

Sistema de la coagulación: nuevos conceptos

Dr. *Diego Uncos

Introducción

- ▶ Todos los días de nuestras vidas se ven amenazados con macro y microtraumas que afectan la integridad de nuestro sistema circulatorio. En el quirófano estos actos lesivos se ven incrementados, no solo por la patología que cada individuo pueda padecer, sino por el accionar intempestivo de nosotros, los médicos.

La naturaleza ha ideado un sistema complejo pero ingenioso para mantener la sangre dentro del árbol vascular en forma líquida y sin coágulos y sin embargo permitir la formación rápida de un tapón sólido de sangre para cerrar roturas u otras lesiones de los vasos sanguíneos. O sea que podemos decir que existe un delicado equilibrio entre los procesos pro y anticoagulante, que conocemos como hemostasia normal y depende básicamente de tres componentes: la pared vascular, con su endotelio de revestimiento y los tejidos conectivos subendoteliales; las plaquetas y el sistema de la coagulación. De aquí se deduce que la alteración de cualquiera de estos tres componentes se asocia con hemorragia y pérdida de sangre.

La siguiente revisión aborda los conceptos básicos de la hemostasia, haciendo especial énfasis en el sistema de coagulación. Con respecto a este último tópico, es importante señalar que la teoría clásica de la cascada de la coagulación prácticamente fue reemplazada por otras nuevas, en donde además de los factores se incluyen las superficies celulares como relevantes en la formación del coágulo (nuevo modelo celular de la coagulación). Actualmente se considera que la formación del complejo factor VIIa/factor Tisular (FVIIa/FT), que cataliza la activación del factor X a factor Xa sobre la superficie plaquetaria, es el paso fundamental en el inicio de la coagulación (teoría del factor tisular). En base a este nuevo concepto, surgen respuestas a antiguas cuestiones que eran muy difíciles de explicar con la teoría clásica.

Se llama hemostasia normal y depende de tres componentes:
a) la pared vascular, con su endotelio de revestimiento y los tejidos conectivos subendoteliales;
b) las plaquetas, y c) el sistema de la coagulación.

Hemostasia normal

- ▶ El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Cuando se produce un daño o lesión sobre un vaso sanguíneo se logra hemostasia por distintos mecanismos:
- espasmo vascular o vasoconstricción
 - formación de un tapón plaquetario
 - coagulación de la sangre.

Inmediatamente después del daño vascular se puede observar un breve "período de vasoconstricción", causado por fenómenos neurógenos reflejos, espasmo miógeno local y factores humorales derivados del tejido traumatizado y de las plaquetas. Se considera que el espasmo miógeno local representa el componente más importante, excepto en vasos pe-

*Médico residente de Anestesiología y alumno del curso superior de Anestesiología dependiente de la AAARBA.

queños donde la pared muscular no está bien desarrollada o es inexistente. La utilidad del espasmo muscular como medio de hemostasia queda demostrada por el hecho de que personas cuyas piernas han sido seccionadas por un traumatismo aplastante tienen a veces un espasmo tan intenso de vasos tan grandes que no sufren gran pérdida de sangre.

Al generarse el daño en las células endoteliales se expone el colágeno subendotelial, una proteína altamente trombogénica. Las plaquetas tienden a adosarse a esta proteína, fenómeno denominado "activación". Durante la activación, la plaqueta sufre cambios en su forma y produce una reacción de liberación de sustancias (por ejemplo: difosfato de adenosina ADP, tromboxano A2 y serotonina), las que tienden a reclutar un mayor número de plaquetas que se van agregando sobre las anteriores. Esta reacción plaquetaria se produce en minutos desde el inicio de la lesión y se denomina **hemostasia primaria** → (Cuadro I).

Casi en forma simultánea, la liberación de factores titulares en el lugar de la lesión, combinados con factores plaquetarios, activa el sistema de la coagulación del plasma que culmina en la formación de la trombina. La trombina cataliza la formación de fibrinógeno en fibrina y estimula el reclutamiento y la liberación de más plaquetas. A ésta se la denomina **hemostasia secundaria** → (Cuadro I) y requiere de más tiempo para desarrollarse.

