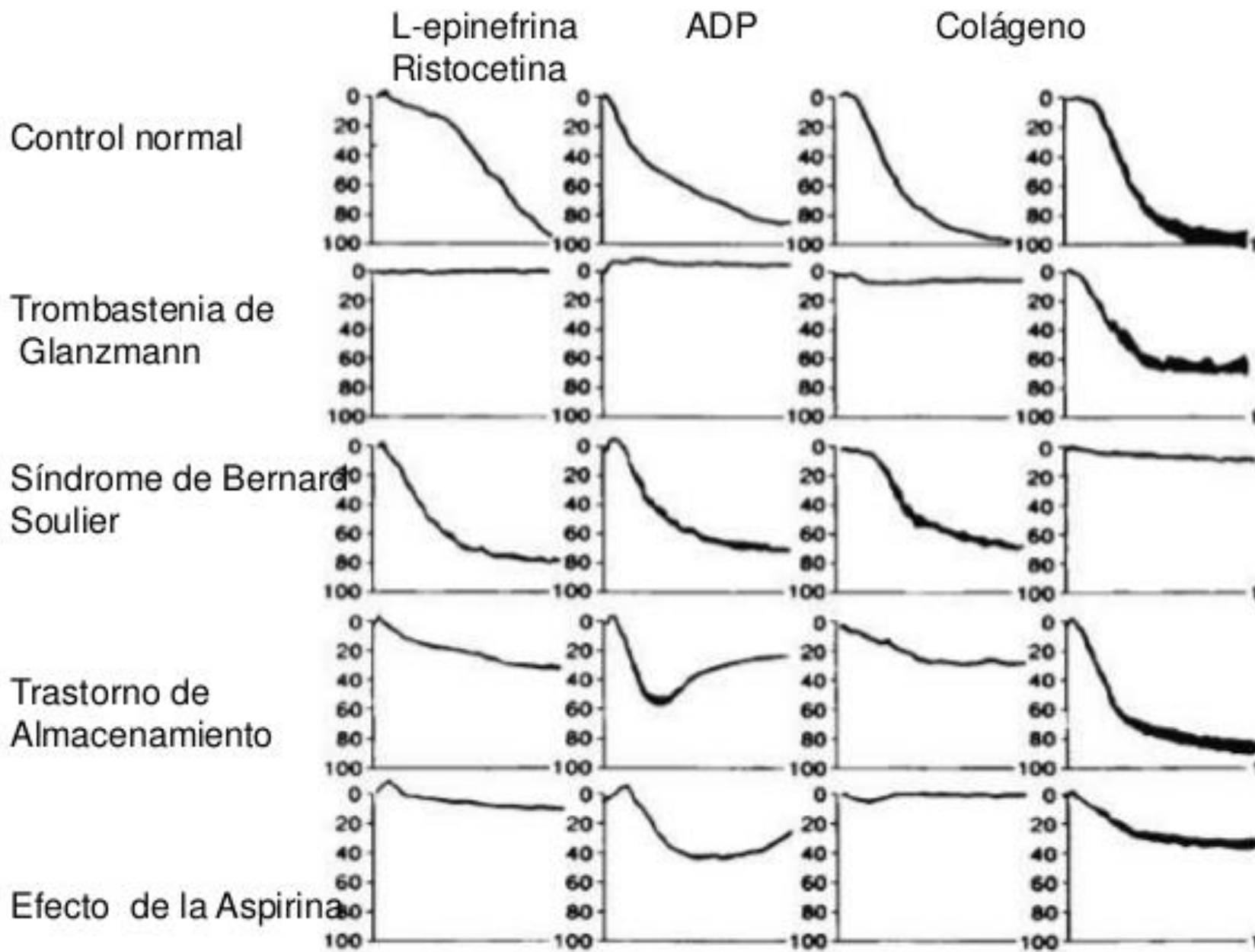
➤ Adverse Effects

ASPIRINA PARA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

AGREGOMETRIA PLAQUETARIA

- Substancias con capacidad agregante :
 - ▣ ADP, epinefrina, colágeno y ristocetina.

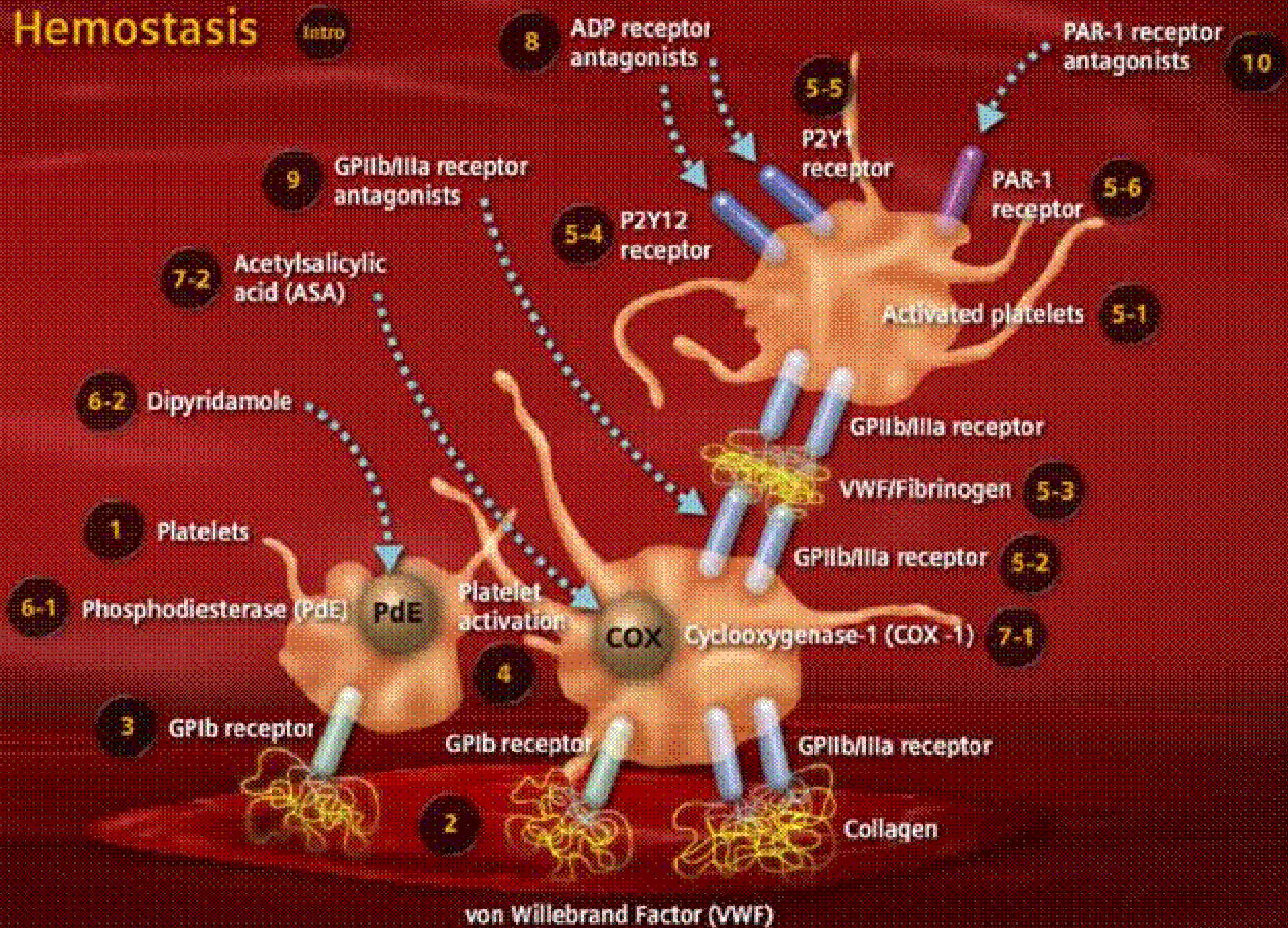




PREGUNTAS Y CAFÉ



Hemostasis



Fisiología de la Coagulación

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA**

Universidad Abierta Interamericana

Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)

Primaria



secundaria

Cuatro mecanismos

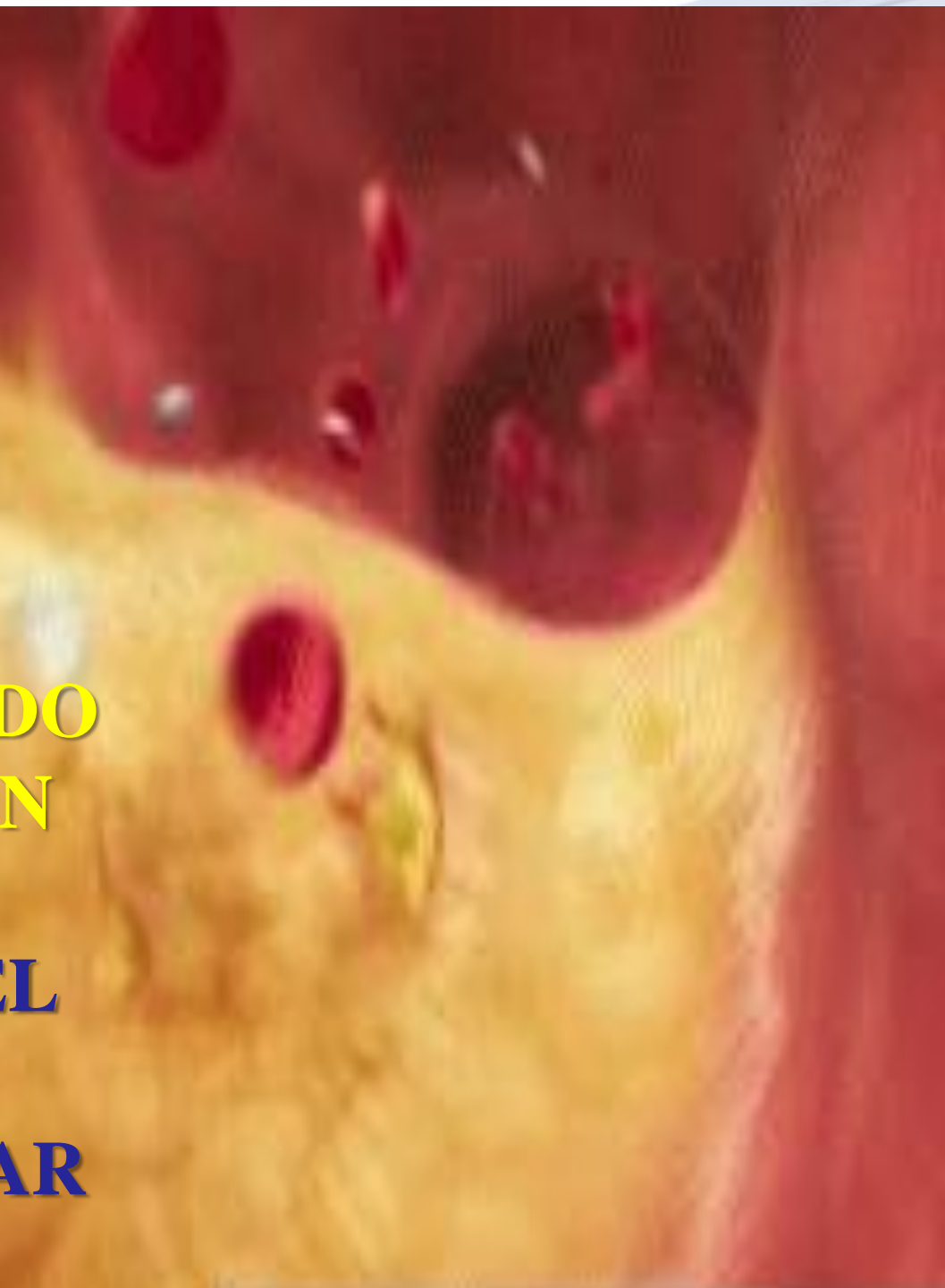
1. Espasmo vascular
(vasoconstricción)

2. Formación del tapón
plaquetario
(Adherencia y agregación)

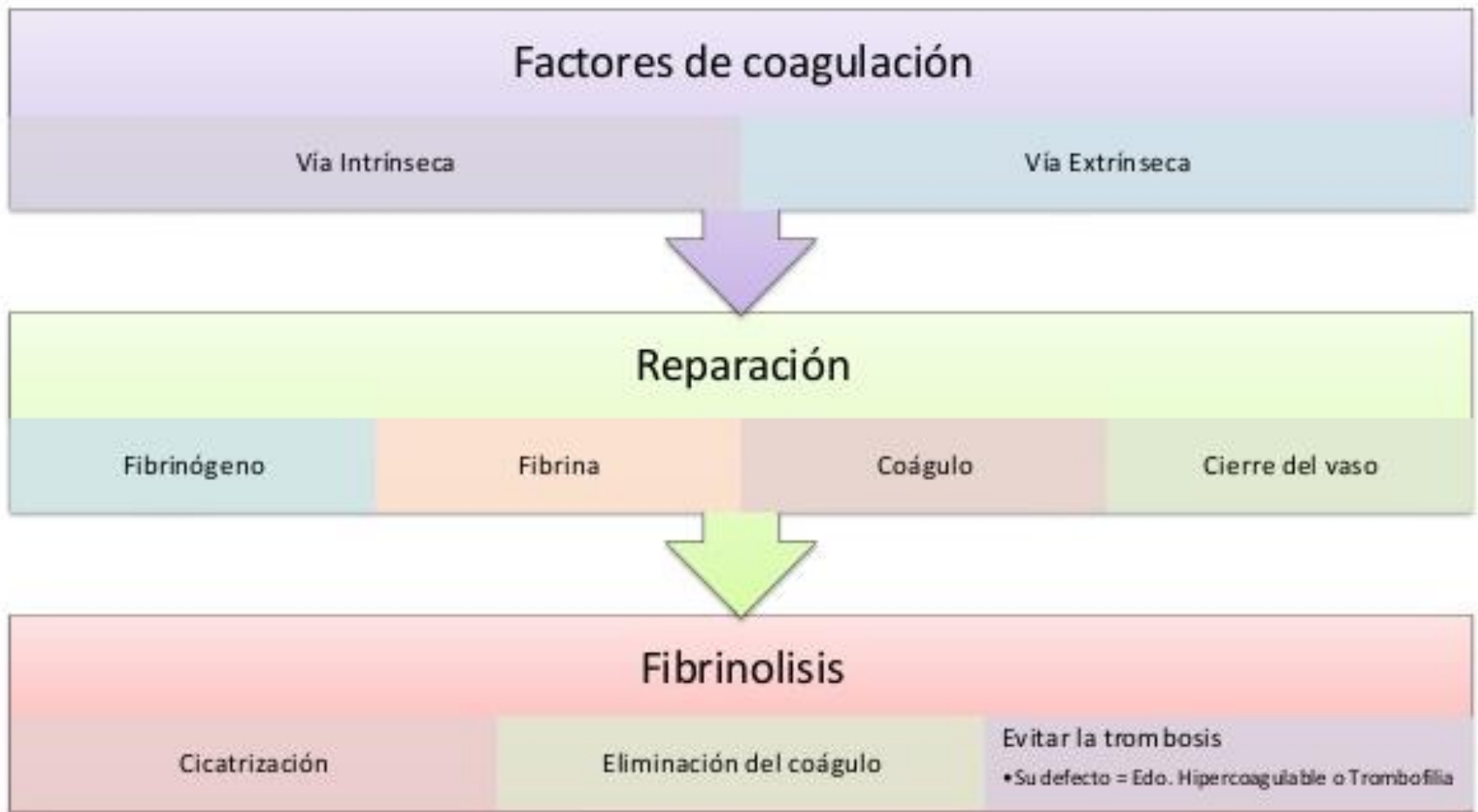
3. Coagulación

4. Organización y/o
disolución del coagulo
(Fibrinólisis)

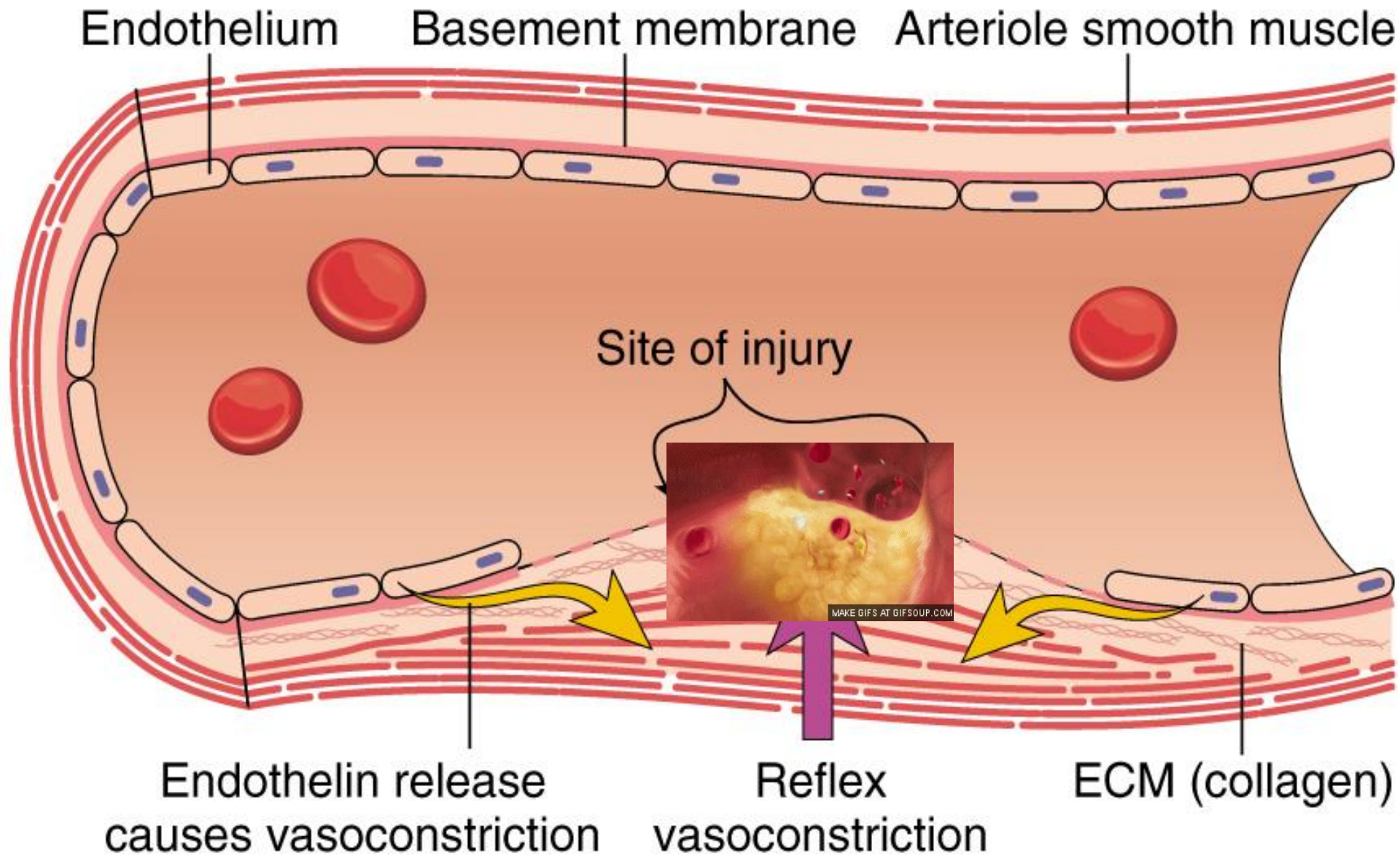
**EL COMPRENDER
ESTOS
MECANISMOS
CAMBIO
RADICALMENTE
LA
MORTALIDAD
EN INFARTO AGUDO
DE MIOCARDIO , EN
LA ANGINA
INESTABLE Y EN EL
ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR**



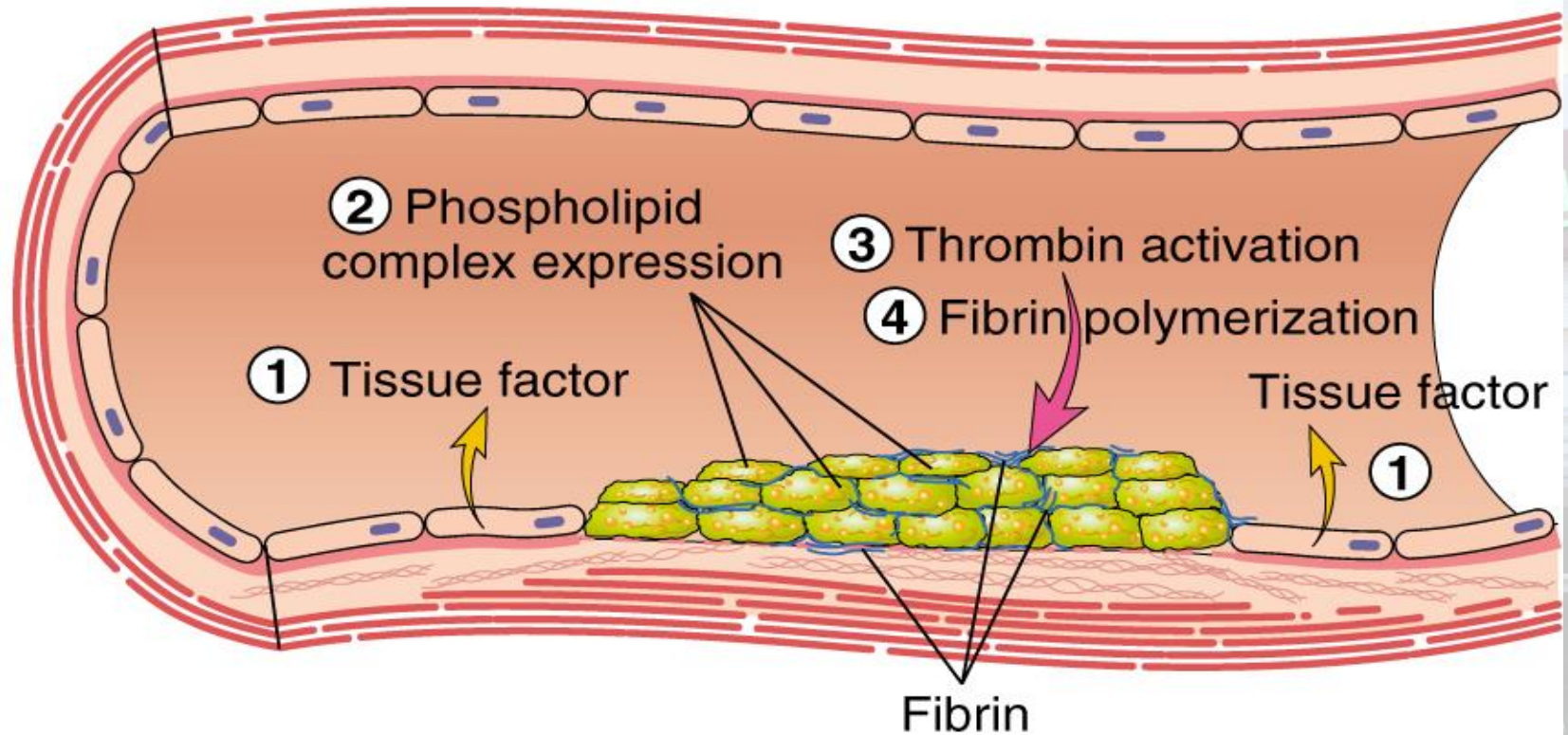
Fase Plasmática o Fluida



A. VASOCONSTRICTION



C. SECONDARY HEMOSTASIS





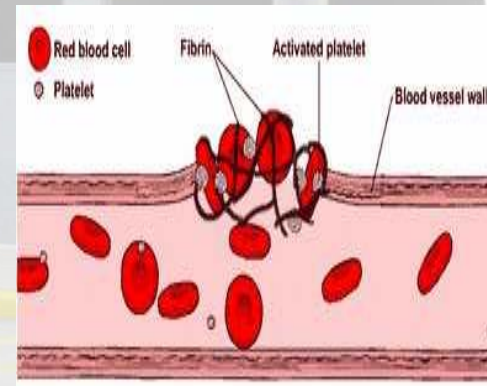
De tapon plaquetario
primario

a

plaquetario estable

a

tapon hemostatico



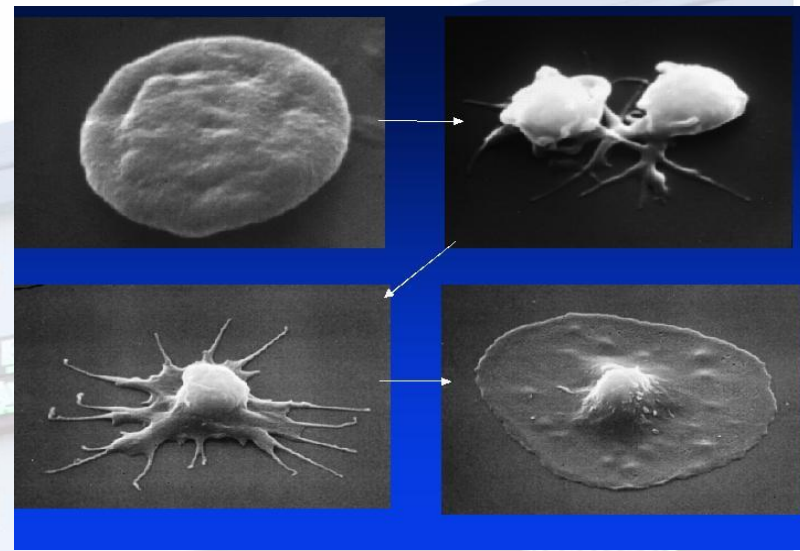
Cascada de coagulación



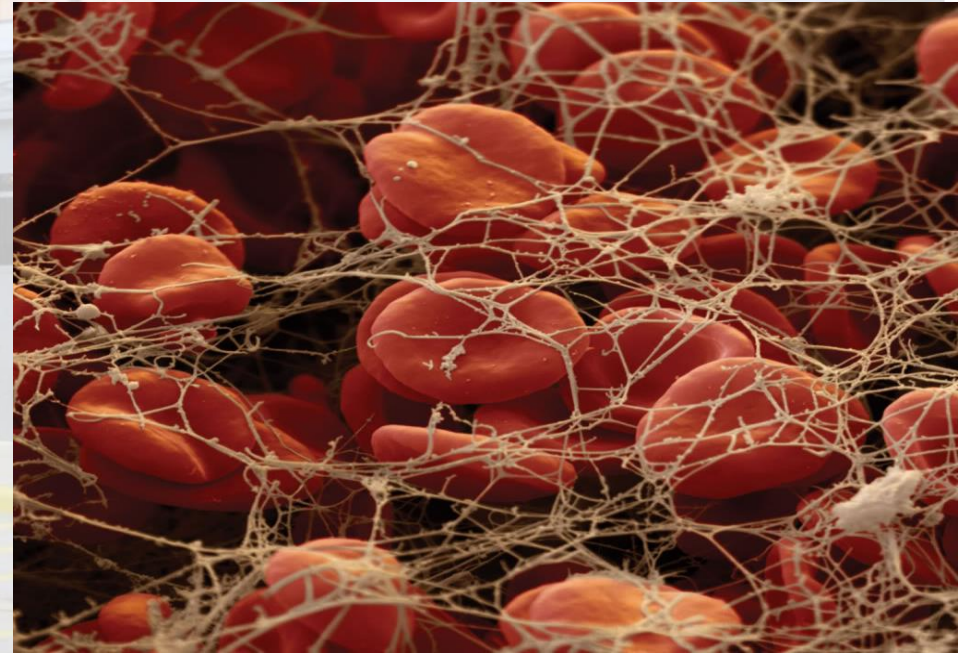
Coagulación

Fibrinogeno

Fibrina



**plaquetario estable
a
tapon hemostatico**



	Nombre común	Función
I	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red de formación del coágulo.
II	Protrombina	Se convierte en trombina por la acción de Xa . La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a partir de fibrina.
III	Tromboplastina o factor tisular	Se libera con el daño celular, activa al factor X por la vía extrínseca.
IV	Ión Calcio	Media la unión de los factores IX , X , $VIII$ y III a fosfolípidos de membrana.
V	Procalcereína	Potencia la acción de Xa sobre la protrombina.
VI	No existe	-
VII	Proconvertina	Participa en la vía extrínseca, forma un complejo con los factores III y IV para activar el factor X .
VIII C	Factor Antihemolítico	Indispensable para la acción del factor X . Su ausencia causa hemofilia A.
VIII R	Factor Von Willebrand	Media la unión del factor $VIII C$ a plaquetas. Su ausencia causa la enfermedad de Von Willebrand.
IX	Factor Christmas	Su activación y unión con los complejos IX , $VIII$ y IV activan al factor X . Su ausencia causa hemofilia B.
X	Factor Stuart-Power	Responsable de la hidrólisis de protrombina para formar trombina.
XI	Tromboplastina Plasmática	Convertido en la proteasa $XIIa$ por la acción del factor XII , activa al factor IX .
XII	Factor Hageman	Activa al factor XI , en contacto de una superficie extraña.
XIII	Factor Lail Lorand	Por la acción de trombina, forma enlaces cruzados entre lisina y glutamina contiguas de las fibrinas, estabilizándolas.
Preacclerina	Factor Fletcher	Estando activa, activa al factor $XIII$.
Chalazema	Factor Fitzgerald-Flaugeac-Williams	Ayuda también a la activación del factor $XIII$.

Clotting factor number	Clotting factor name	Function
I	Fibrinogen	Clot formation
II	Prothrombin	Activation of I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets
III	TF	Co factor of VIIa
IV	Calcium	Facilitates coagulation factor binding to phospholipids
V	Proacclerin, labile factor	Co-factor of X-prothrombinase complex
VI	Unassigned	
VII	Stable factor, proconvertin	Activates factors IX, X
VIII	Antihæmophilic factor A	Co-factor of IX-tenase complex
IX	Antihæmophilic factor B or Christmas factor	Activates X: Forms tenase complex with factor VIII
X	Stuart-Prower factor	Prothrombinase complex with factor V: Activates factor II
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Activates factor IX
XII	Hageman factor	Activates factor XI, VII and prekallikrein
XIII	Fibrin-stabilising factor	Crosslinks fibrin
XIV	Prekallikerin (F Fletcher)	Serine protease zymogen
XV	HMWK- (F Fitzgerald)	Co factor
XVI	vWf	Binds to VIII, mediates platelet adhesion
XVII	Antithrombin III	Inhibits IIa, Xa , and other proteases
XVIII	Heparin cofactor II	Inhibits IIa
XIX	Protein C	Inactivates Va and VIIIa
XX	Protein S	Cofactor for activated protein C

HMWK – High molecular weight kininogen; vWf – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Clotting factor number	Clotting factor name	Function	Plasma half-life (h)	Plasma concentration (mg/L)
I	Fibrinogen	Clot formation	90	3000
II	Prothrombin	Activation of I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets	65	100
III	TF	Co factor of VIIa	-	-
IV	Calcium	Facilitates coagulation factor binding to phospholipids	-	-
V	Proacclerin, labile factor	Co-factor of X-prothrombinase complex	15	10
VI	Unassigned			
VII	Stable factor, proconvertin	Activates factors IX, X	5	0.5
VIII	Antihaemophilic factor A	Co-factor of IX-tenase complex	10	0.1
IX	Antihaemophilic factor B or Christmas factor	Activates X: Forms tenase complex with factor VIII	25	5
X	Stuart-Prower factor	Prothrombinase complex with factor V: Activates factor II	40	10
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Activates factor IX	45	5
XII	Hageman factor	Activates factor XI, VII and prekallikrein		-
XIII	Fibrin-stabilising factor	Crosslinks fibrin	200	30
XIV	Prekallikerin (F Fletcher)	Serine protease zymogen	35	
XV	HMWK- (F Fitzgerald)	Co factor	150	
XVI	vWf	Binds to VIII, mediates platelet adhesion	12	10 µg/mL
XVII	Antithrombin III	Inhibits IIa, Xa, and other proteases	72	0.15-0.2 mg/mL
XVIII	Heparin cofactor II	Inhibits IIa	60	-
XIX	Protein C	Inactivates Va and VIIIa	0.4	-
XX	Protein S	Cofactor for activated protein C		-

HMWK – High molecular weight kininogen; vWf – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Hemophilia A

Deficiency of/nonfunctional VIII

Hemophilia B

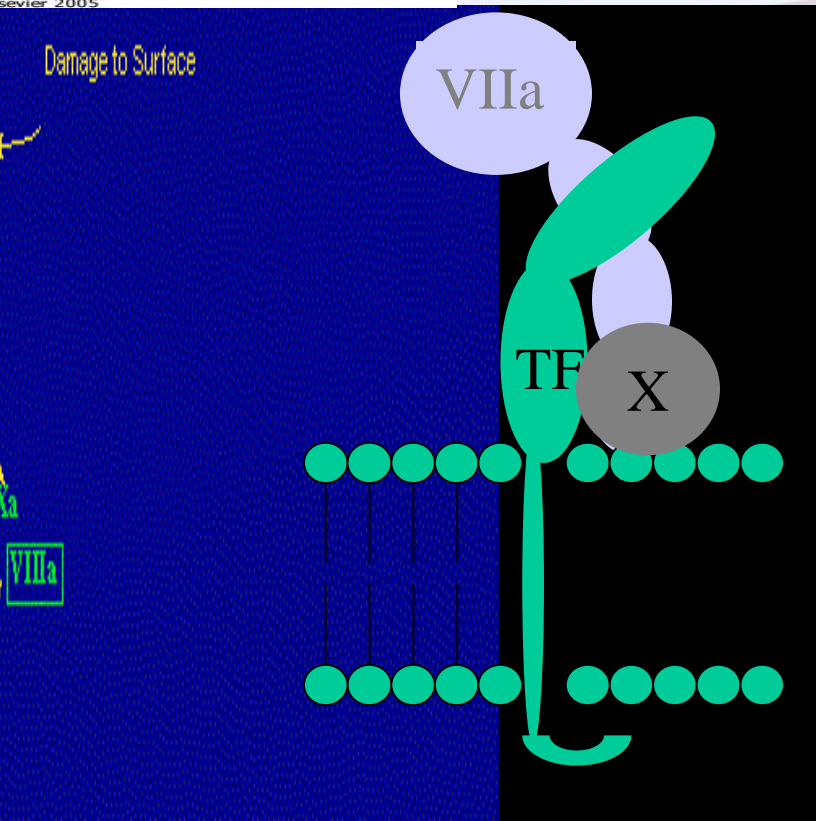
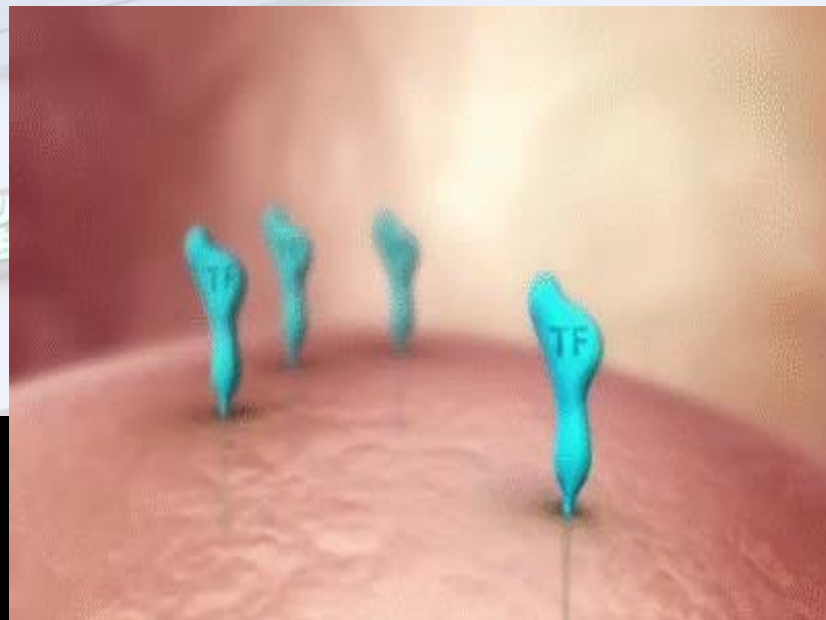
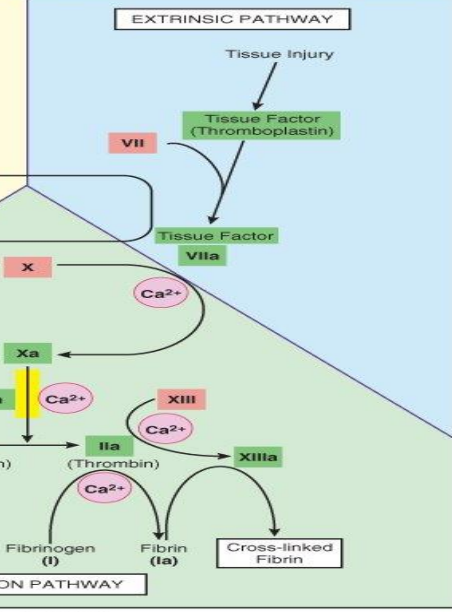
Deficiency of /nonfunctional IX

Why do they bleed?

Hemophilia C

Deficiency of/nonfunctional XI

Vía extrínseca



Xa

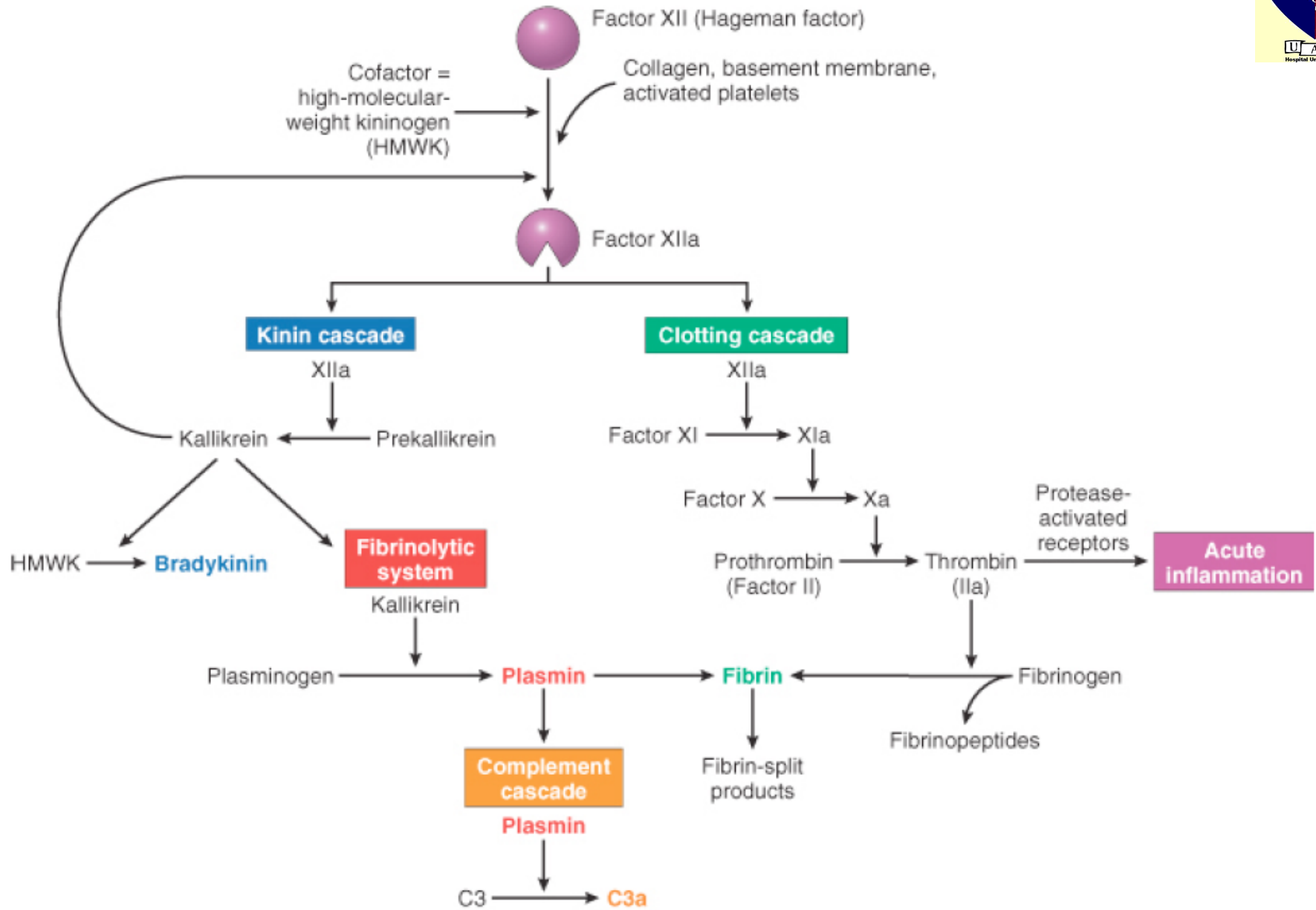


Figure 5 Interrelationships of mediator pathways in acute inflammation. From: Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, 7th Ed.

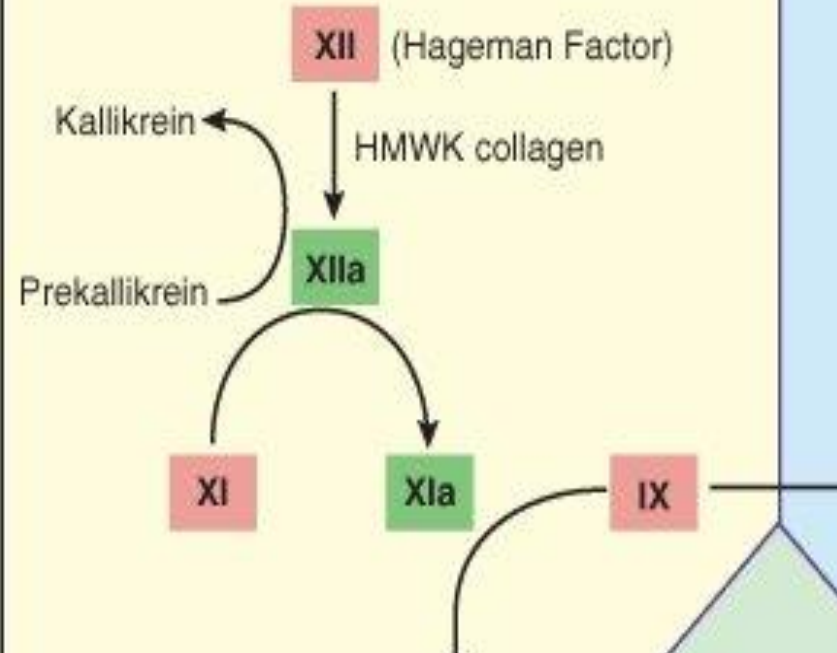
Vía Intrínsecas

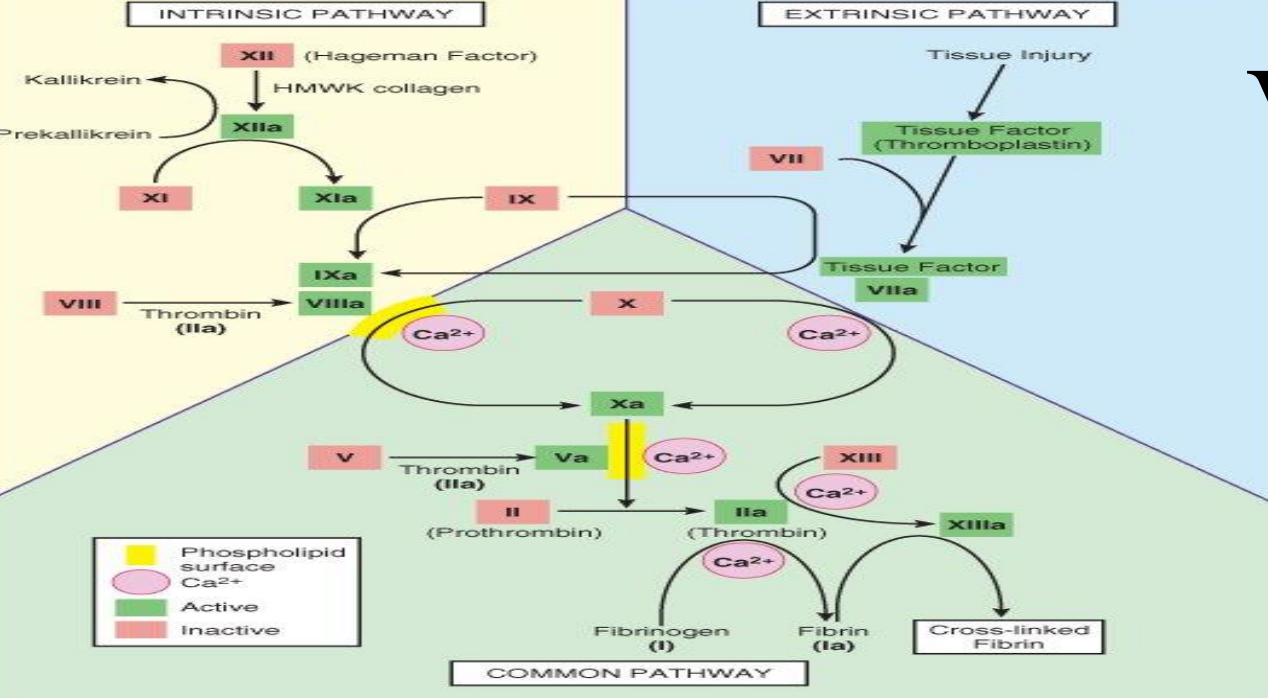
Intrinsic Pathway



Damaged

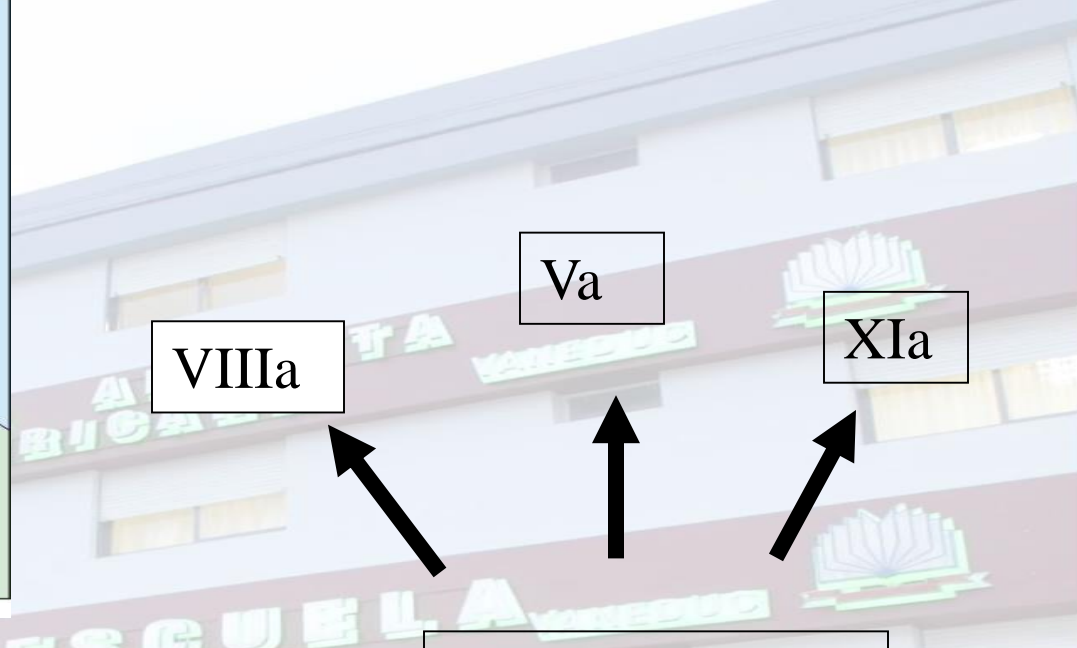
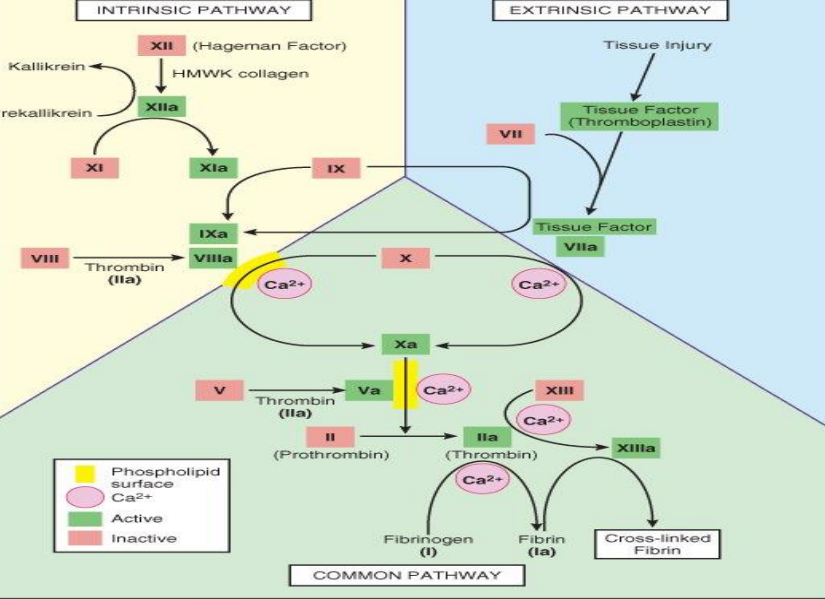
INTRINSIC PATHWAY