Finalmente se produce el tapón permanente, en donde la fibrina polimerizada junto con los agregados plaquetarios, forman una masa sólida que impide la hemorragia desde el lugar de la lesión.

El endotelio

► es el órgano más grande de la economía y está formado por células endoteliales que intervienen directamente en varios aspectos de la hemostasia. Por una parte, poseen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas, y por otra, cuando se lesionan o activan, ejercen funciones procoagulantes (Cuadro II). El equilibrio entre las propiedades determina si se produce la formación, propagación o disolución de un trombo. Las propiedades anti-trombóticas y protrombóticas se resumen en el cuadro II.

Es el órgano más grande de la economía y está formado por células endoteliales que intervienen directamente en varios aspectos de la hemostasia.

CUADRO I
Fases de la hemostasia y elementos que la integran

Hemostasia primaria	Hemostasia secundaria
Endotelio	Endotelio
Plaquetas	Plaquetas
Proteínas	Proteínas
- factor de von Willebrand (FvW)	- FvW; FVIII
- Fibronectina	- factores de la coagulación: I, II, V,
- Osteonectina	VII, IX, X, XI, XII
- Trombospondina	Monocitos

CUADRO II
Función del endotelio

Propiedades antitrombóticas	Propiedades protrombóticas
Inhibición de la agregación plaquetaria - PGI2 - NO - ADPasa	Estimulación de la agregación plaquetaria - factor vW - PAF
Anticoagulantes-ligadura e inhibición de la trombina - Aceleración de la ATIII por moléculas análogas a la heparina - Activación de la proteína C/S por la trombomodulina - Macroglobulina alfa2	Factores procoagulantes - factor tisular - factores ligadores IXa, Xa - factor V
Fibrinólisis - t-PA	Inhibición de la fibrinólisis - Inhibidor t

Propiedades antiplaquetaria-estimulación plaquetaria

► El endotelio íntegro aísla a las plaquetas de los componentes subendoteliales altamente trombogénicos. Además, las plaquetas PA circulantes no se adhieren a la célula endotelial, quizás por una propiedad intrínseca de la membrana plasmática del endotelio. Ocurrido el daño y tras la activación de las plaquetas, la presencia de ON y PGI2 evita que se agreguen sobre células endoteliales indemnes. La síntesis de estas dos últimas sustancias se ve estimulada por el ADP, la trombina y otros factores. Las células endoteliales también sintetizan y segregan el factor de von Willebrand (vW), esencial para la adhesión de las plaquetas al colágeno.

Ocurrido el daño y tras la activación de las plaquetas, la presencia de ON y PGI2 evita que se agreguen sobre células endoteliales indemnes.

Propiedades anticoagulantes-procoagulantes → Las acciones anticoagulantes son mediadas por la presencia de moléculas análogas a la heparina y trombomodulina sobre la membrana plasmática de las células endoteliales. Ambas ejercen sus efectos en forma indirecta; las moléculas análogas a la heparina se unen a la antitrombina III, un potente anticoagulante natural, e inactivan la trombina y varios factores de la coagulación, incluyendo al factor Xa. La trombomodulina, al unirse a la trombina, activa la proteína C y ésta inactiva los factores Va y VIIIa. La proteína S sintetizada por el endotelio actúa como un cofactor de la proteína C.

Las acciones anticoagulantes son mediadas por la presencia de moléculas análogas a la heparina y de la trombomodulina, sobre la membrana plasmática de las células endoteliales.

La presencia de endotoxinas bacterianas en circulación o de ciertas citoquinas (interleuquina 1 IL-1 o el factor de necrosis tumoral alfa TNF- α) estimulan la síntesis de factor tisular por parte del endotelio, que es el gatillo de la vía extrínseca de la coagulación. Además, las células endoteliales expresan lugares donde se ligan las formas activadas de algunos factores de la coagulación (IXa, Xa), brindándoles, de esta forma, mayor actividad de la que tendrían en solución.

Las plaquetas

Propiedades fibrinolíticas-antifibrinolíticas → La actividad fibrinolítica está promovida por el accionar de los activadores del plasminógeno tipo tisular (t-PA). El t-PA es sintetizado por las células endoteliales útiles en el clearance de los depósitos de fibrina de las superficies endoteliales. También segregan un inhibidor del t-PA, que deprime la fibrinólisis.