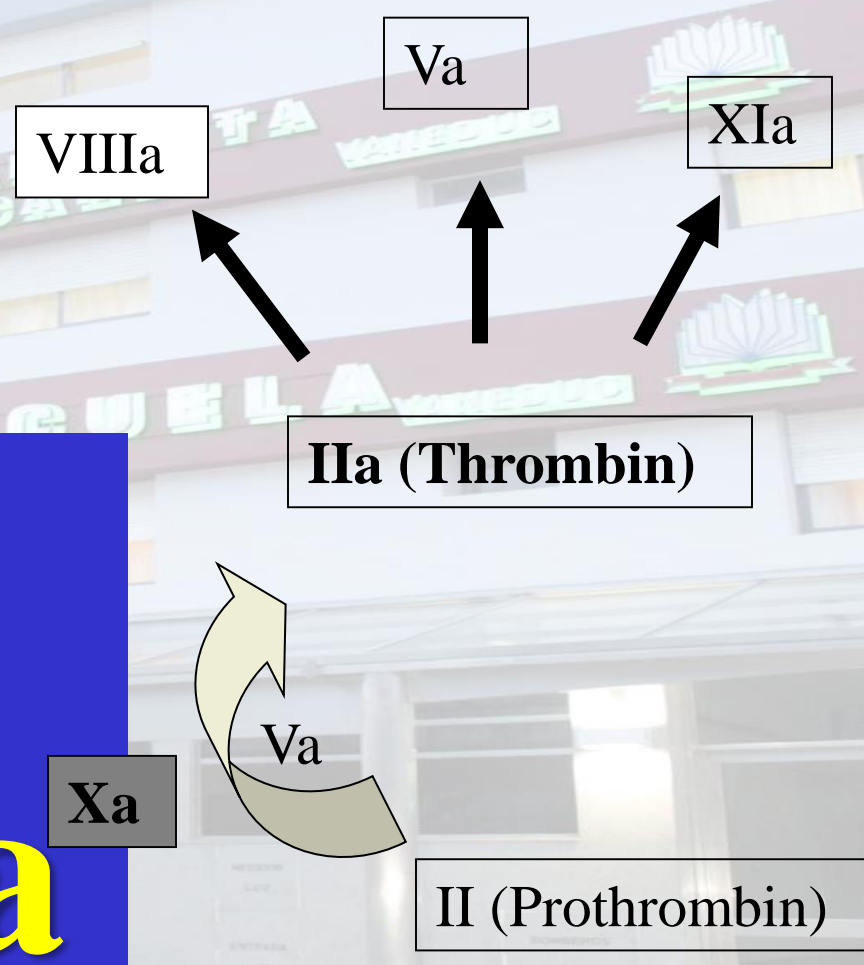


Xa

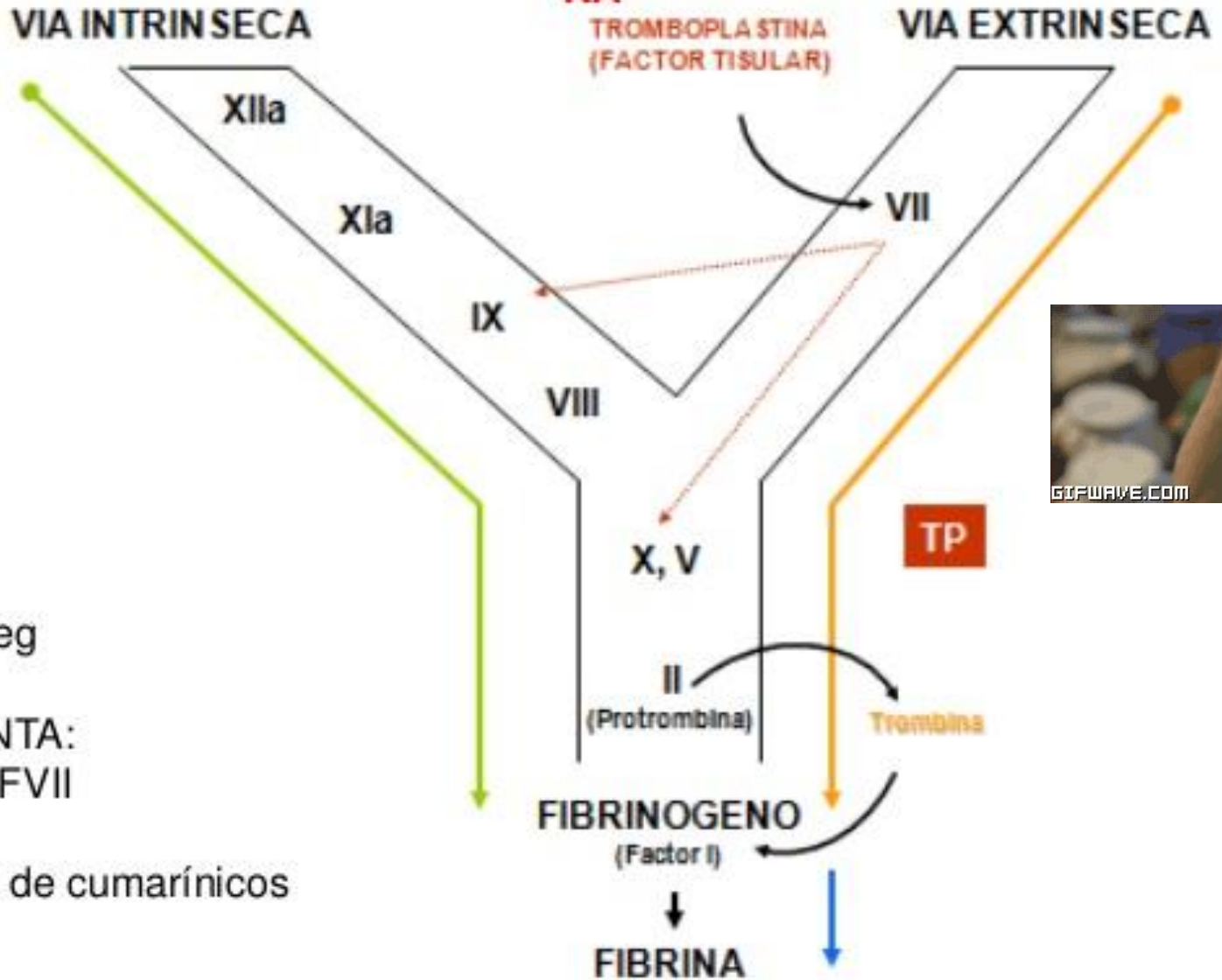




**Efecto
multiplicador**



TIEMPO DE PROTROMBINA



12-14seg
INR
AUMENTA:
Def de FVII
CID
Control de cumarínicos



Blood Clot Showing Fibrin Network

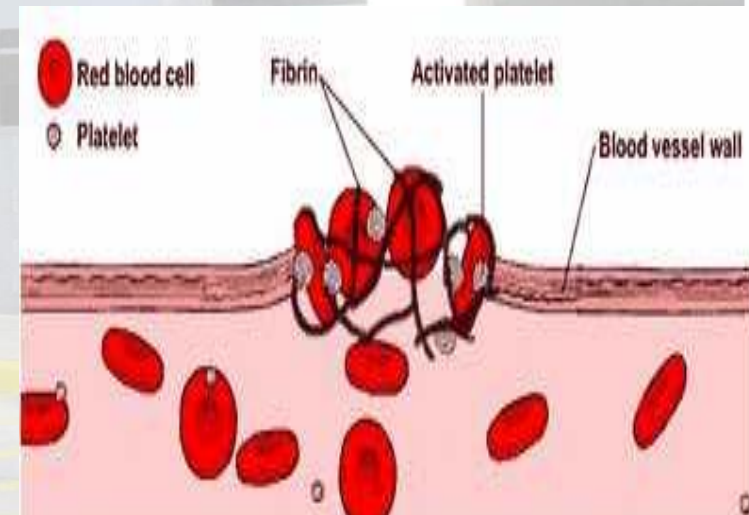
De tapón plaquetario
primario

a

plaquetario estable

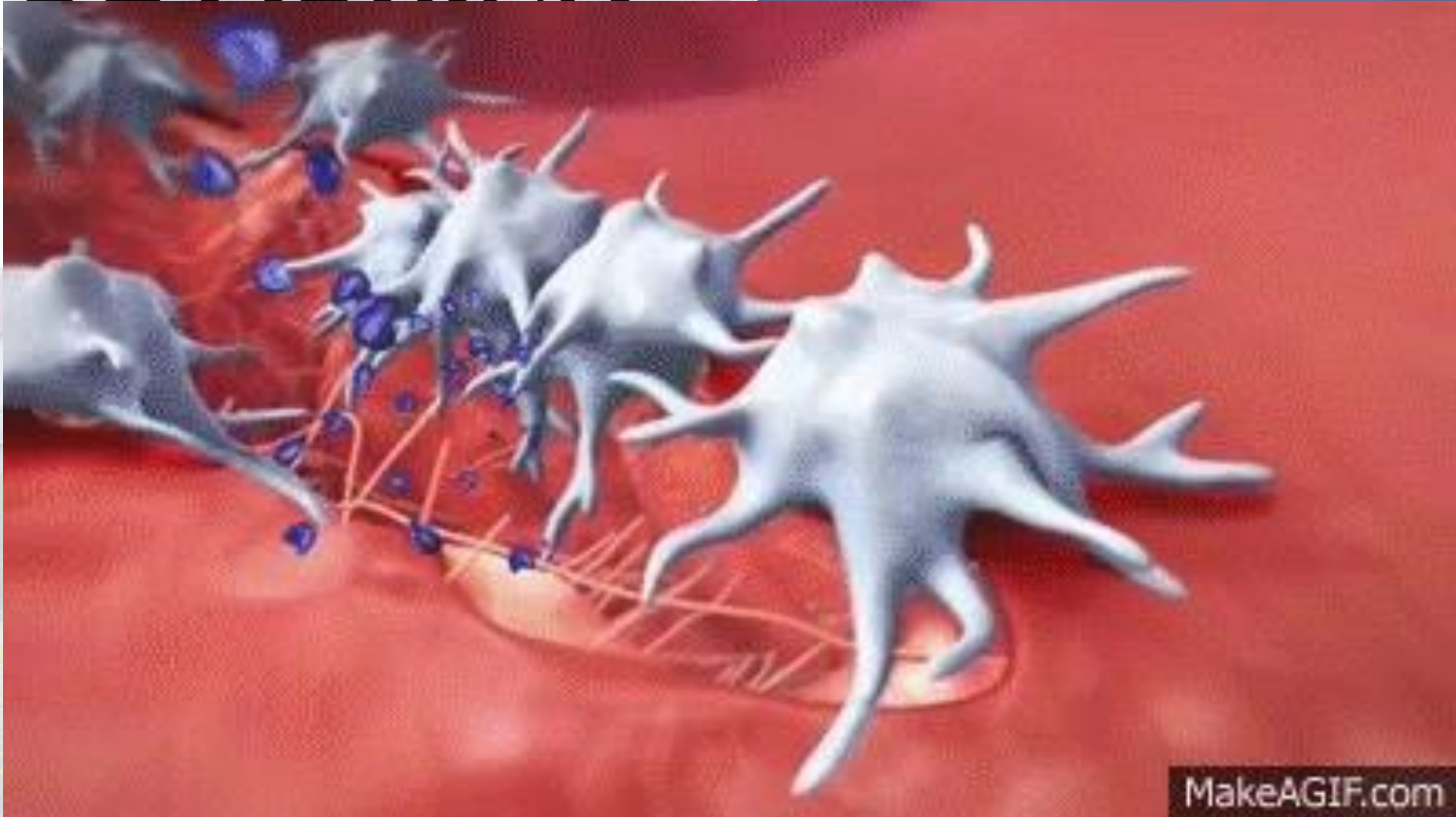
a

tapón hemostático



PRODUCCIÓN DE FIBRINA

**PROTEINA FIBRILAR CON LA
CAPACIDAD DE FORMAR REDES
TRIDIMENSIONALES ATRAPANDO
ASI A LOS GLOBULOS ROJOS,
GLOBULOS BLANCOS Y
PLAQUETAS FORMANDO EL
COAGULO SANGUINEO**



FIBRINÓGENO



- Se cuantifica por el método coagulométrico (técnica de Clauss)
- Los valores normales son de 2 a 4 g/L (200 a 400 mg/dL)
- ↓ de 100 mg/dl pueden limitar de manera significativa la formación de fibrina



- Se incrementa fisiológicamente en el embarazo y en algunas infecciones o procesos inflamatorios o estados pretrombóticos, e incluso en el infarto al miocardio.
- Disminuido en hepatopatías graves, disfibrinogenemia, CID o fibrinólisis

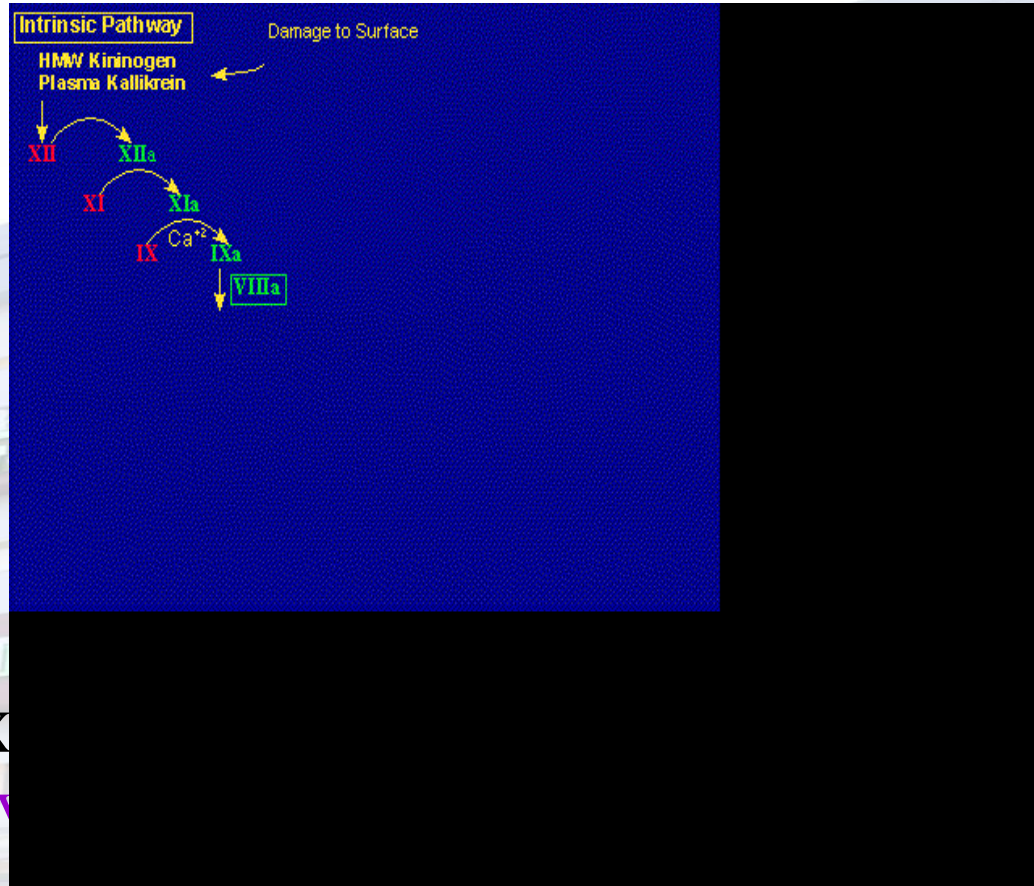


- Se incrementa fisiológicamente en el embarazo y en algunas infecciones o procesos inflamatorios o estados pretrombóticos, e incluso en el infarto al miocardio.
- Disminuido en hepatopatías graves, disfibrinogenemia, CID o fibrinólisis





Intrinsic pathway



XIIa

XIa

IXa

Xa

Trombina

Fibrinogen

o

Fibrina

Coagulo blando

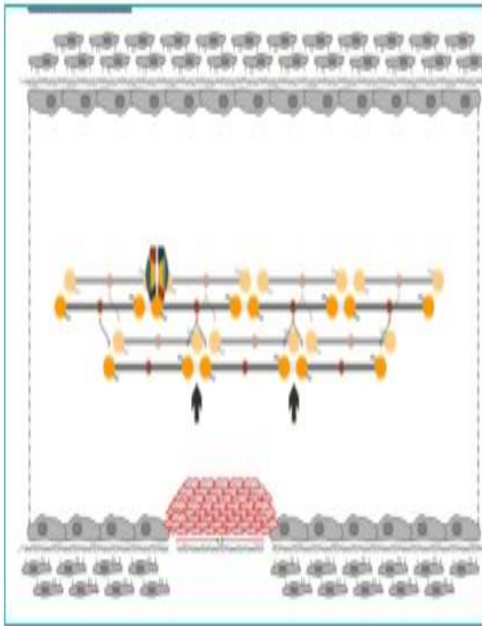
XIIIa

Fibrina

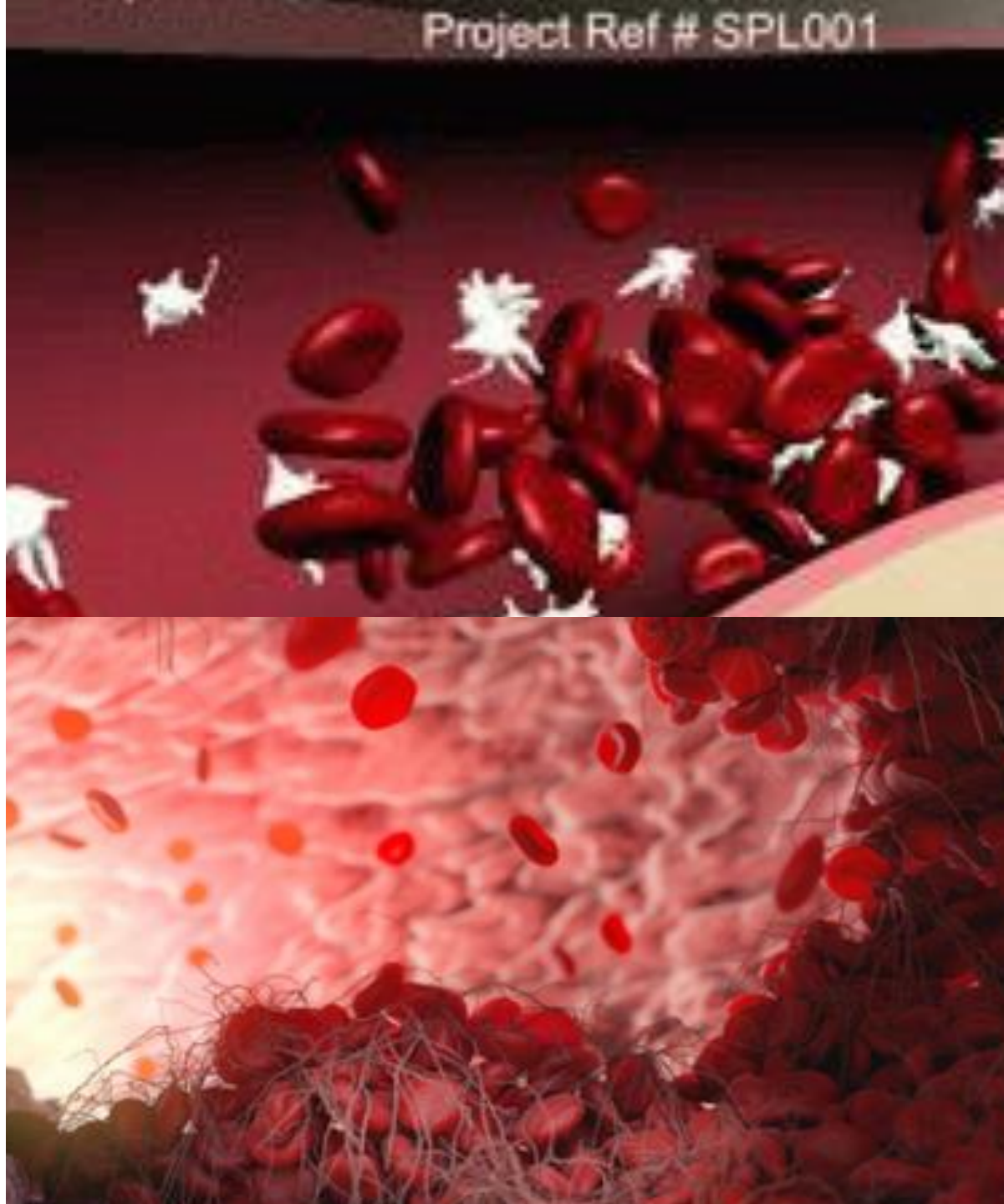
Coagulo estable

Pathway

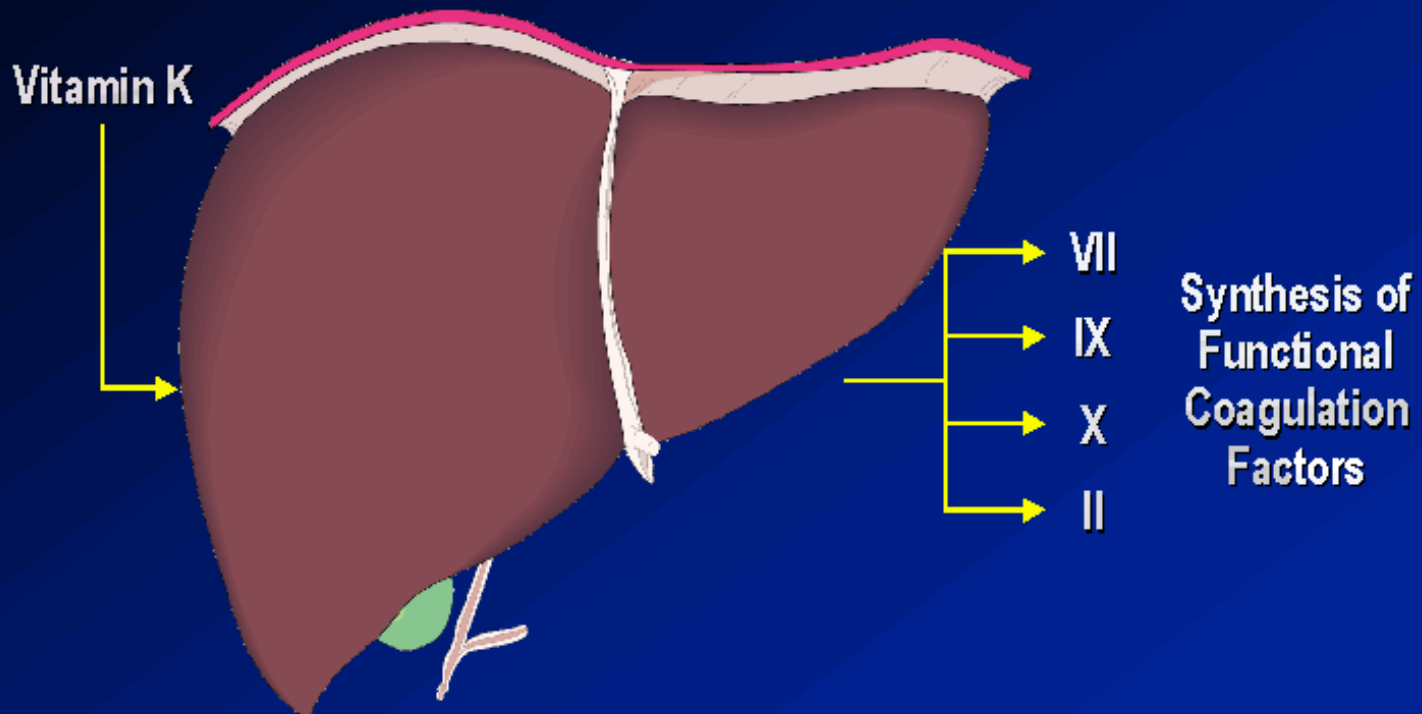
Unión covalente FXIII



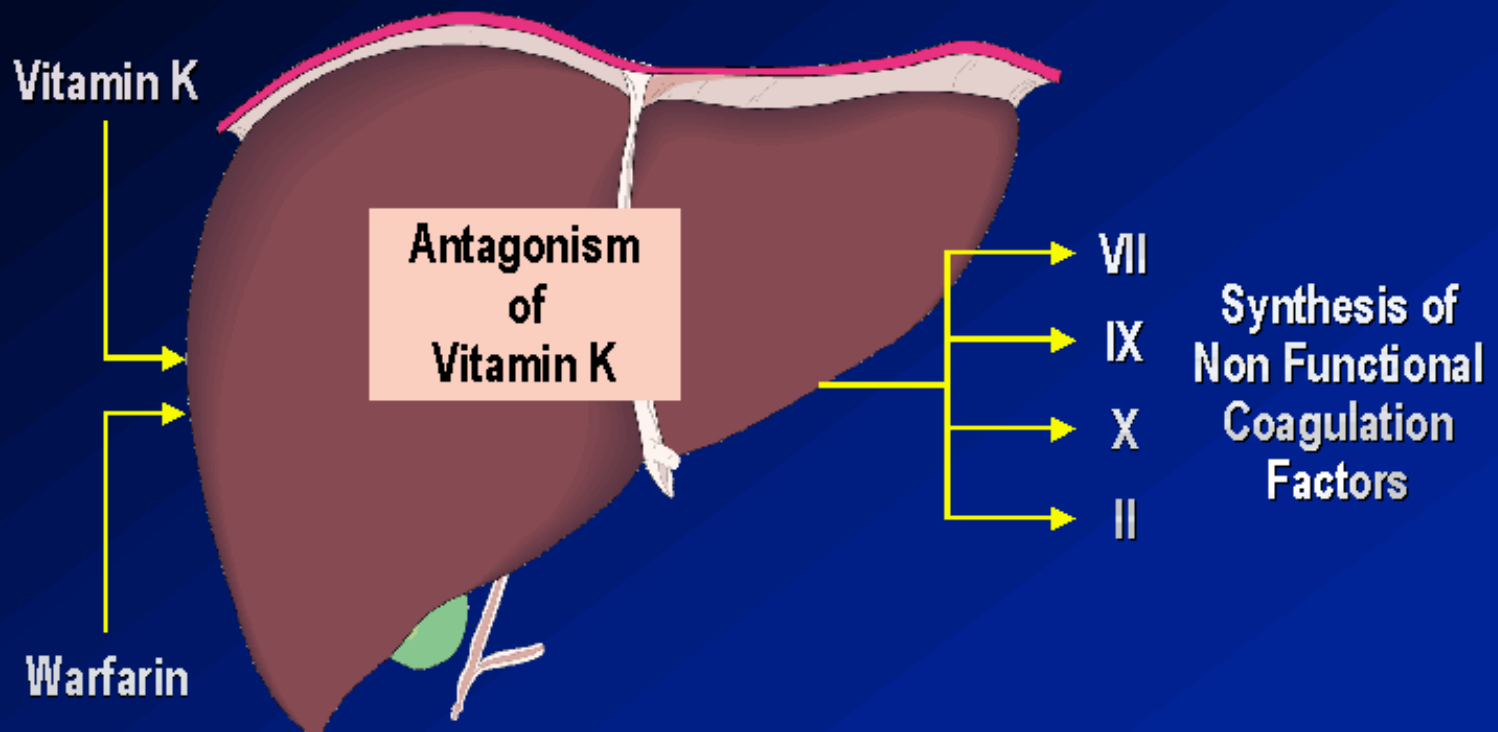
- Factor XIII
 - Para su activación requiere trombina y calcio
 - Factor XIIIa da resistencia al coagulo