▶ son fragmentos anucleados redondeados u ovalados de 2 a 4 micras de diámetro derivadas de los megacariocitos medulares, cuya concentración normal en sangre es de 150000 a 300000 por microlitro. Poseen una vida media de 8 a 12 días, eliminándose de la circulación principalmente por la acción de los macrófagos titulares.

En el interior de las plaquetas existen dos tipos de gránulos. **Los gránulos alfa plaquetarios contienen** fibrinógeno, fibronectina, factores V y VIII, factor plaquetario 4 y factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF- α y factor de crecimiento transformante beta TGF- β). La otra forma de **gránulos, beta**, son los cuerpos electrodensos, donde se almacena el ATP y ADP, el calcio iónico y aminos vasoactivas (la histamina, la serotonina y la epinefrina). Las membranas plaquetarias también contienen la molécula de adhesión P-selectina.

Cuando se produce el daño vascular, las plaquetas toman contacto con la matriz subendotelial y a partir de este momento se producen tres fenómenos:

- la adhesión y el cambio de forma;
- la secreción (reacción de liberación);
- la agregación.

A estos tres eventos en conjunto se los conoce como **reacción plaquetaria** →. Cuando hablamos de adhesión plaquetaria nos referimos a la unión de la plaqueta con el colágeno tipo IV de la membrana basal. Para tal efecto es necesaria la presencia del factor vW. Esta proteína actúa como un puente molecular entre el colágeno y el receptor de glucoproteínas (GpIb) presente en la membrana plaquetaria. El déficit genético del factor vW (enfermedad de von Willebrand) o de los receptores glucoproteicos da lugar a defectos en la adhesión. La secreción o reacción de liberación de los gránulos plaquetarios se produce poco después de la adhesión. Es un fenómeno de activación plaquetaria y secreción que se inicia por la unión de los agonistas a los receptores plaquetarios. Dicha activación involucra a la fosfolipasa C, que determina la exposición de un complejo de fosfolípido sobre la superficie plaquetaria, evento de crucial importancia dado que es el lugar en donde se ligan los factores de la coagulación y el calcio iónico para activar la vía intrínseca de la coagulación y formación de la trombina. Finalmente ocurre la **agregación plaquetaria** →, que es la adherencia entre las plaquetas.

Se conocen al menos, tres estímulos de la agregación. La liberación de ADP, el tromboxano A₂ (que además, es un potente vasoconstrictor) y la trombina. Una vez unidas la plaquetas entre sí se produce la compactación por retracción plaquetaria y sellado por los depósitos de fibrina, que-

El t-PA es sintetizado por las células endoteliales.

En el interior de las plaquetas existen dos tipos de gránulos.

El déficit genético del factor vW o de los receptores glucoproteicos dan lugar a defectos en la adhesión.

Se conocen al menos, tres estímulos de la agregación. La liberación de ADP, el tromboxano A₂ y la trombina.

Sistema de
coagulación

dando constituido el tapón hemostático definitivo o secundario. En el tapón se pueden encontrar eritrocitos y leucocitos. Los eritrocitos, por mecanismos por ahora desconocidos, facilitan la agregación plaquetaria y los leucocitos se unen a las plaquetas a través de las moléculas de adhesión (P-selectinas, ICAM-1) y contribuyen a la respuesta inflamatoria. La trombina también estimula a los leucocitos.

El fibrinógeno → es un cofactor importante en la agregación plaquetaria. Las plaquetas activadas por ADP ligan al fibrinógeno, que después unen plaquetas contiguas a través de sus receptores glucoproteicos (GpIIb-IIIa). Pacientes con tromboastenia tienen una disminución o ausencia de GpIIb-IIIa que se manifiesta con disminución de la agregación plaquetaria y hemorragias severas. Habitualmente, la interacción de la prostaglandina I₂ (PGI₂) y el óxido nítrico (NO) inhiben la agregación plaquetaria.

El mecanismo de la hemostasia generado por las plaquetas es muy importante para cerrar pequeñas roturas de vasos sanguíneos de calibre microscópico que ocurren varias veces por día.

- ▶ Esencialmente la coagulación sanguínea consiste de una serie de reacciones que finalizan con la formación de trombina, enzima proteolítica que tiene la capacidad de transformar fibrinógeno (soluble) a fibrina (insoluble), el sustrato indispensable para la formación del trombo. Actualmente han cobrado protagonismo otros elementos, por ejemplo, la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) en el marco de la coagulación sanguínea. Dicha superficie celular proporciona el área para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y permite la interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. Además, las células proporcionan los factores de la coagulación que normalmente no estén presentes en el plasma. En esta interacción dinámica entre proteínas y células se genera un poderoso mecanismo de amplificación con objeto de generar el coágulo de fibrina y detener la extravasación de sangre.

Este complejo mecanismo está controlado por un sistema fisiológico de **regulación antitrombótica** → que involucra la participación de diversas proteínas tales como proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina y, más recientemente descritos, el inhibidor fisiológico de la vía del factor tisular (IVFT), la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI) y las anexinas, además de la importante participación del sistema de fibrinólisis, cuya función es regular la formación de la fibrina.

La fluidez de la sangre dentro del vaso depende de un equilibrio dinámico entre todos estos sistemas. En cuanto se quiebre este equilibrio –por ejemplo, al lesionarse un vaso– se pone en actividad la hemostasia para poder obliterar dicha lesión. Sin embargo, en condiciones patológicas los mecanismos pueden fallar. Por paradigma en aquellas enfermedades en donde exista la deficiencia de alguna proteína que participa en la hemostasia su traducción clíni-

Actualmente se ha reconocido la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) en el marco de la coagulación sanguínea.

Proceso de la coagulación

ca puede ser hemorragia, como en el caso de la enfermedad de von Willebrand, cuya característica primordial es un defecto en la molécula del factor de von Willebrand que altera la interacción con las glucoproteínas plaquetarias. Por otro lado, la deficiencia de una proteína reguladora de la coagulación, como la de la proteína C, genera una tendencia trombótica; sin embargo, existen defectos adquiridos más comunes, como en la coagulación intravascular diseminada, que se caracteriza por una activación generalizada de la coagulación y la formación de microtrombosis en la microvasculatura. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades que involucran a la hemostasia nos permite un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas.

► **Teoría de la cascada clásica → Historia →** La formación de un coágulo que sucede a una herida, es un evento conocido desde hace tiempo, pero el proceso básico de la coagulación se describió por primera vez en la década de 1730. En 1834 se identifica la trombina y con ella comienzan a desarrollarse los eventuales mecanismos de la coagulación. Los primeros modelos de la coagulación *in vivo* fueron descritos a finales de los años 1800 y estuvieron relacionados con aquellos individuos que desarrollaban trombosis. Hacia el 1900, más factores de la cascada fueron identificados progresivamente, todos a partir de pacientes con deficiencia de los mismos. A cada uno de los factores se le asignó un número romano de acuerdo con el orden de su descubrimiento (factor I al XIII); de éstos, el factor VI no ha sido asignado, el factor IV es mejor conocido como iones calcio y otros no recibieron un número romano como el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína.

Dos grupos de investigación independientes, coordinados por Macfarlane RG y Davie EW, propusieron en la década del 60 un modelo fundamental para el entendimiento de los mecanismos de la hemostasia: el sistema de la coagulación consistía en una serie de pasos de activación proteolítica secuencial (Figura 1). Sugerían que la coagulación se lleva a cabo mediante un mecanismo en cascada por medio de la amplificación enzimática. El modelo suponía que cada factor de la coagulación era una proenzima que se convertía en una proteasa activa, y que la activación de cada factor de la coagulación dirigía a la activación del factor siguiente de la serie para culminar en la formación de trombina. El modelo fue dividido en dos vías o sistemas distintos que convergían en un punto en común. Estos dos sistemas eran las vías extrínseca e intrínseca y se suponía que actuaban independientemente una de otra. La vía extrínseca se iniciaba a través del factor tisular, el cual se encuentra fuera del torrente sanguíneo, mientras que la vía intrínseca se iniciaba a través de factores presentes en la circulación. El punto en común era la activación del factor X, y a partir de éste se avanzaba hasta la conversión de protrombina en trombina.