Vitamin K-Dependent Clotting Factors



Warfarin Mechanism of Action



RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES





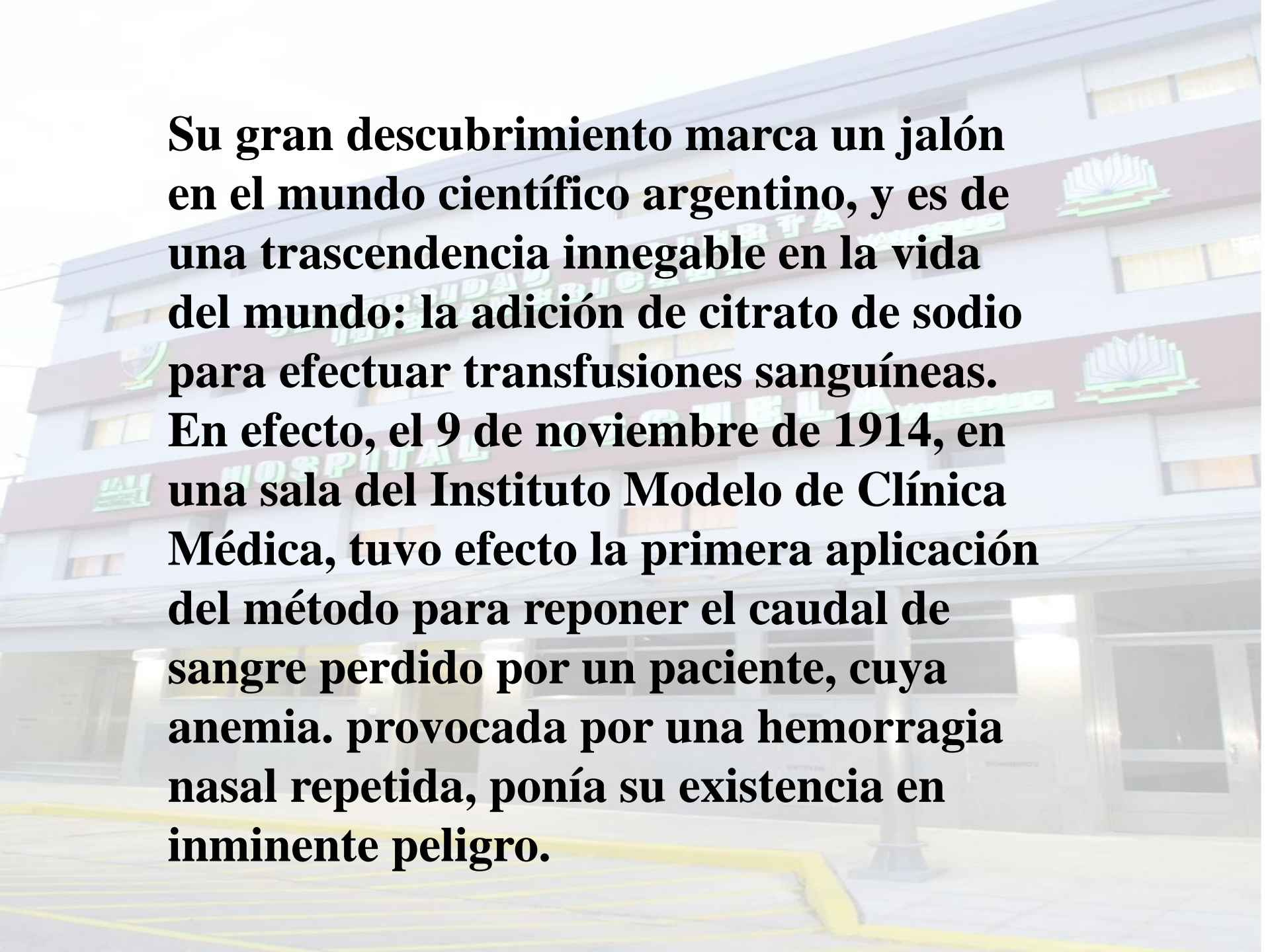
desmotivaciones.es

Luis Agote

médico e investigador argentino realizó la primer transfusión de sangre entre humanos y descubrió el citrato de sodio para la conservación de sangre.

no es para la principal es para que sepan quien fue ya que no es reconocido por la OMS y muy pocas personas lo conocen





Su gran descubrimiento marca un jalón en el mundo científico argentino, y es de una trascendencia innegable en la vida del mundo: la adición de citrato de sodio para efectuar transfusiones sanguíneas. En efecto, el 9 de noviembre de 1914, en una sala del Instituto Modelo de Clínica Médica, tuvo efecto la primera aplicación del método para reponer el caudal de sangre perdido por un paciente, cuya anemia. provocada por una hemorragia nasal repetida, ponía su existencia en inminente peligro.



5 minutos ...



The background is a photograph of a large, modern hospital building. The building has multiple floors with windows and a prominent entrance. Signage on the building includes 'UNIVERSIDAD INTERAMERICANA' in Spanish and 'HOSPITAL' in English. There are also logos on the building facade. The text is overlaid on this image.

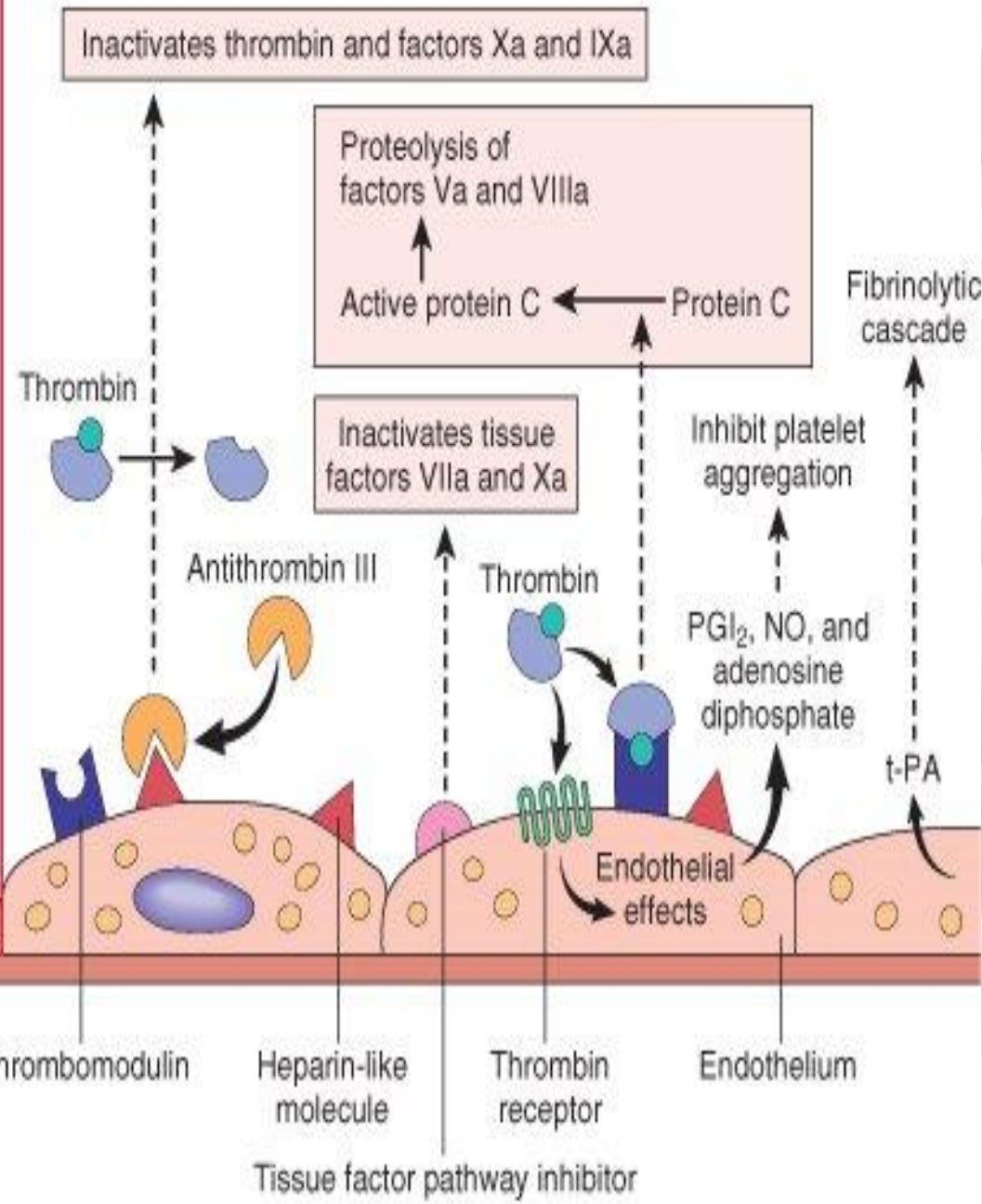
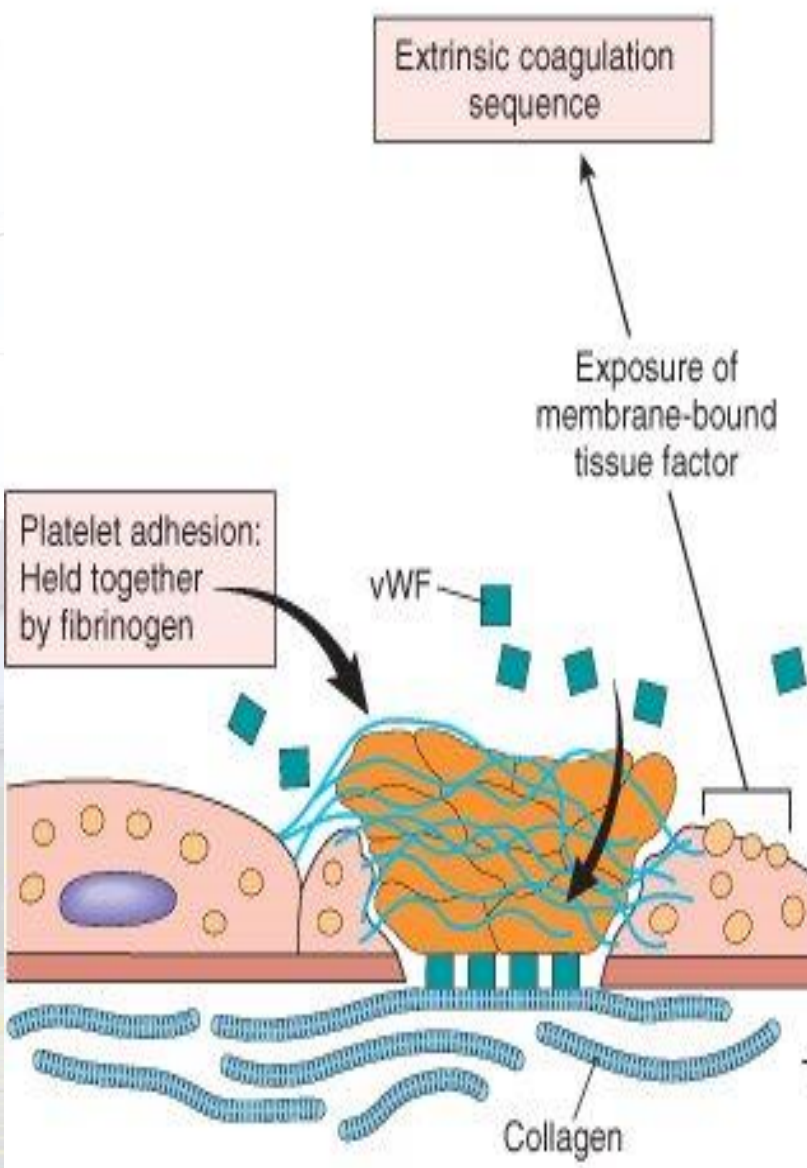
**Equilibrio
fisiológico**

Trombosis

Antitrombosis

FAVOR THROMBOSIS

INHIBIT THROMBOSIS



FAVOR THROMBOSIS

INHIBIT THROMBOSIS

Extrinsic coagulation sequence

Inactivates thrombin and factors Xa and IXa

Proteolysis of factors Va and VIIIa

Muchos fármacos Anticoagulantes basan sus mecanismos de acción en estos aspectos fisiológicos

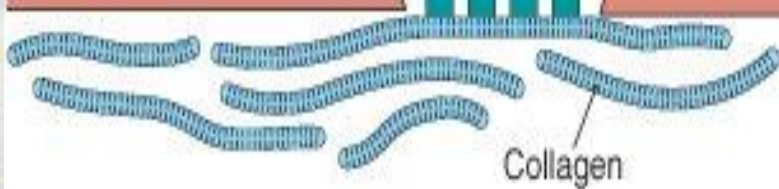
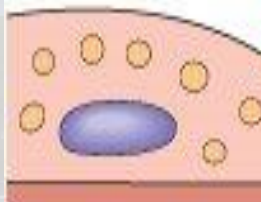
Platelet adhesion: Held together by fibrinogen

Fibrinolytic cascade

platelet aggregation

NO, and adenosine triphosphate

t-PA



Thrombomodulin

Heparin-like molecule

Thrombin receptor

Endothelium

Collagen

Tissue factor pathway inhibitor

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

TROMBINA

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

PLASMINA

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFEECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

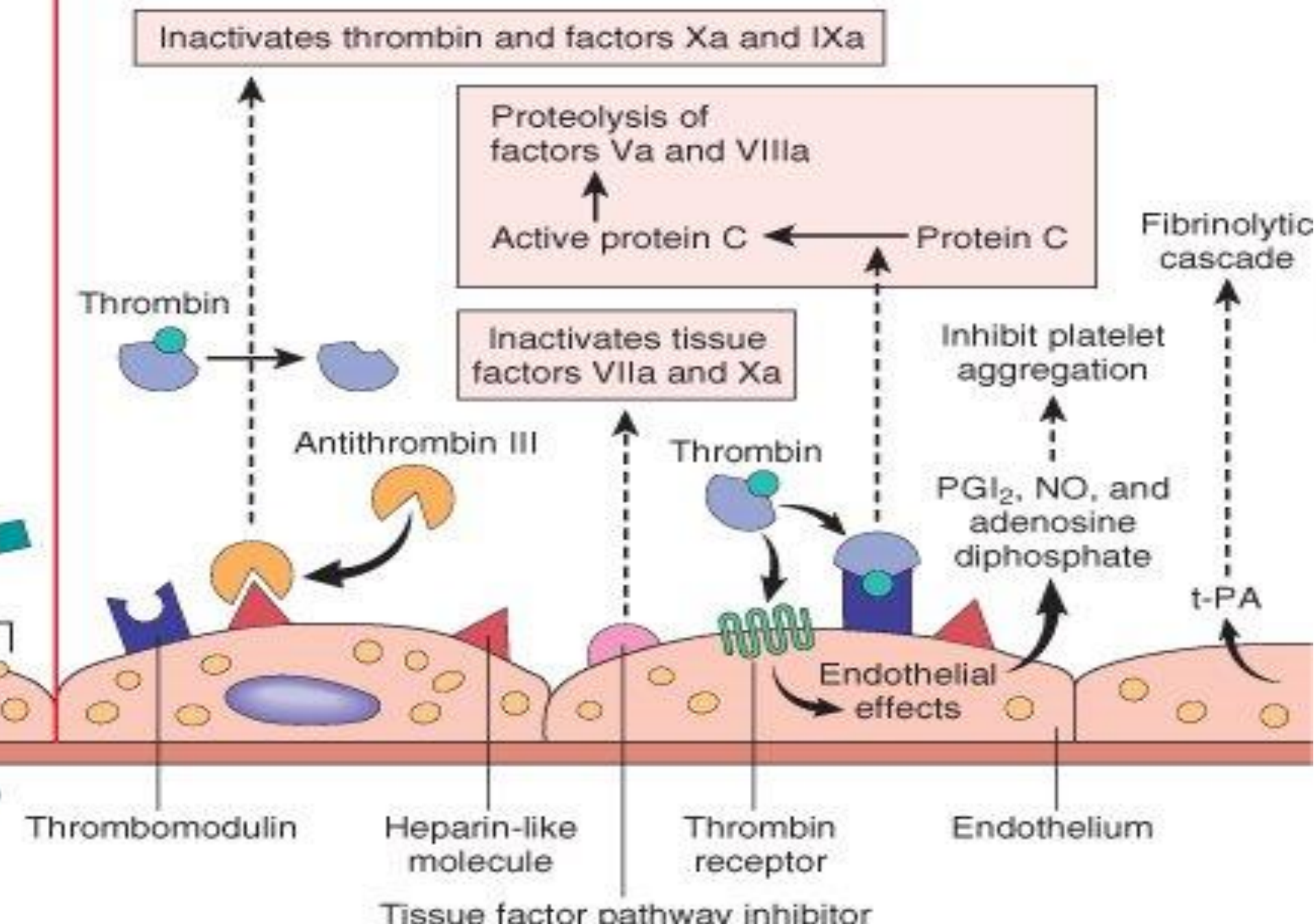
TROMBINA

FIBRINOLISIS

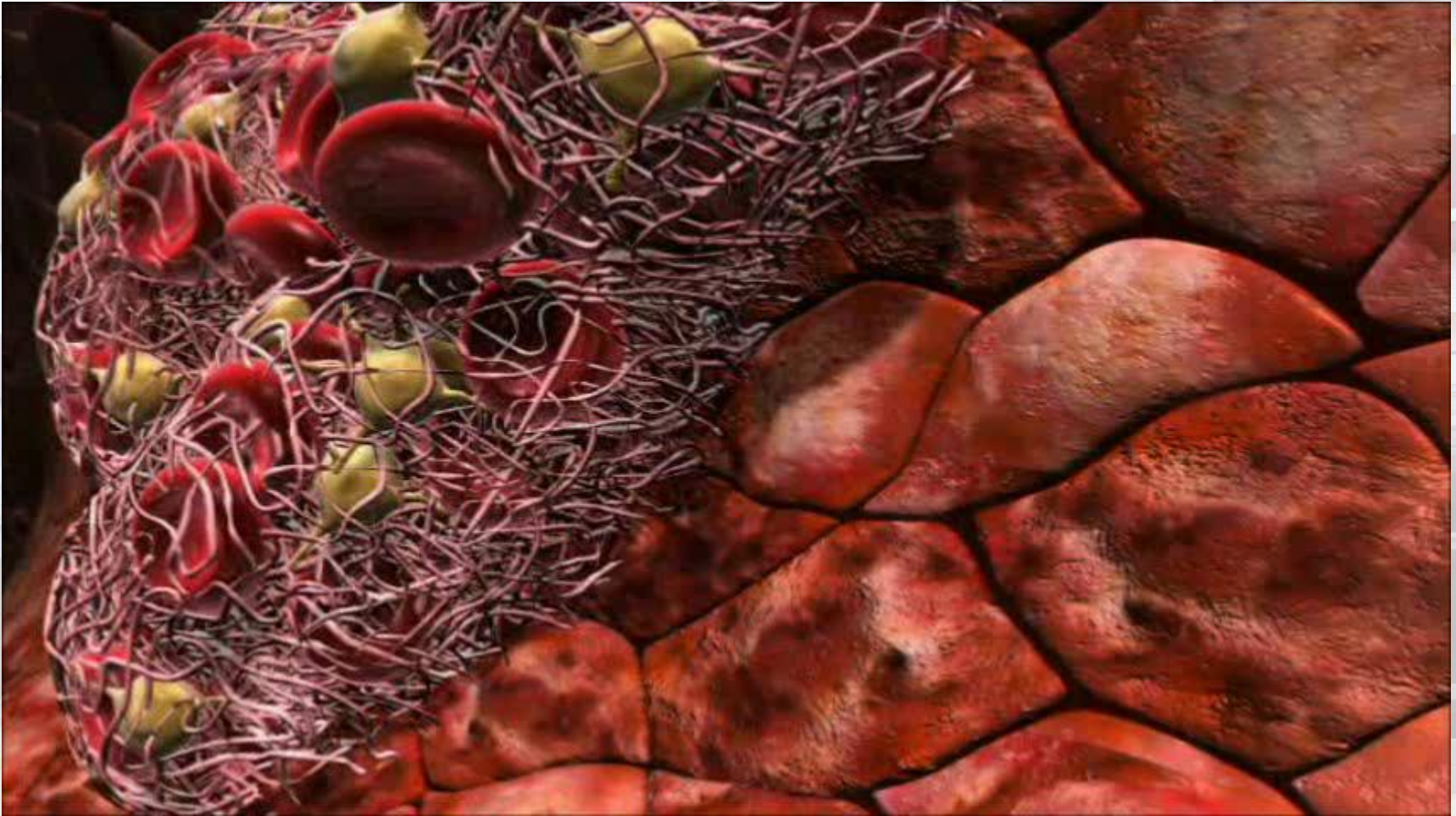
ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