El modelo de la cascada clásica de la coagulación sigue siendo un modelo útil para poder explicar, por ejemplo, las

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades que involucran a la hemostasia nos permite un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas.

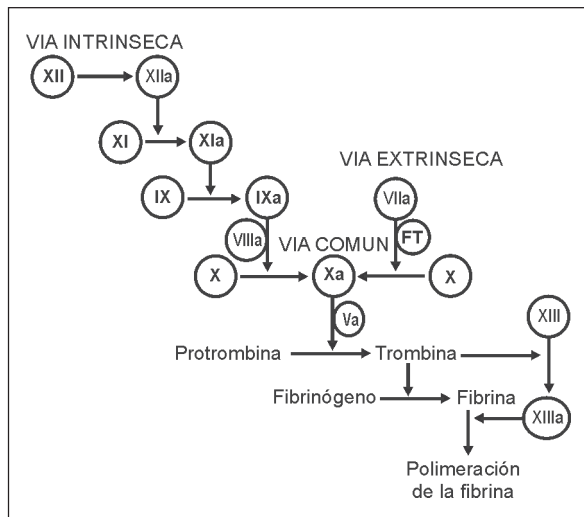


Fig. 1.– Modelo de cascada clásica de la coagulación.

pruebas de laboratorio de TP y KPTT, que respectivamente evalúan la vía extrínseca e intrínseca. Sin embargo, hay ciertos aspectos que no son coherentes con la observación. Por ejemplo, si existen vías de la coagulación extrínseca e intrínseca que funcionan en forma independiente para activar al FX, la falta de una de las dos debería ser compensada por la otra. Entonces, ¿por qué los pacientes con hemofilia sangran si el defecto es de la vía intrínseca? Evidentemente debe existir una interrelación entre ambas. Por otra parte, el modelo propone una cascada de activación enzimática en secuencia; si alguno de los componentes falla o está ausente se podría asumir el deterioro del paso siguiente e interrumpir la reacción. De hecho, si existen factores esenciales, por ejemplo FVIII, FIX (en pacientes hemofílicos), las deficiencias de FX, FV o FVII causan síndromes hemorrágicos clínicos graves. Sin embargo, la deficiencia de otros elementos de la misma vía, como el FXII, el quinínogeno de alto peso molecular, o la precalicreína, no causan sangrado clínico. La deficiencia del factor XI es menos probable que produzca sangrados y conduce a un cuadro clínico menos severo que las deficiencias de los factores VIII y IX. Por lo visto hasta aquí, podemos decir que la cascada de la coagulación es útil para explicar la hemostasia *in vitro* pero no para explicar la hemostasia *in vivo*.

Concepto actual de la fisiología de la coagulación. Teoría del factor tisular y modelo celular de la coagulación

▶ Tras los hechos observados en la clínica, los investigadores dirigieron sus esfuerzos a tratar de entender el mecanismo de la hemostasia *in vivo*. Se propuso al factor tisular (FT) como iniciador de la coagulación sanguínea a través de la formación del complejo FT/VIIa.

El factor tisular (FT) es un receptor celular y cofactor de los factores VII y VIIa. El FT tiene una estructura única y es la única proteína procoagulante integral de la membrana con homología al receptor de la citocina tipo-2, muy simi-

lar al interferón-gama. Es de origen extravascular, se expresa en la adventicia de los vasos sanguíneos y normalmente no está presente en la circulación. El FT es de origen extravascular, se expresa cuando existe un daño vascular e induce su expresión sobre los monocitos de la sangre y sobre las células del endotelio vascular; otros agentes estimulantes son los lipopolisacáridos, las bacterias, citoquinas inflamatorias y la P-selectina. La expresión intravascular puede contribuir al estado procoagulante asociado con inflamación o infección. El objetivo fundamental del FT es unirse con el FVII, formar el complejo FT/FVIIa e iniciar la coagulación.