PLASMINA

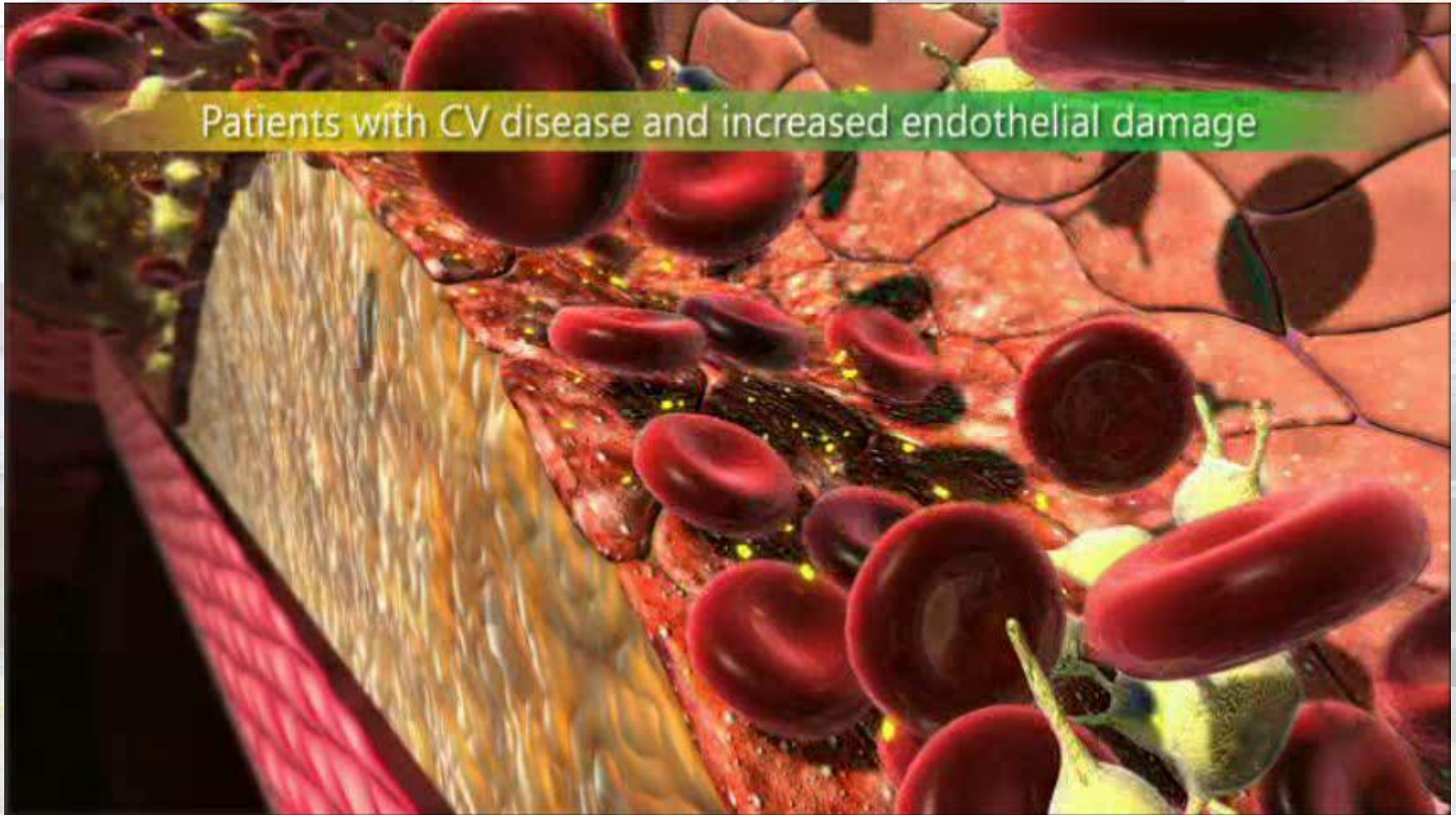
INHIBIT THROMBOSIS

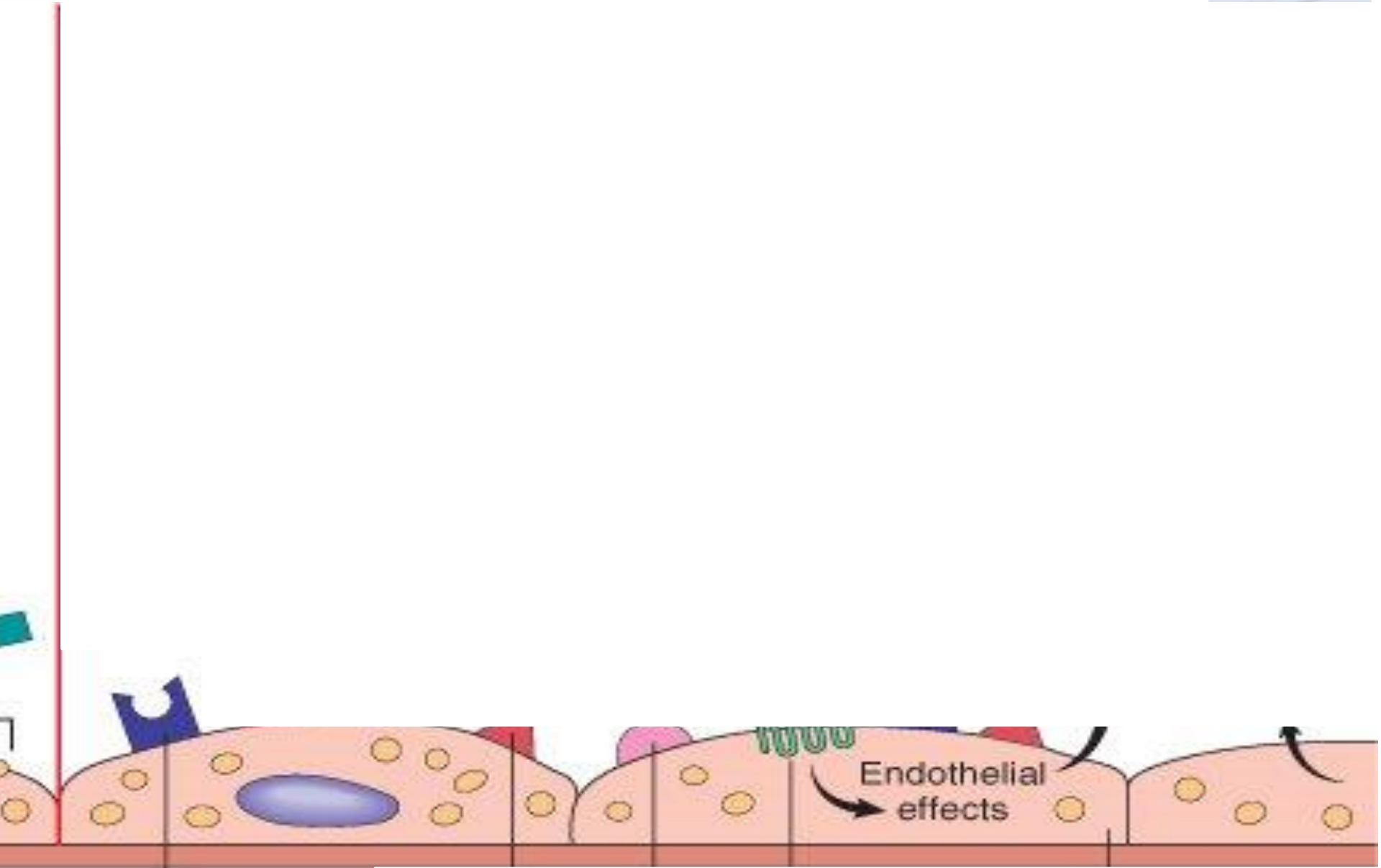


Trombomodulina inhibitoria



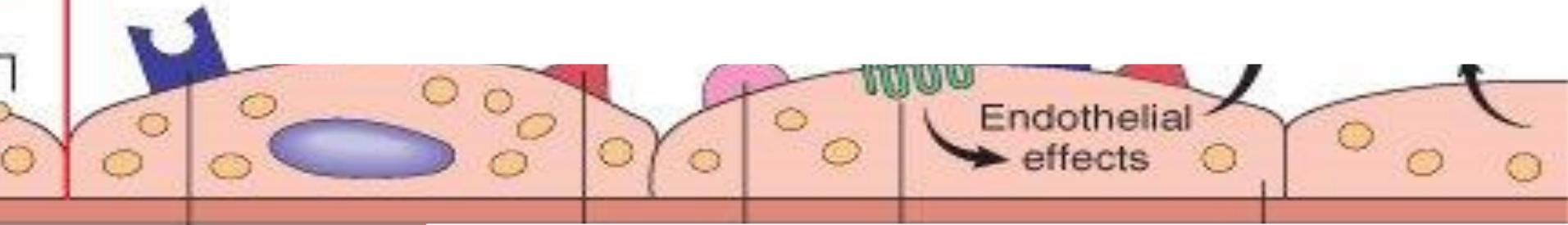
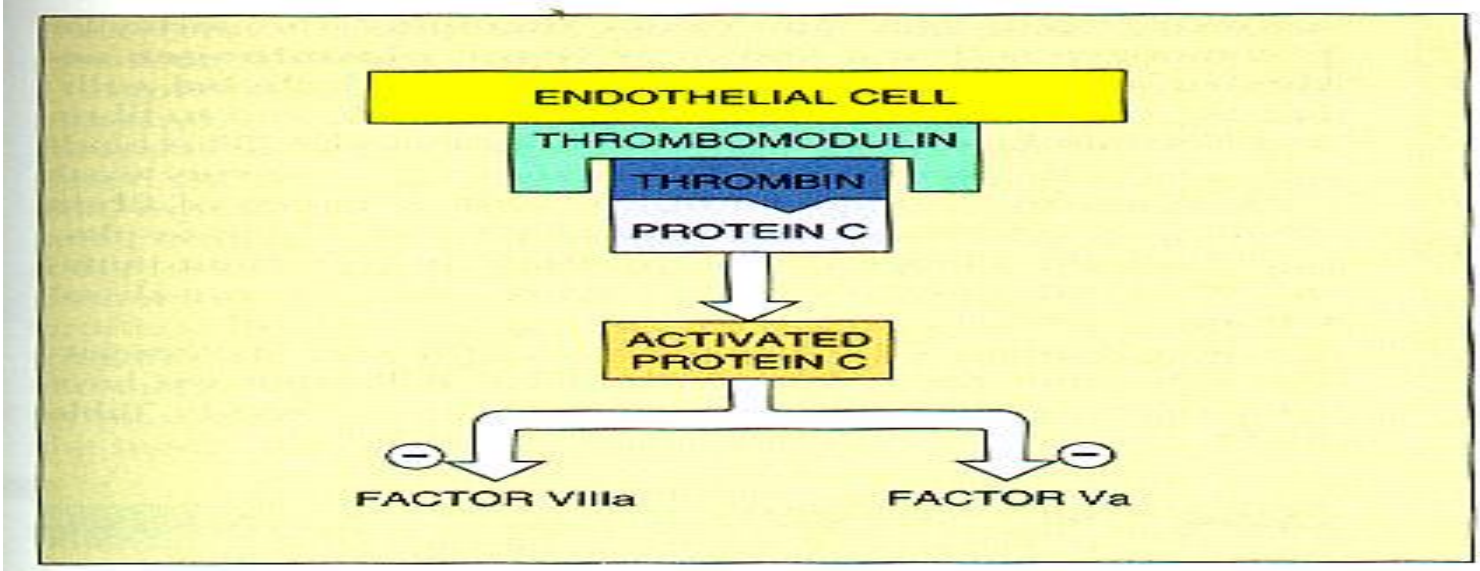
Inhibición natural de la trombina por la trombomodulina





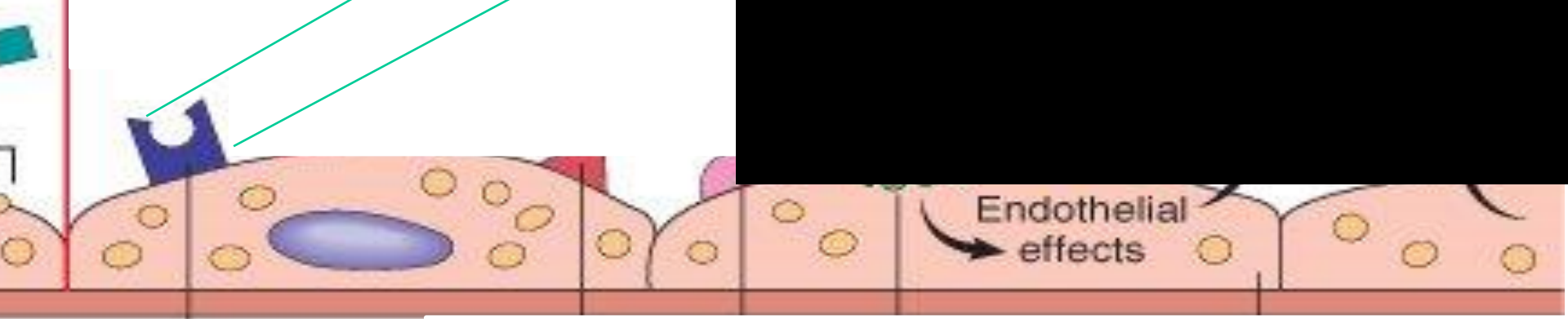
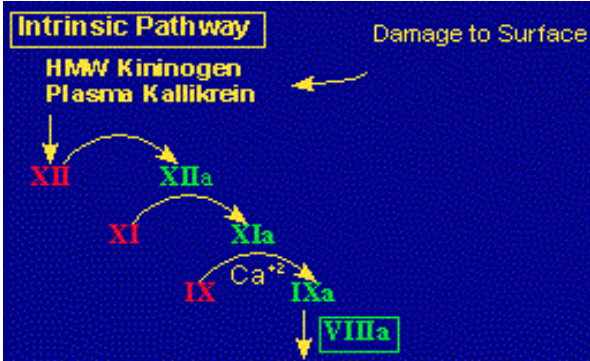
Thrombomodulin

Endothelial effects



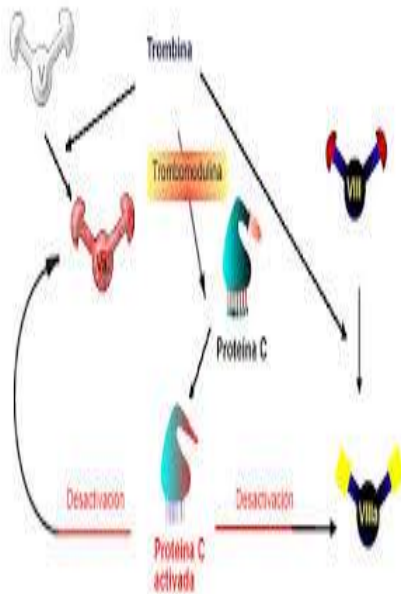
Thrombomodulin

Inhibición Vía extrínseca y común

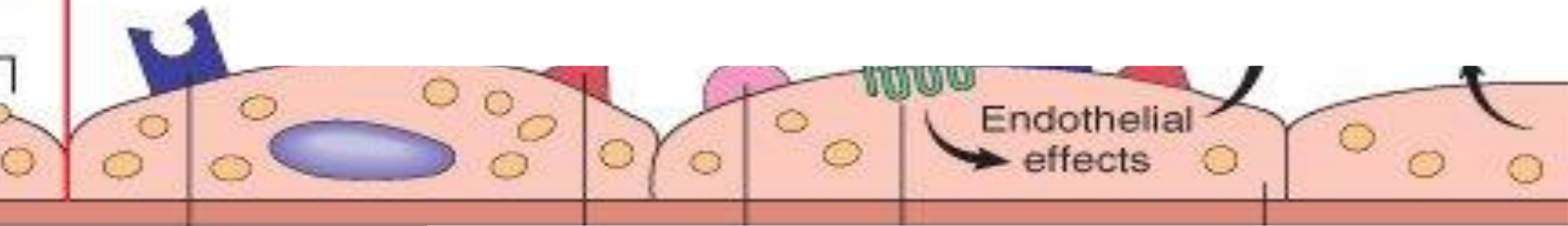


Inhibe la vía común

Proteína C



- Complejo: proteína C, proteína S, trombomodulina, trombina y la presencia de calcio
- Inhibe a cofactores
 - Factor Va
 - Factor VIIIa
- PROTEINA C:
 - Glicoproteína dependiente de Vit K. síntesis hepática
- PROTEINA S:
 - No es enzima. Es cofactor. Dependiente de vit K
- TROMBOMODULINA:
 - Glicoproteína transmembrana de cel endoteliales que se une específicamente a trombina y actúa como cofactor activación proteína C por trombina



Thrombomodulin

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFEECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

TROMBINA

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

PLASMINA

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

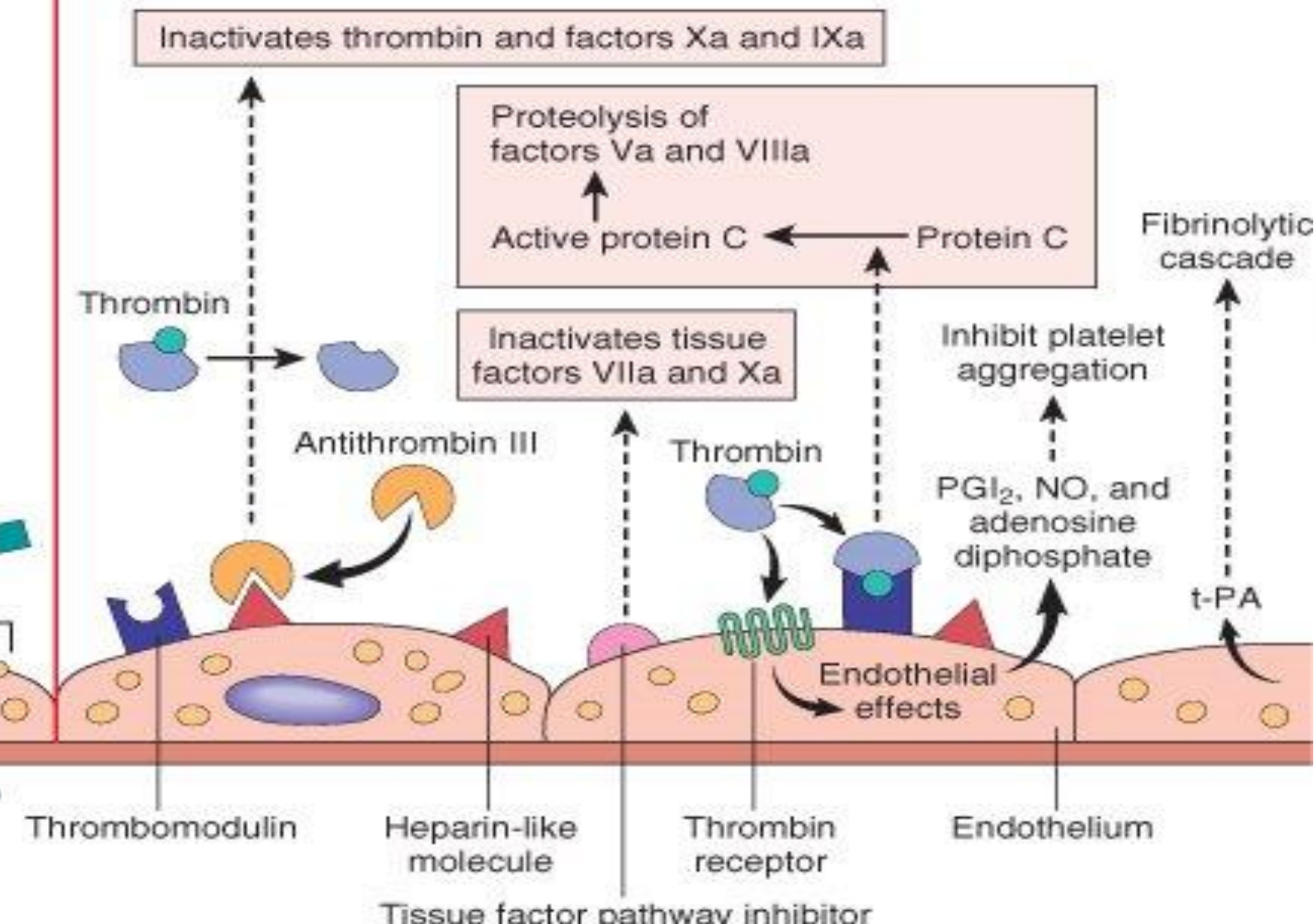
TROMBINA

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

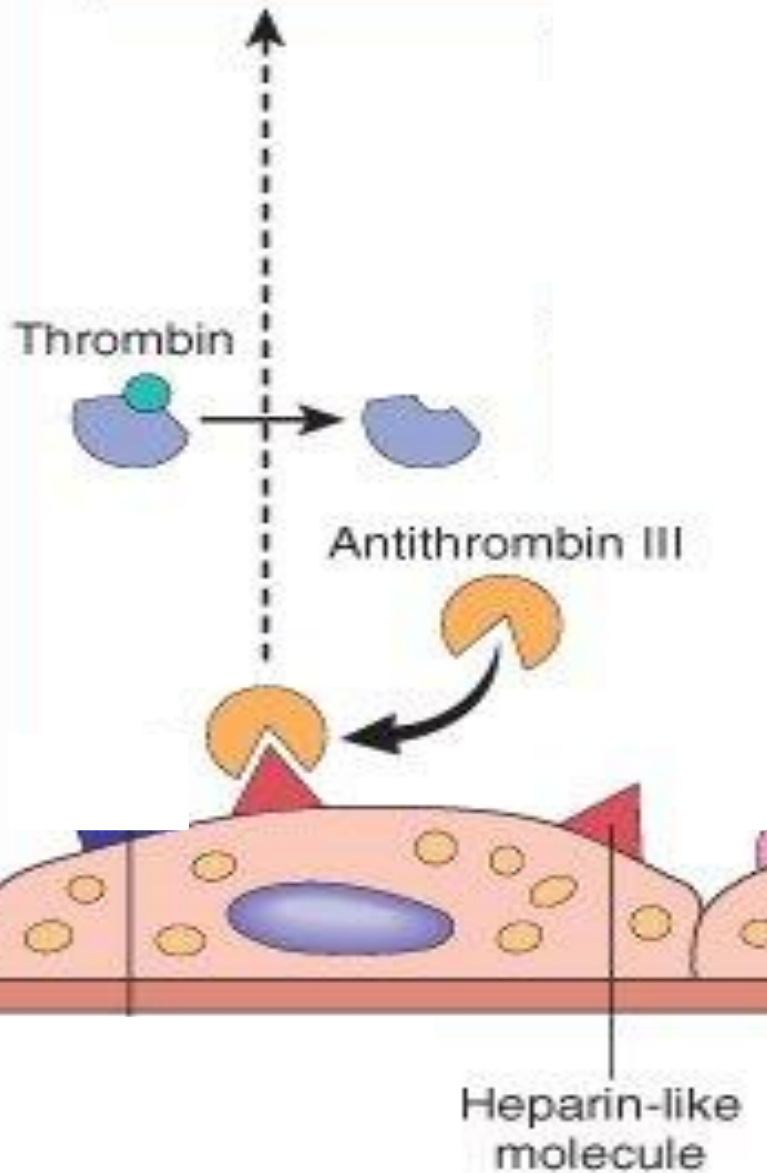
PLASMINA

INHIBIT THROMBOSIS



INHIBIT THROMBOSIS

Inactivates thrombin and factors Xa and IXa

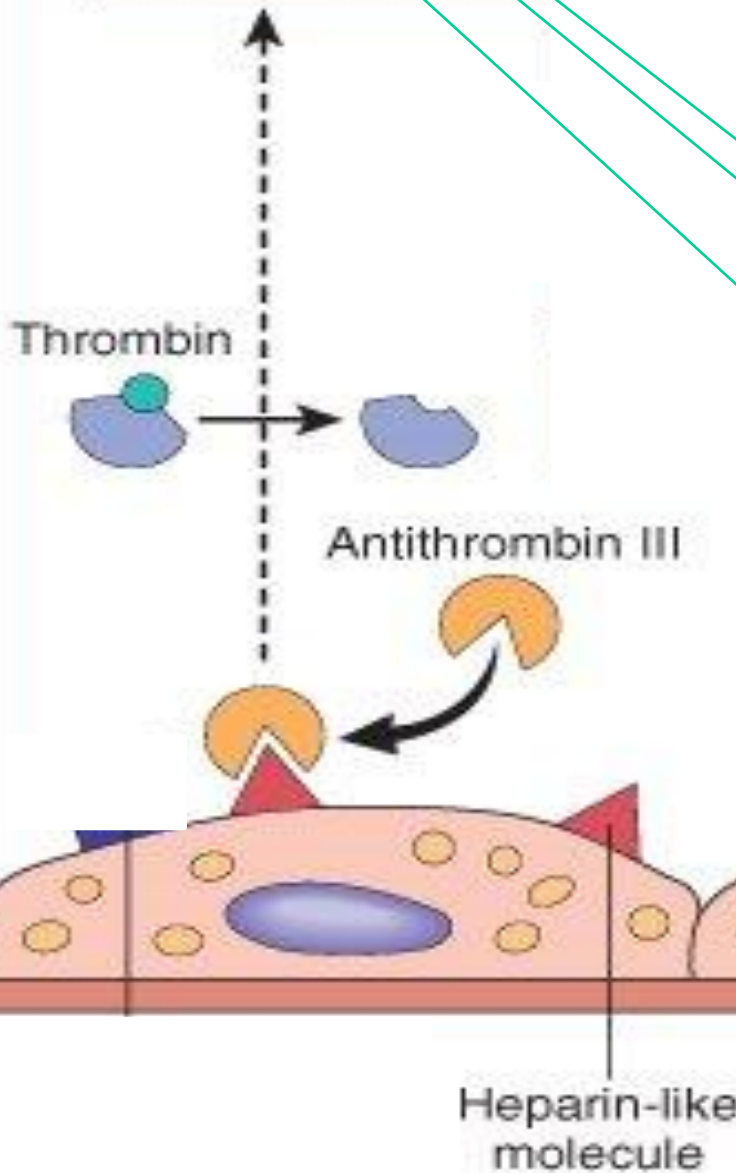


Sistema antitrombina III

- Glicoproteína sintetizada en hígado
- Normalmente unida a heparán sulfato (endotelio)
- Inhibe proteasas:
 - Trombina
 - Factor Xa
 - Factor IXa
 - Factor XIIa
- Principal inhibidor de la vía intrínseca
- ATIII forma complejo 1:1 con factores
- La heparina se une a residuos de lisina de la ATIII : cambio conformacional y aumenta la potencia en 1000 veces

INHIBIT THROMBOSIS

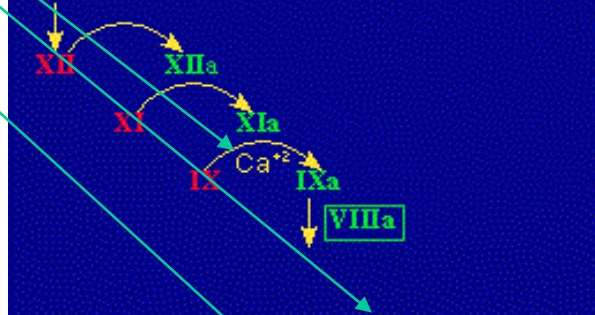
Inactivates thrombin and factors Xa and IXa



Intrinsic Pathway

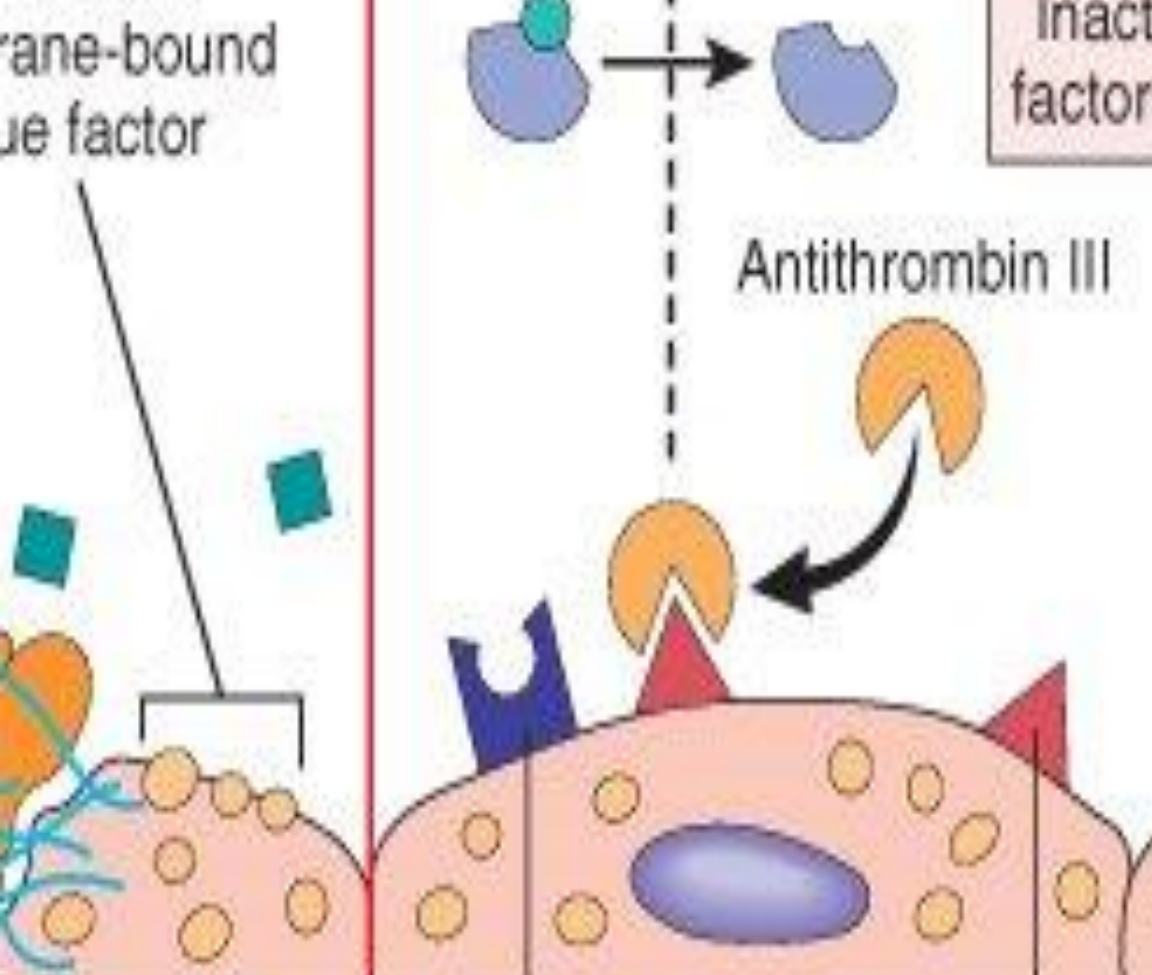
HMW Kininogen
Plasma Kallikrein

Damage to Surface



Inhibición de vía
Intrínseca y
común

Inhibe la vía común



En la [insuficiencia renal](#) (especialmente en el [síndrome nefrótico](#)), la antitrombina se pierde en la [orina](#), lo cual lleva a una mayor actividad del [Factor II](#) y del [Factor X](#), y a una marcada propensión a la [trombosis](#).