El factor VII sintetiza en el hígado un precursor inactivo (cimógeno) y pertenece al grupo de los factores vitamina K-dependientes. En el plasma, aproximadamente el 99% del factor VII circula como un cimógeno y el 1% como factor VIIa (forma activa). Estructuralmente, el factor VII posee una sola cadena de aminoácidos, que al escindir proteolíticamente a través de la unión Arg-Ile se transforma en su forma activa (VIIa), enzima con dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes de disulfuro.

El proceso de coagulación consta de tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

La fase de iniciación (Figura 2), se produce cuando se genera un daño o la ruptura de la estructura vascular y el FT extravascular entra en contacto con la sangre. El FT en estas condiciones se une rápidamente con el factor VII circulante activándolo y formando el complejo FT/FVIIa sobre una superficie celular (monocito). Este complejo puede activar a sus dos sustratos, los factores IX y X, en presencia de fosfatidilserina (PS). El factor Xa se une a su cofactor Va para formar un nuevo complejo (complejo protrombinasa = Xa/Va/fosfolípidos y calcio) encargado de transformar rápidamente la protrombina en trombina pero en dosis muy bajas. Esta limitación en la cantidad de trombina se debe a la presencia del inhibidor del factor tisular (IVFT) que se produce cuando el factor Xa es generado sobre el monocito. De esta manera se forma un complejo cuaternario (factor

El objetivo fundamental del FT es unirse con el FVII y formar el complejo FT/FVIIa e iniciar la coagulación.

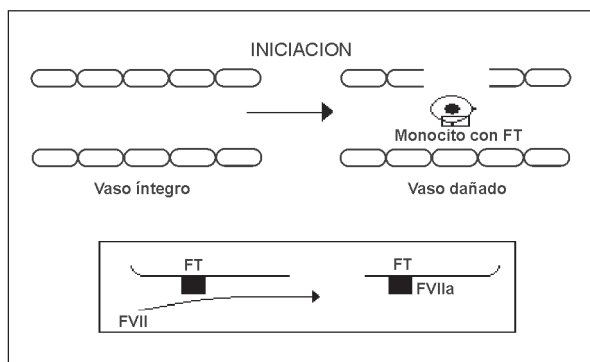


Fig. 2.- Fase de iniciación.

Xa, FT/VIIa e IVFT) y se bloquea la generación de trombina. Sin embargo, las pequeñas dosis de trombina que se generan en esta primera fase (fase rápida pero transitoria) son suficientes para activar a los factores VIII, V, XI y las plaquetas.

A partir de este momento las plaquetas comienzan a jugar un rol muy importante, ya que proporcionan la superficie necesaria para que se lleve a cabo la fase de amplificación y propagación (Figura 3).

Las fases de amplificación y propagación se inician posteriormente a la activación del factor IX por el complejo FT/VIIa. El factor IXa se une al factor VIIIa (que fue activado por la trombina en el paso previo) y forman el complejo Xasa, sobre cuyo sustrato actúa el factor X. El factor Xa se une a su cofactor, el factor Va, formando el complejo protrombinasa que activa a la protrombina para formar trombina. En fase de amplificación o fase lenta y continua no participa el IVFT y, por lo tanto, se generan altas dosis de trombina.

El modelo que se acaba de exponer es conocido como "modelo celular de la coagulación", descrito por Hoffman y col., que considera esencial la participación de elementos celulares en la formación del coágulo.

Con lo expuesto hasta aquí se puede explicar ahora, por ejemplo, por qué los pacientes hemofílicos sangran. La trombina se genera en dos fases, una rápida y transitoria, inhibida por IVFT, en la cual se producen cantidades pequeñas; y otra fase lenta y continua, no inhibida por IVFT, en donde se forman grandes cantidades de trombina. Esta última fase de amplificación y propagación es la afectada en los pacientes hemofílicos. Como vimos, la amplificación ocurre sobre las plaquetas y depende de los FIX y FVIII, factores que están alterados en los pacientes hemofílicos A y B, respectivamente, y se las considera indispensables para producir dosis altas de trombina para generar un coágulo de fibrina estable.

La trombina se genera en dos fases, una rápida y transitoria, inhibida por IVFT, en la cual se produce cantidades pequeñas; y otra fase lenta y continua, no inhibida por IVFT, en donde se forman grandes cantidades de trombina.