La antitrombina es una pequeña [molécula](#) que desactiva varias [enzimas](#) de la [coagulación](#). La afinidad por éstas (su efectividad) está potenciada por la [heparina](#).

Acelerando la acción de la antitrombina III en 1000 veces.

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFEECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

TROMBINA

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

PLASMINA

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

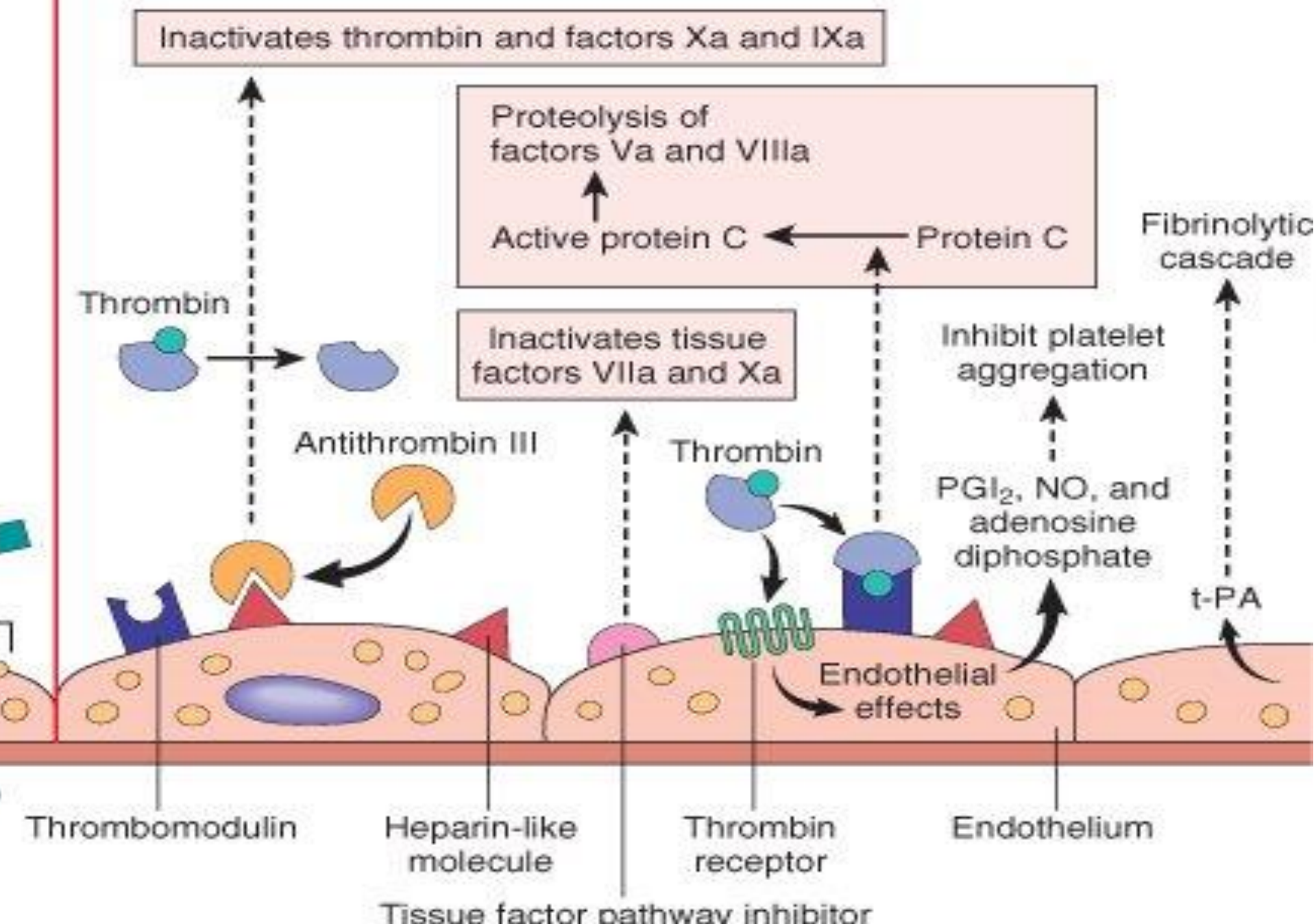
INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFEECTO ANTITROMBÓTICO DE LA
TROMBINA

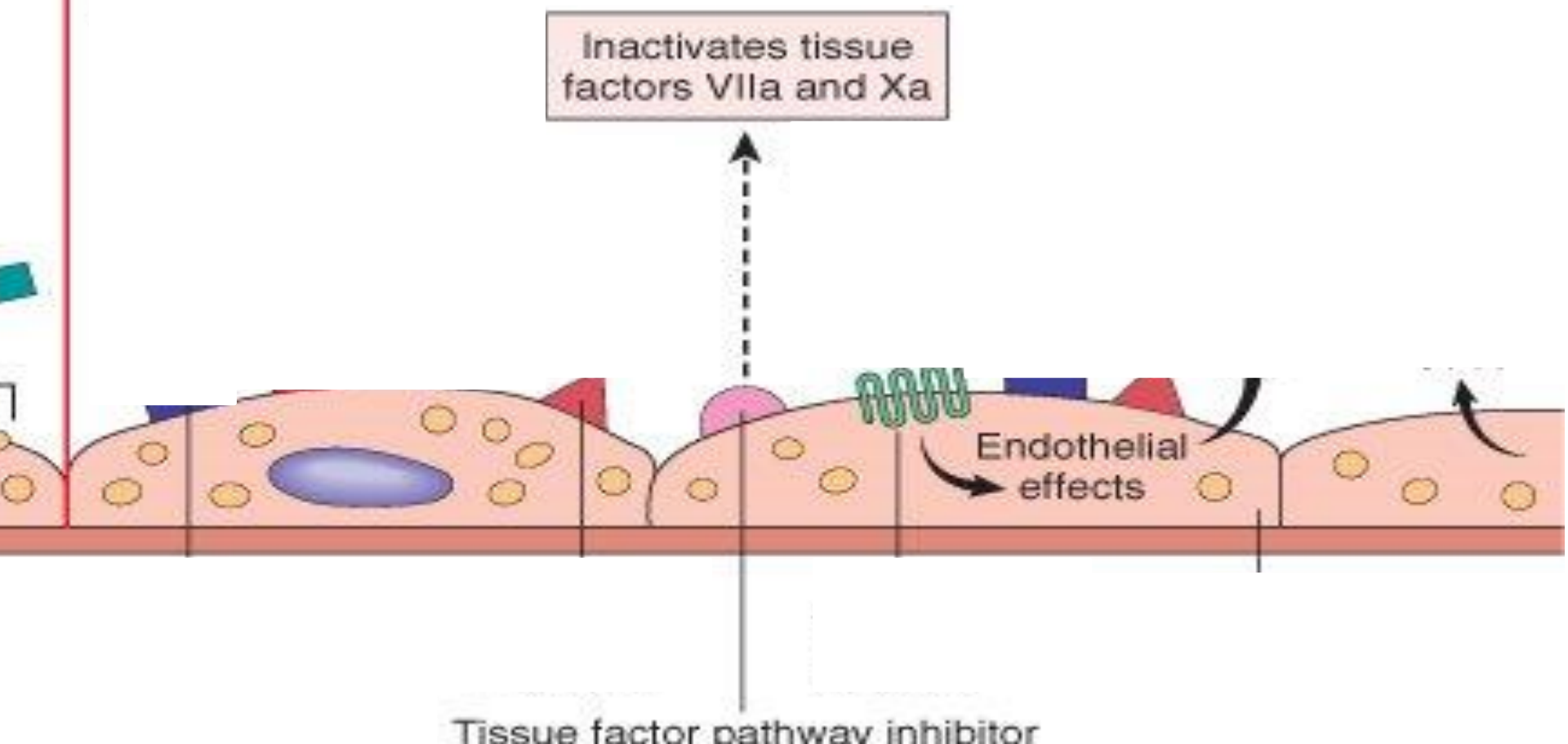
FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN
PLASMINA

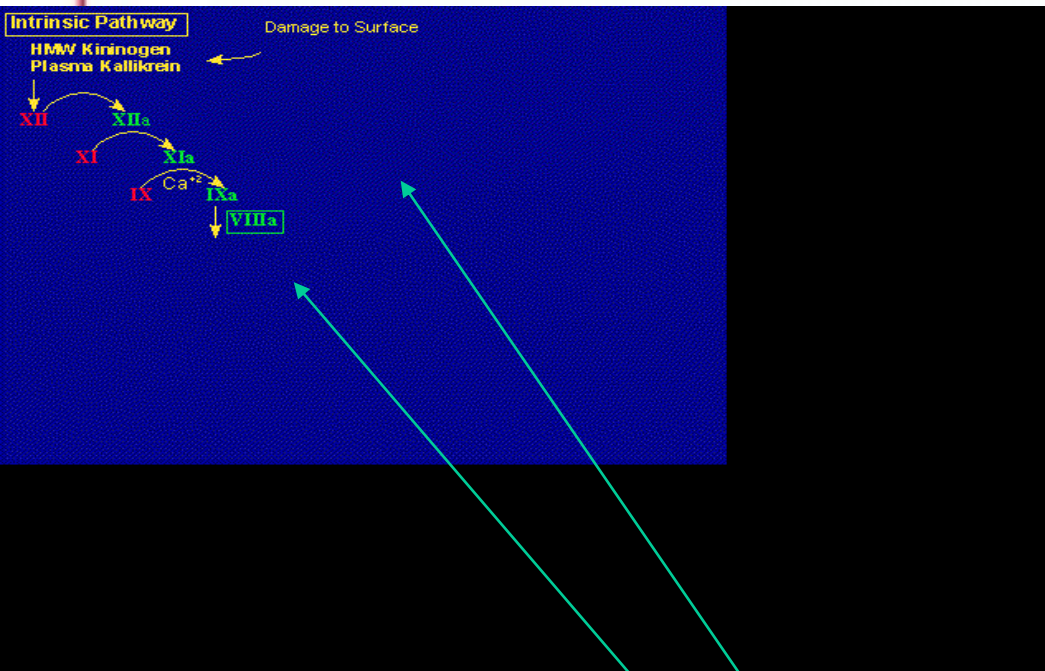
INHIBIT THROMBOSIS



INHIBIT THROMBOSIS



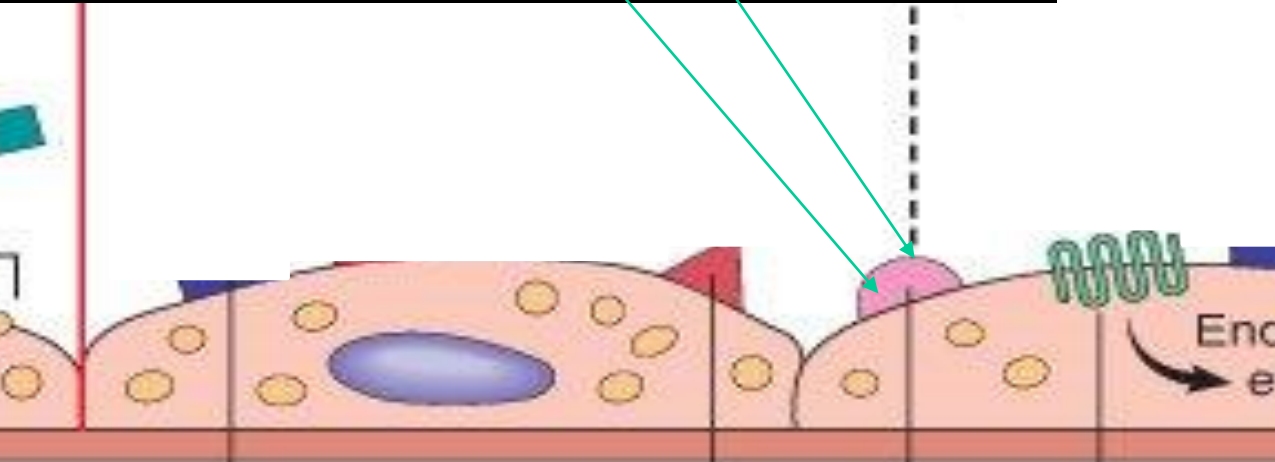
INHIBIT THROMBOSIS



Inhibe la vía extrínseca común

Tissue Factor Pathway Inhibitor

- Kunitz-type protease inhibitor (kringles)
- 34 and 41 KD forms in plasma (C-term truncation)
- **Directly inhibits Xa**
- **Inhibits VIIa-TF complex in a [Xa]-dependent manner**
- Bound to LDL, HDL and Lp(a)
- ~10% present in platelets (endothelium also)



Tissue factor pathway inhibitor

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

EFECTO ANTITROMBÓTICO DE LA

TROMBINA

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN

PLASMINA

FACRORES FISIOLÓGICOS ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

ANTICOAGULANTES ENDOGENOS

TROMBOMODULINA

ANTITROMBINA III

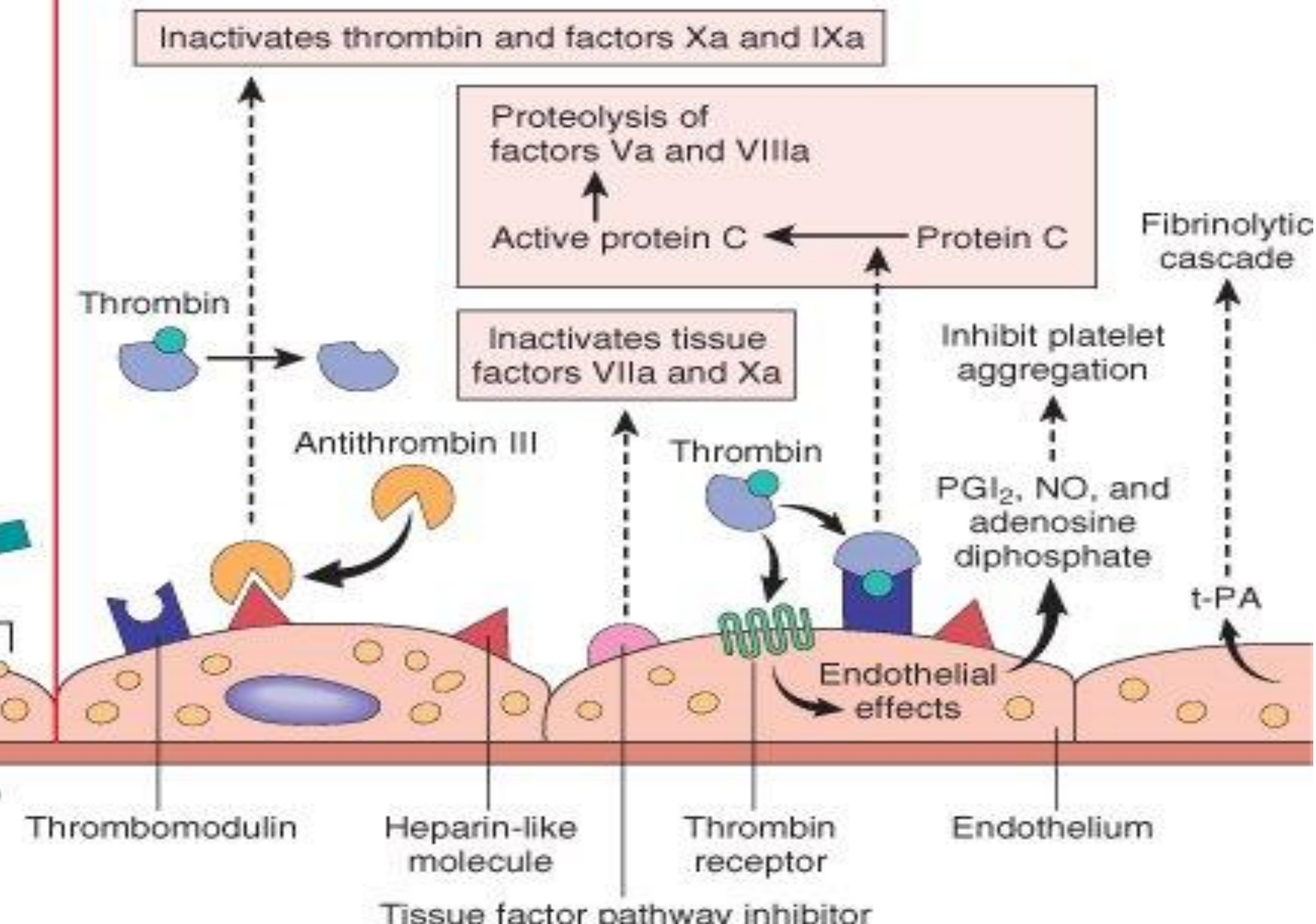
INHIBIDORES DEL FACTOR TISULAR

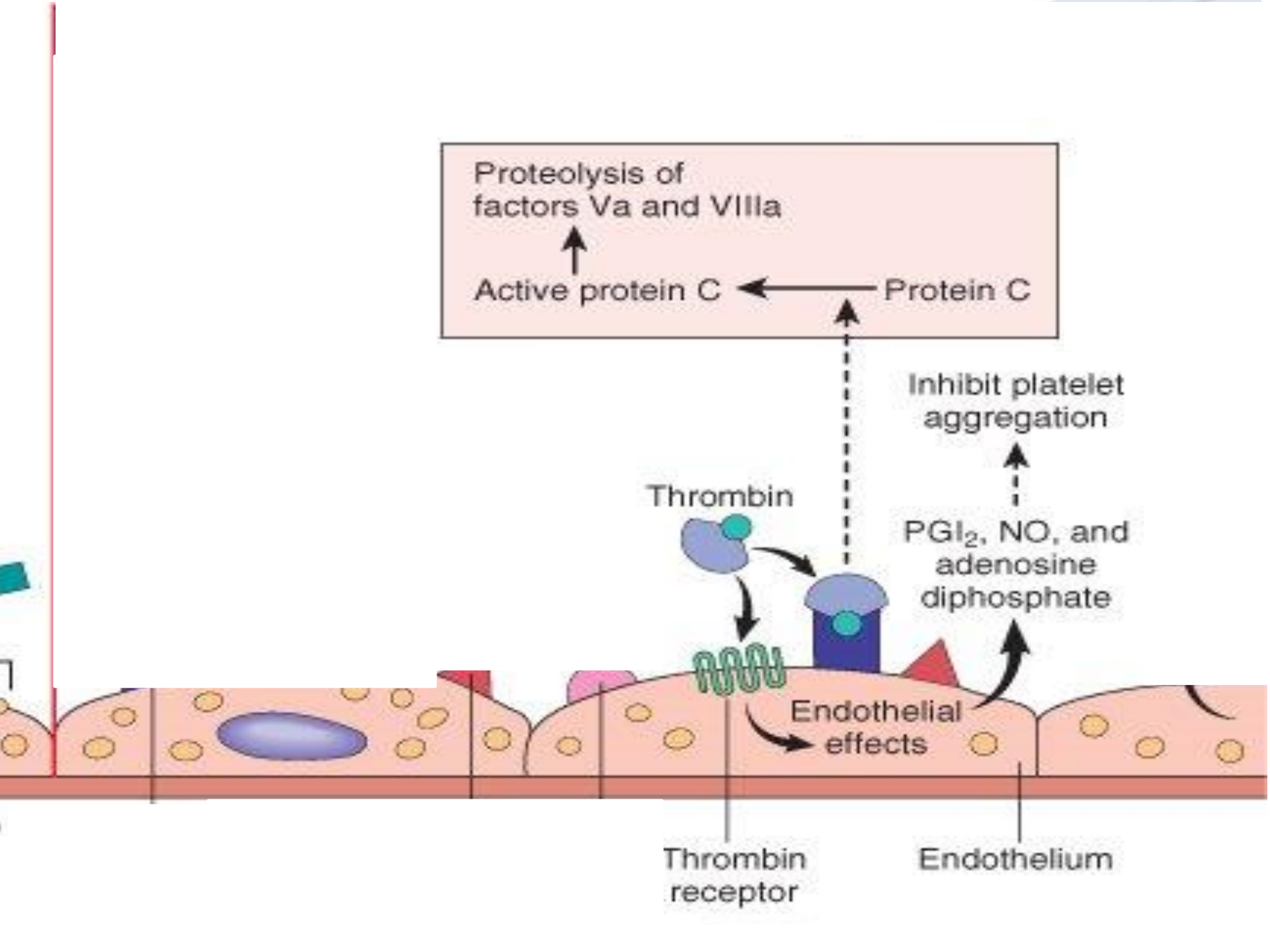
**EFEECTO ANTITROMBÓTICO DE LA
TROMBINA**

FIBRINOLISIS

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN
PLASMINA

INHIBIT THROMBOSIS

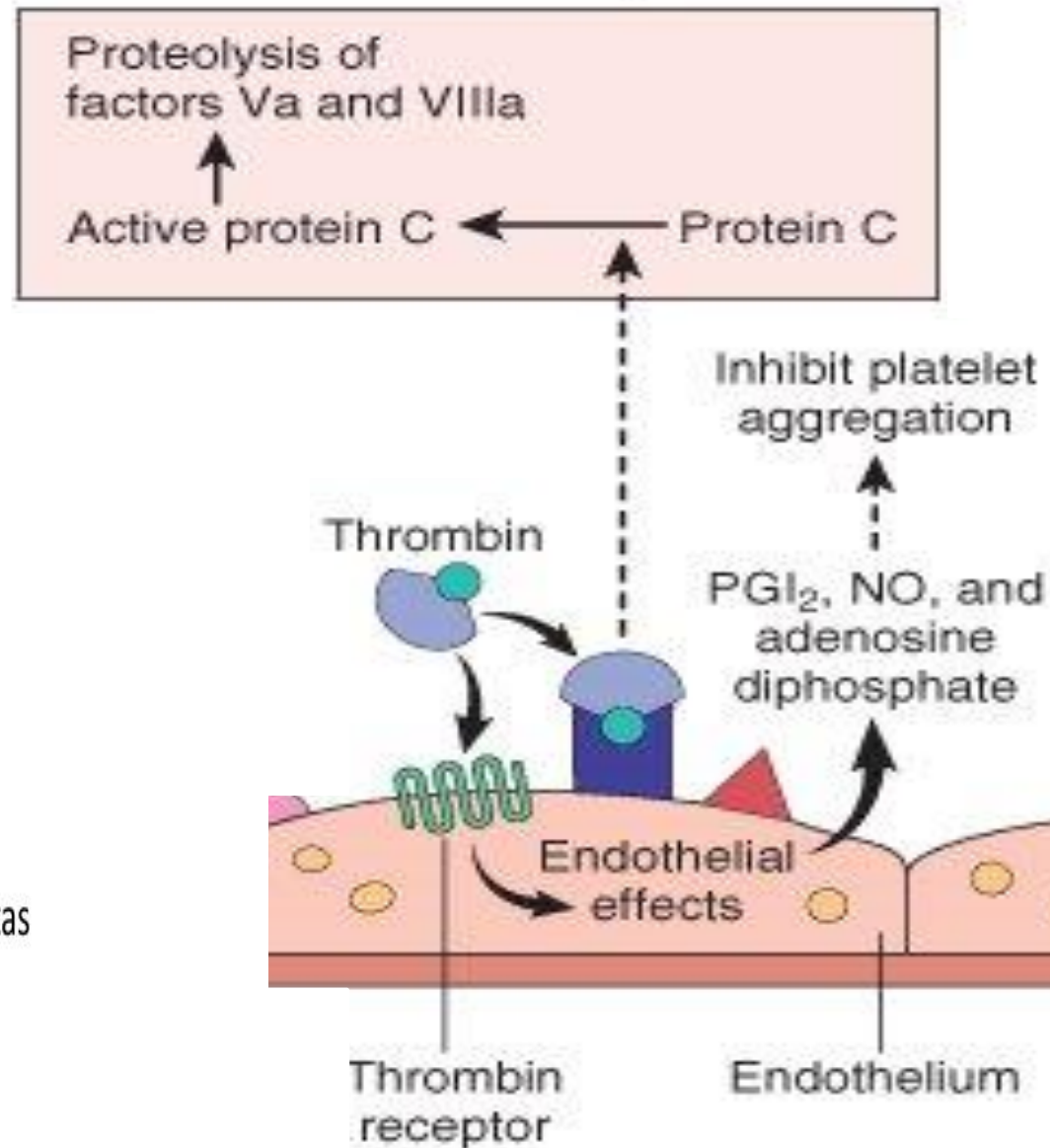




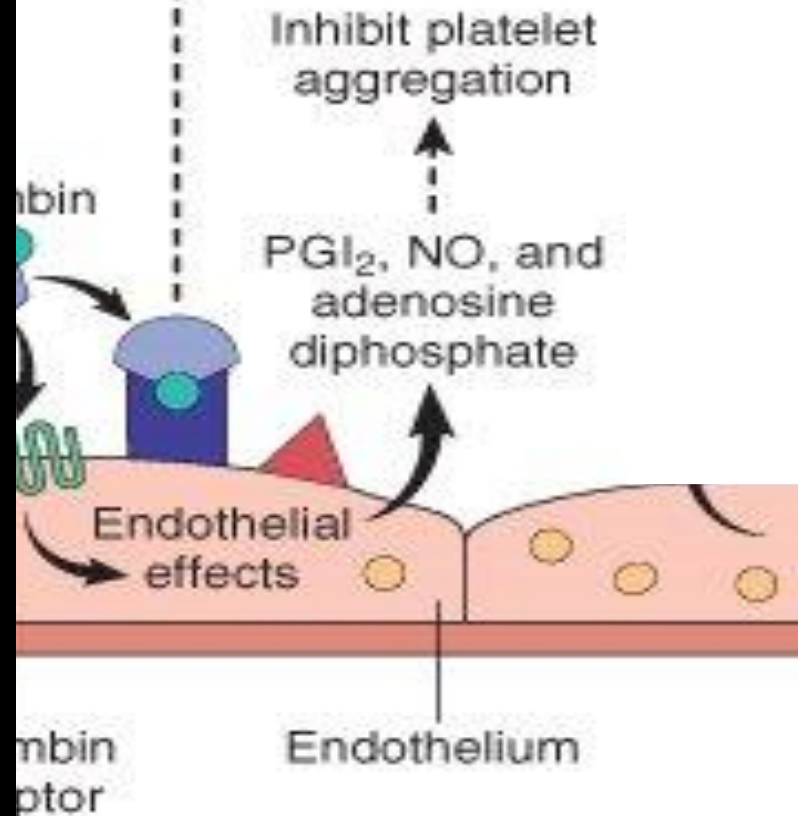
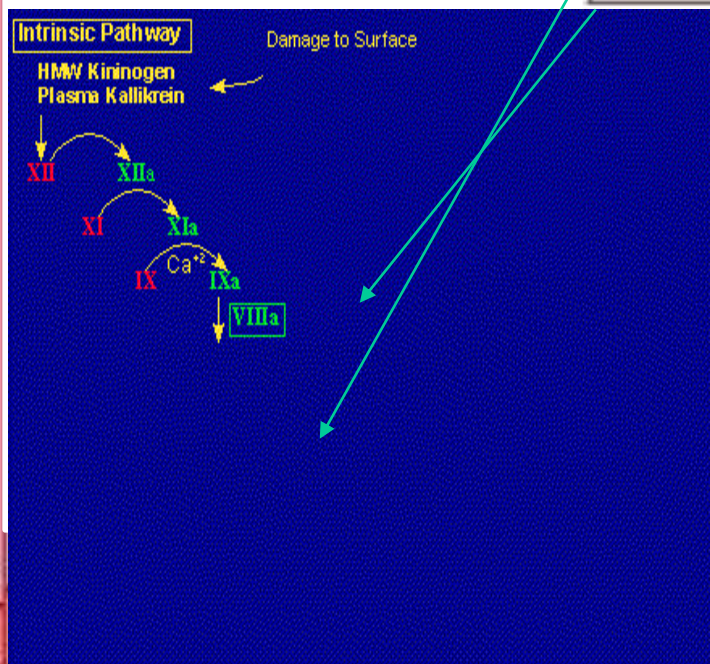
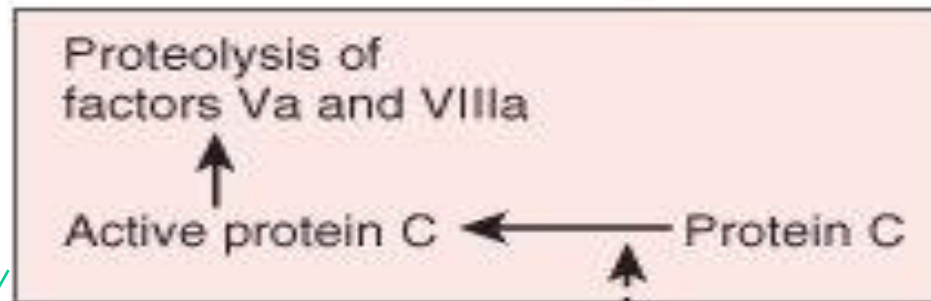
Factor III o
factor tisular

Trombina

- Trombina:
 - Transforma fibrinógeno a fibrina
 - Activa factores: V, VIII, XI y XIII
 - Se une a receptor y activa plaquetas
 - Inhibe la fibrinólisis: activa a TAFI
 - Feed back (-) protrombina
 - Activación proteína C



Inhibe la vía extrínseca Y común



5 minutos ...



FIBRINOLOSIS

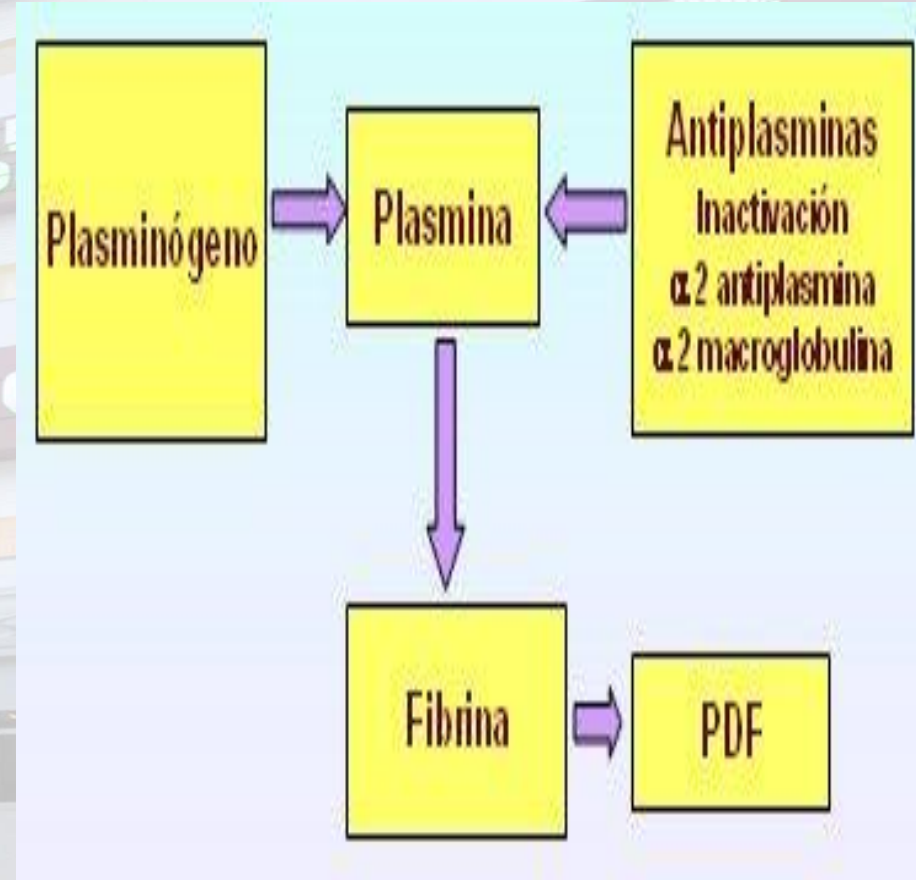
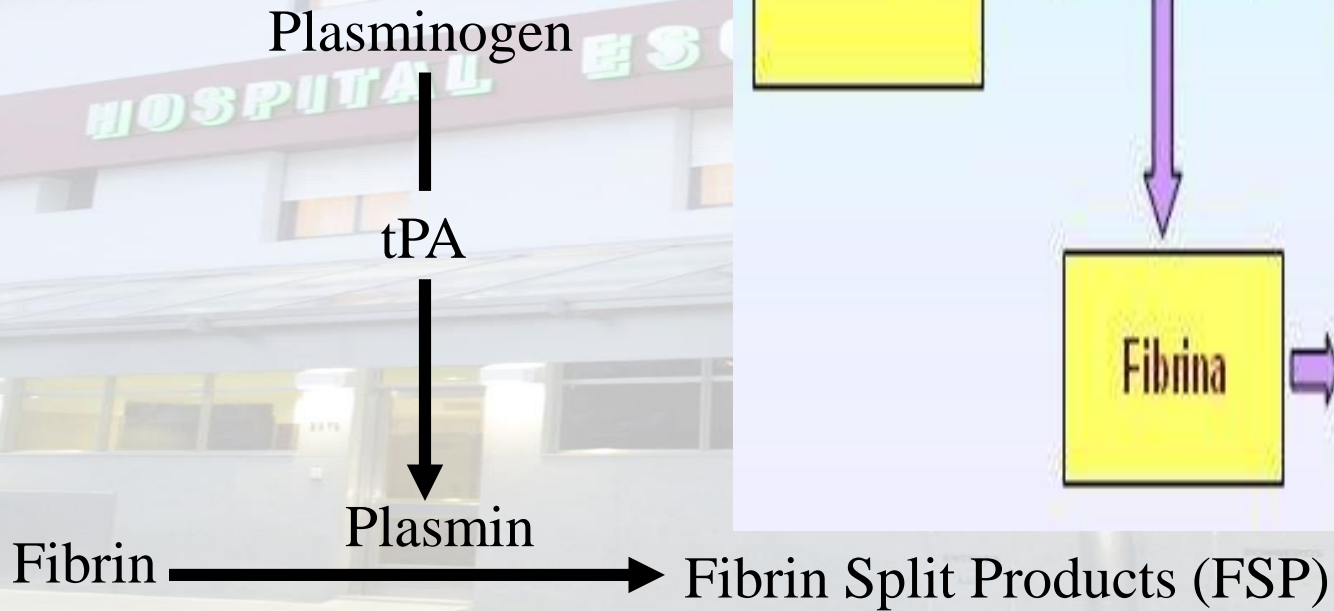
LIMITA LA COAGULACIÓN

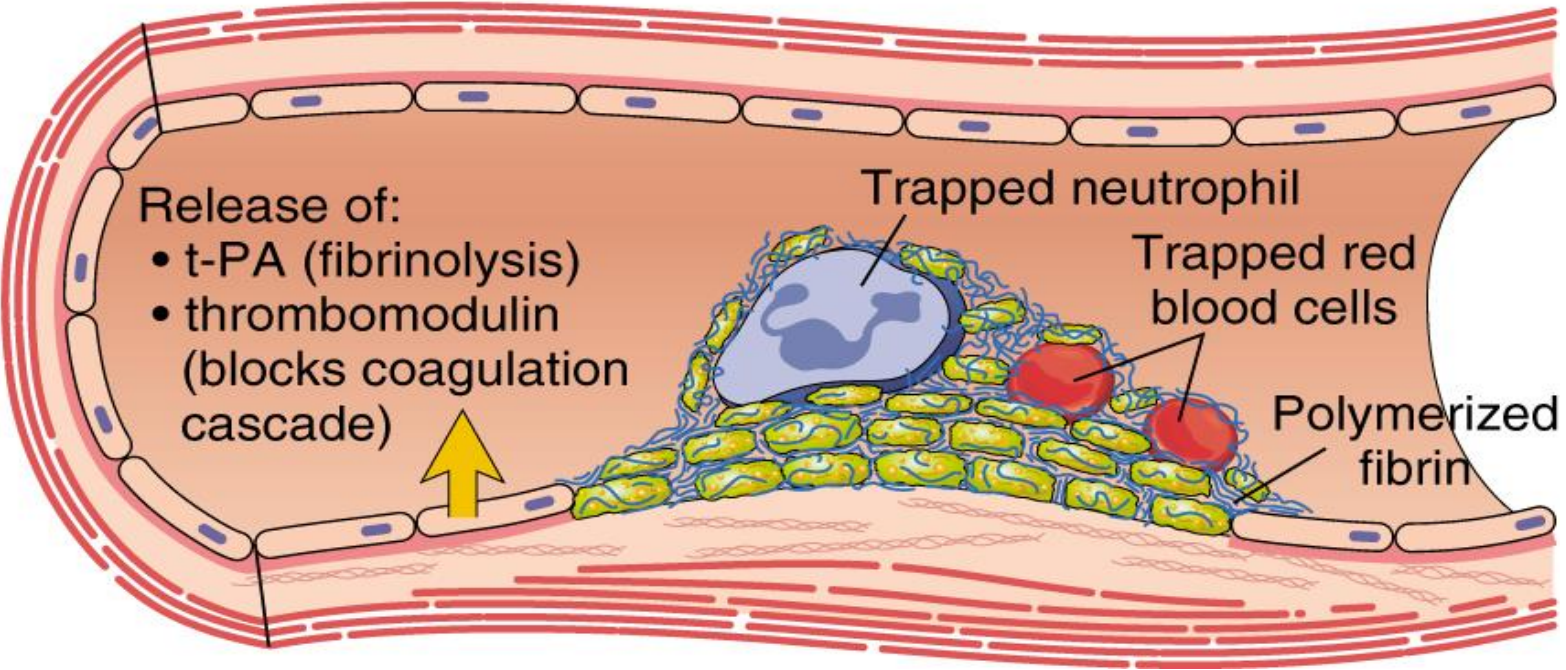
PROCESO DE DISOLUCION DEL COÁGULO POR UN COMPONENTE ACTIVO DENOMINADO PLASMINA CIRCULA COMO PLASMINÓGENO. SE CONVIERTE EN PLASMINA POR “ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO”

FUNCIÓN: DIGESTIÓN DE FIBRINA Y FIBRINÓGENO.

FORMACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL FIBRINÓGENO QUE INHIBEN A LA TROMBINA

Fibrinolisis

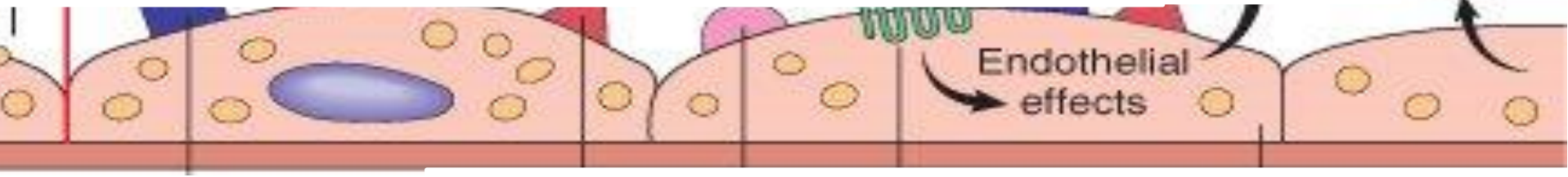


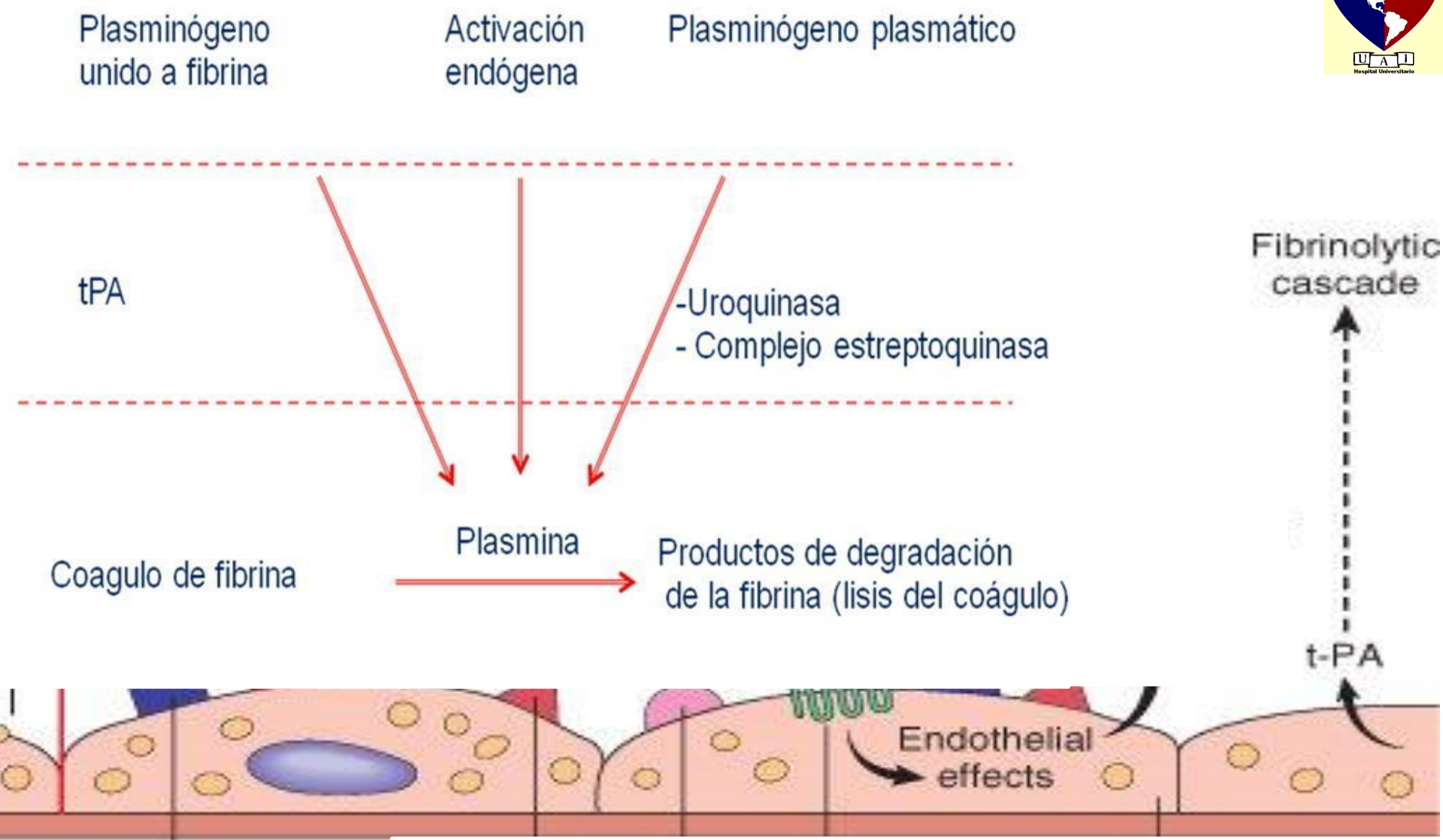


Fibrinolytic cascade

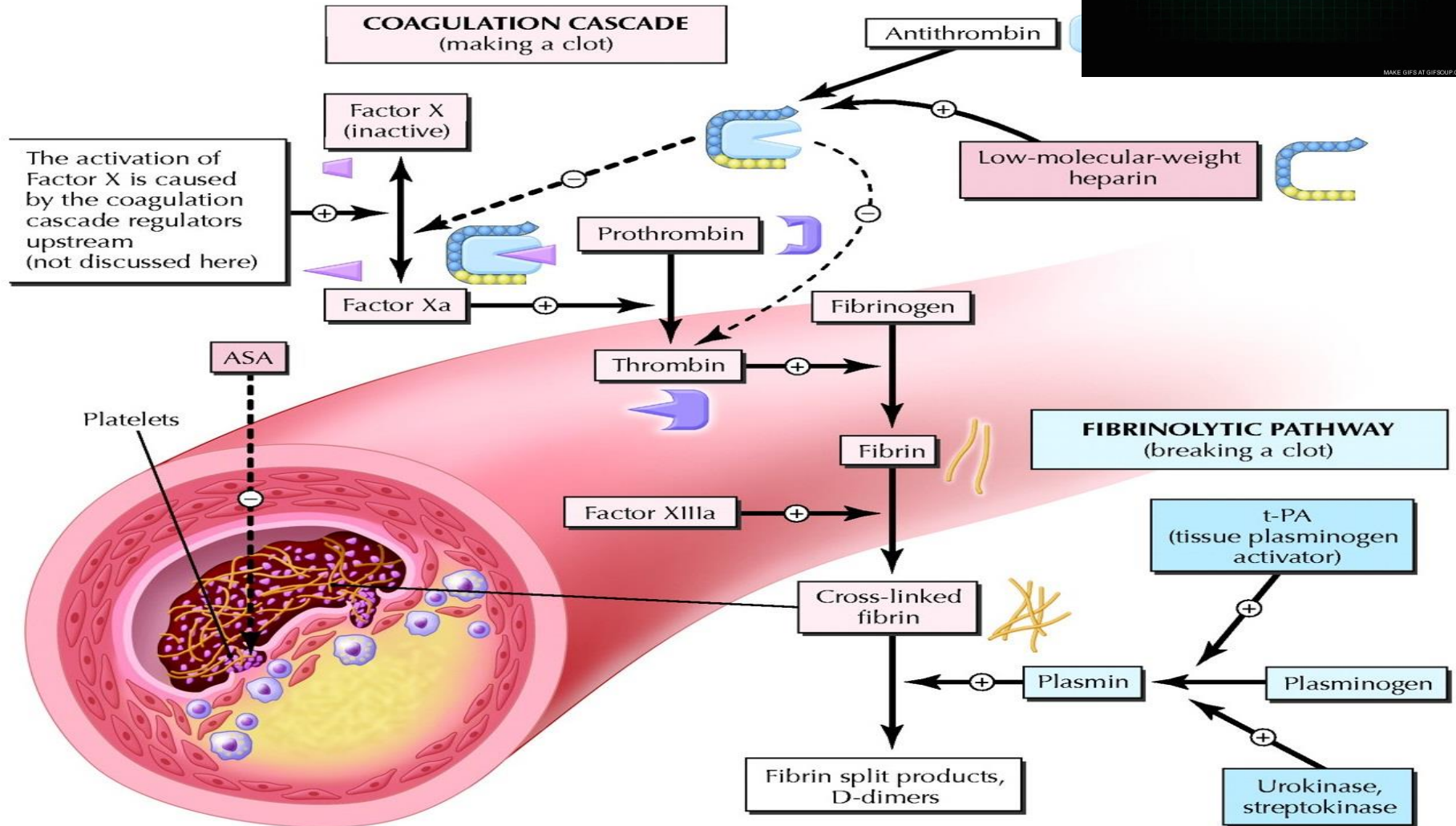
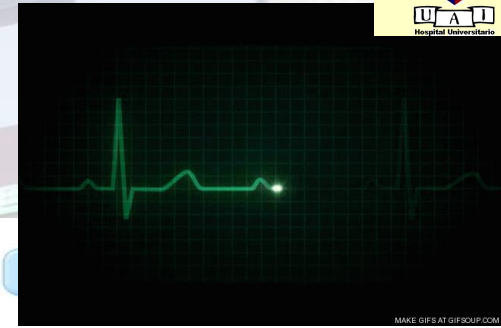


t-PA

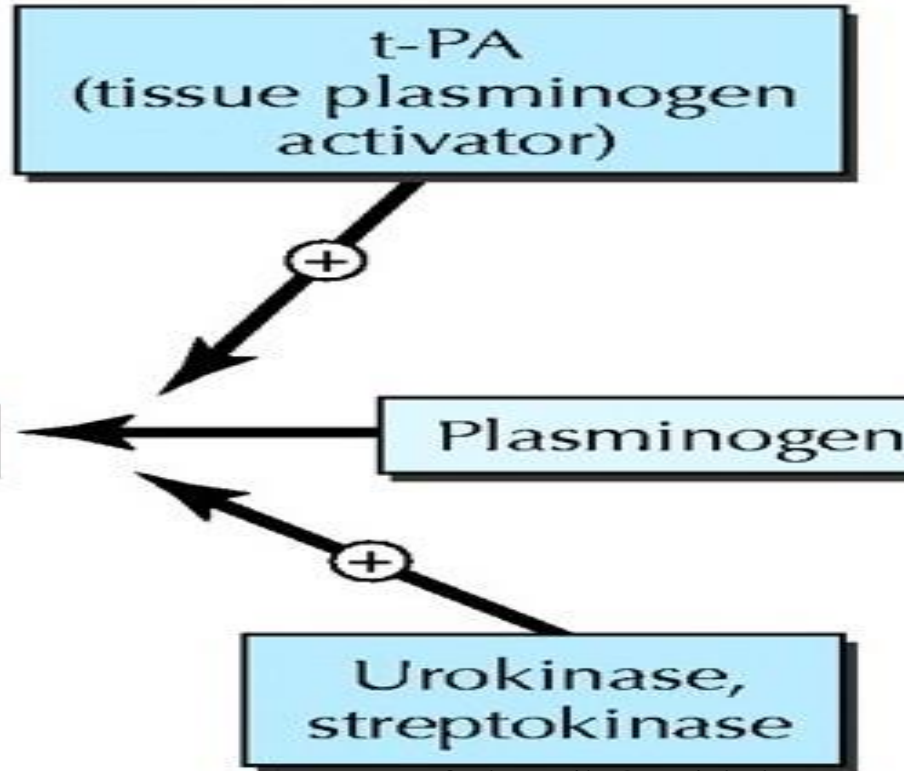




Fibrinólisis espontanea



La activación del plasminógeno es mediada principalmente por las enzimas uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno, así como otras enzimas como el *activador dependiente del factor XII* y el activador endotelial del plasminógeno



La **uroquinasa**, también llamada **Activador del plasminógeno tipo uroquinasa** es una proteasa sintetizada por los riñones.

Originalmente se aisló de la orina humana, pero se sabe que está presente en diversas ubicaciones fisiológicas, tales como el plasma sanguíneo y la matriz extracelular

UROQUINASA



- La UK es un activador endógeno y “no fibrinespecífico” del plasminógeno que fué aislada inicialmente en la orina humana



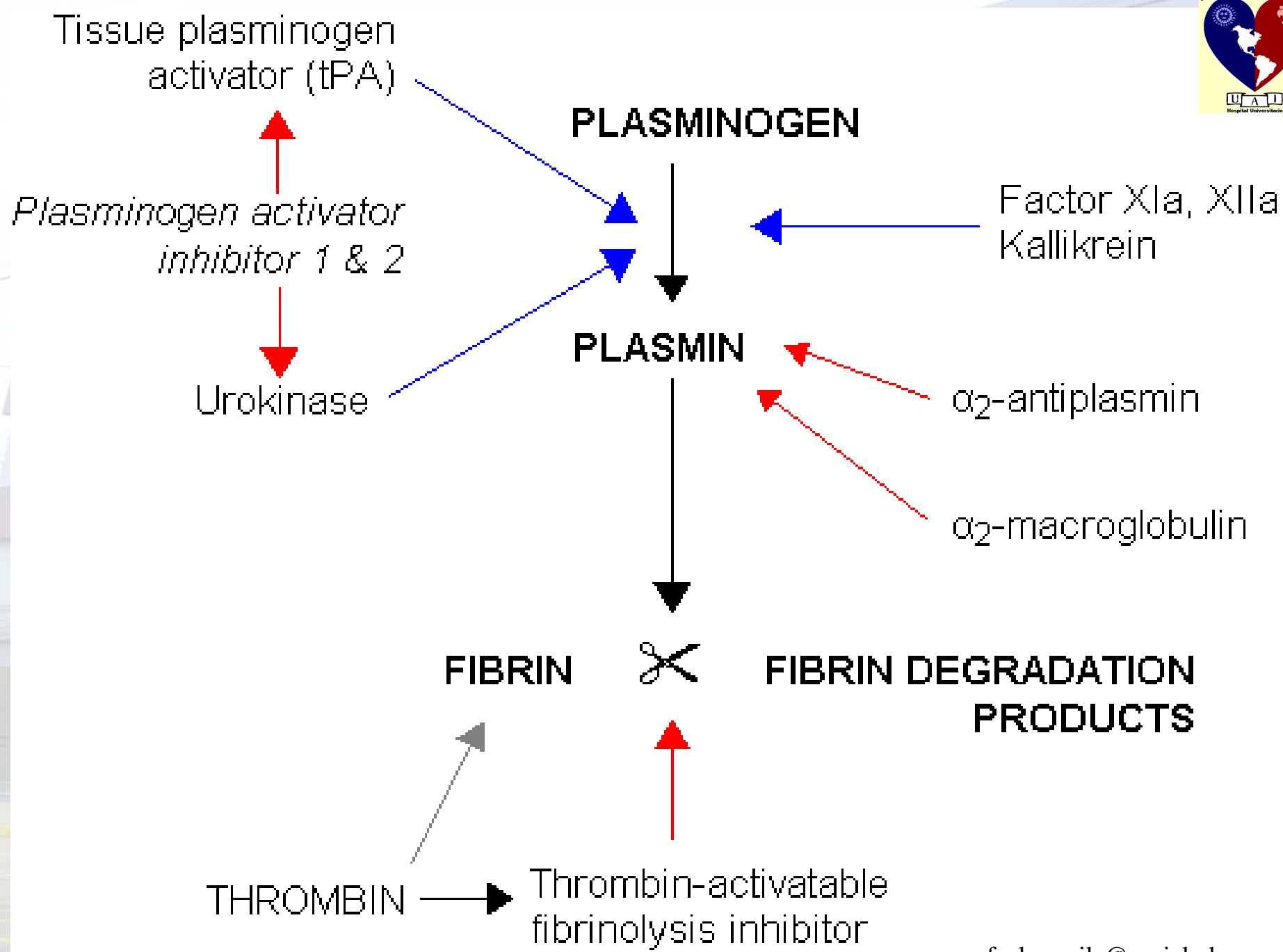
Mecanismo de acción

- actúa activando al Glu-plasminógeno por rotura de un enlace peptídico Arg561-Val562 para la formación de Glu-plasmina, una enzima proteolítica tripsina-“like”, la cual degrada a la fibrina y a otras proteínas plasmáticas



FARMACOCINETICA

- fase inicial (vida media de 4 minutos) para ambas formas y una vida media final más corta para la forma HMW-UK, aproximadamente de 10-20 minutos



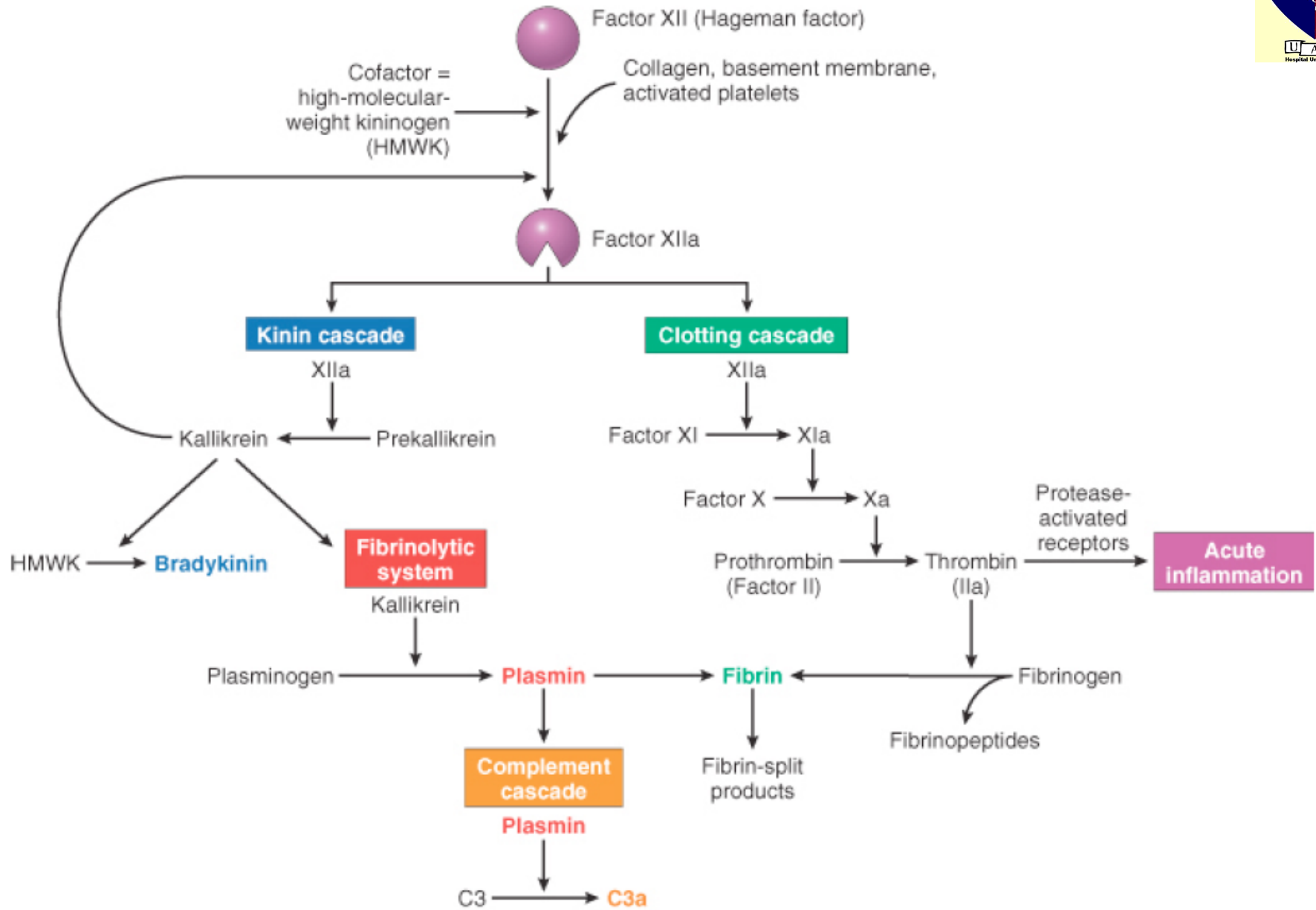


Figure 5 Interrelationships of mediator pathways in acute inflammation. From: Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, 7th Ed.

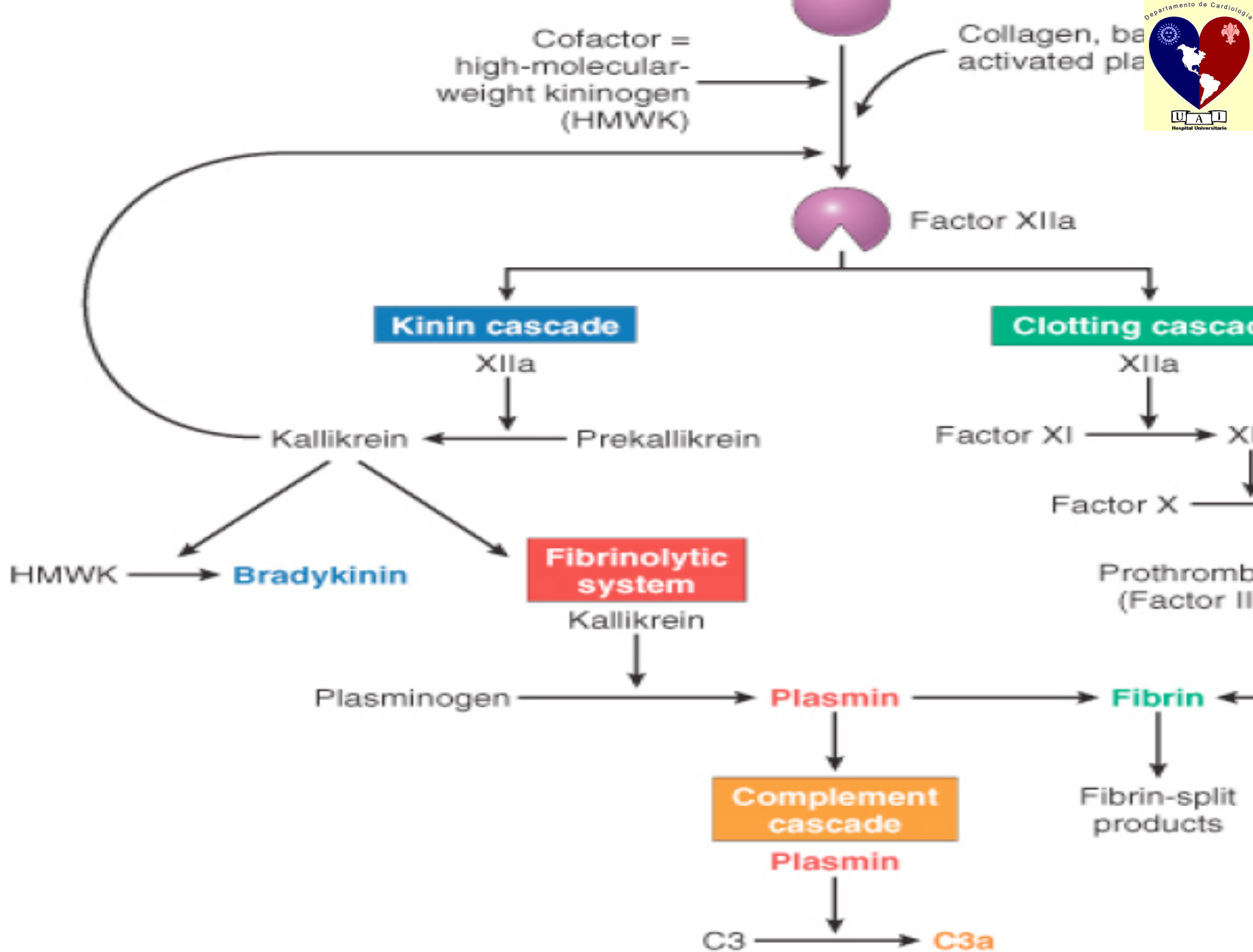


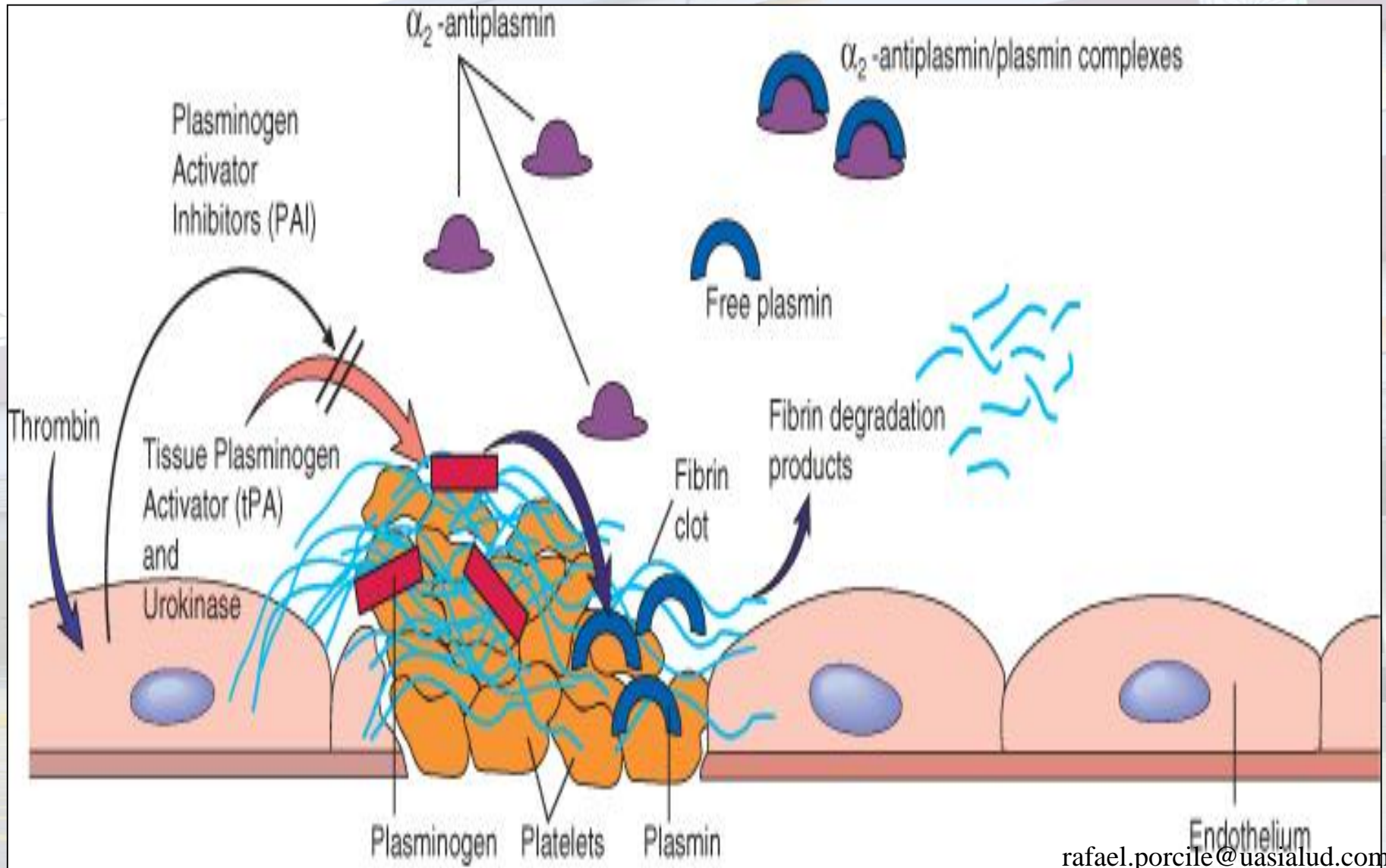
Figure 5 Interrelationships of mediator pathways in acute inflammation. From: Robbins

Inhibitors of fibrinolysis

- Plasminogen activator inhibitors (PAIs)

- α_2 -antiplasmin (serpin)

Inhibidores de la fibrinólisis



Dímero D

Los dímeros-D son productos de degradación de la fibrina detectados cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina .Es llamado así porque contiene dos fragmentos D entrecruzados de proteína Fibrina

Su valor predictivo negativo de procesos tromboticos/tromboliticos (VPN) es del 91%

¿Para qué sirve el dímero-D en el diagnóstico del TEP?:

- Así si el valor del dímero-D es < 500 ng/ml y la sospecha clínica es baja nos permitiría excluir el diagnóstico de TEP y no sería necesario realizar otras pruebas complementarias.
- El dímero-D no se acepta aisladamente para excluir el TEP, siempre hay que relacionarlo con la sospecha clínica y otras pruebas diagnósticas.

FIBRINOLITICOS O TROMBOLITICOS

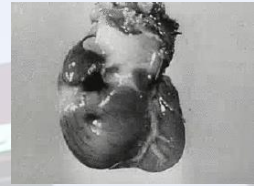
DIFERENCIAS ENTRE ESTREPTOQUINASA y rT-PA

Estreptoquinasa	rT-PA
Activador inespecífico del plasminógeno (unido y circulante); mayor riesgo de efecto lítico sistémico	se une selectivamente a plasminógeno unido a fibrina (“selectivo del coágulo”); menor riesgo de efecto lítico sistémico
Formación de anticuerpos contra la sustancia	
Vida media: 12-18 min	Vida media: 2- 6 min
	Requiere la administración posterior de heparina
Mayor frecuencia de reacciones alérgicas	

Comparación de agentes trombolíticos

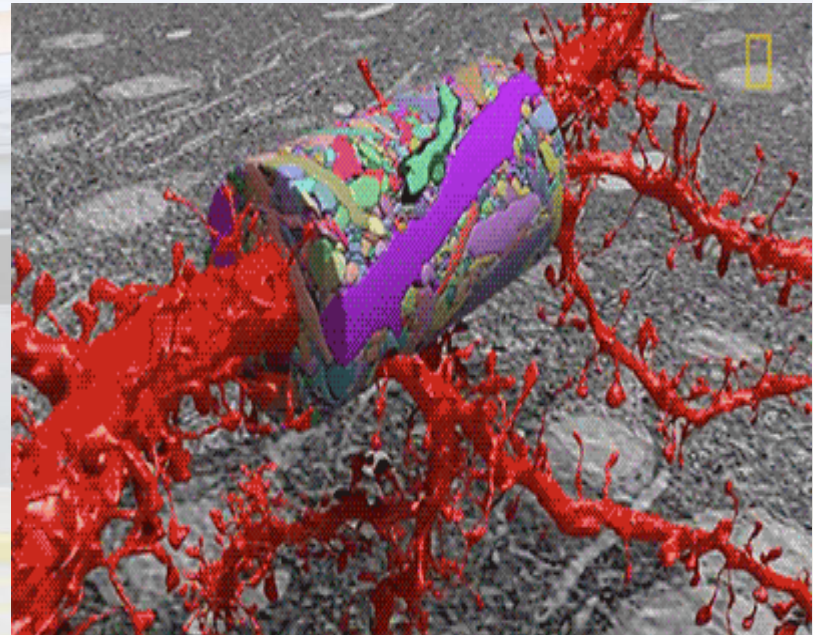
	Streptokinasa	Anistreplase	Alteplase	Retepase
Vida media	20'	100'	6'	18'
Reacción alérgica (hipotensión)	Si	Si	No	No
Depleción sistémica Fibrinógeno	Severa	Severa	Leve	Moderada
Hemorragia Intra-craneana	0.4%	0.6%	0.7%	0.8%
Permeabilidad A los 90'.	50%	65%	75%	75%
Flujo TIMI 3	32%	43%	54%	60%
Costo	\$294	\$2116	\$2196	\$2196

MORTALIDAD

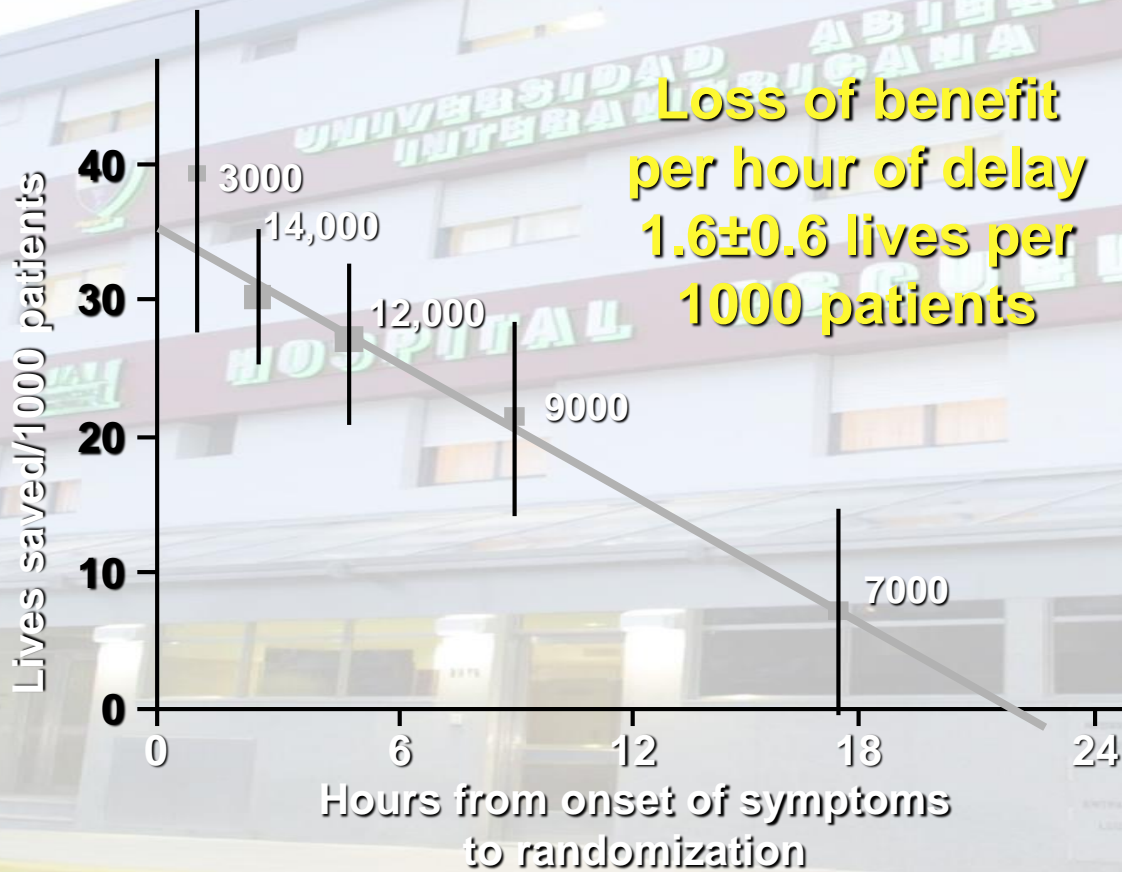


EN EL INFARTO E MIOCARDIO DE MIOCARDIO NO HAY DIFERENCIAS EN MORTALIDAD ENTRE STK Y rTPA y derivados

FIBRINOLITICOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO



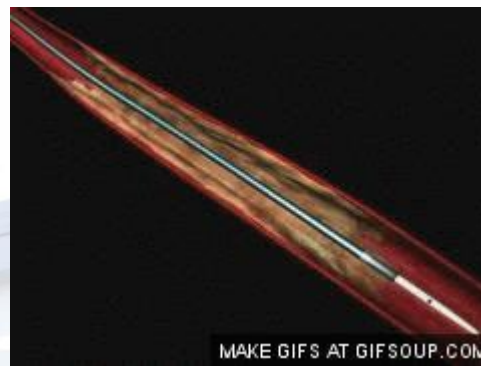
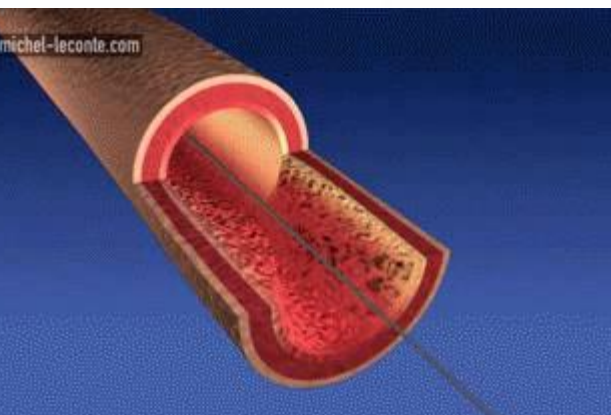
Time Delays and 30 Day Outcome in STEMI



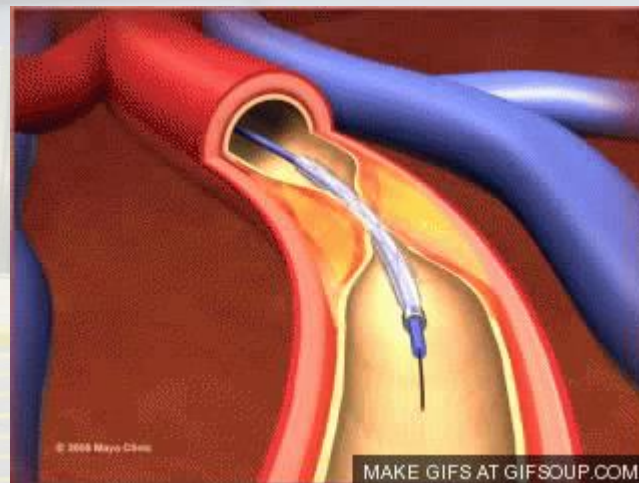
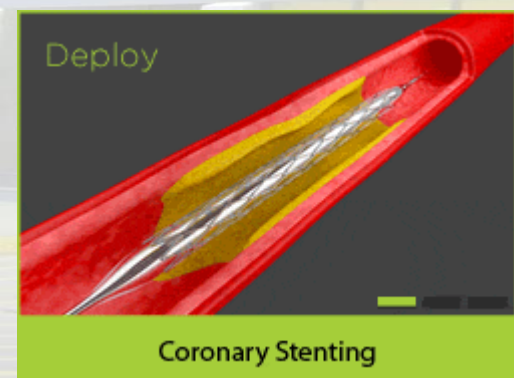
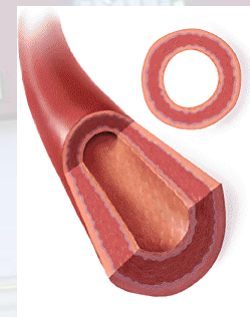
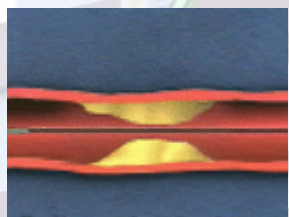
**Loss of benefit
 per hour of delay
 1.6 ± 0.6 lives per
 1000 patients**

45,000 patients in
 placebo controlled
 lytic trials.

Collins. *NEJM*. 1997;336:847.



LOS FIBRINOLITICOS HOY SON SIEMPRE RELATIVOS A LA ANGIOPLASTIA



rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

UAI

HOSPITAL
UNIVERSITARIO

MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN

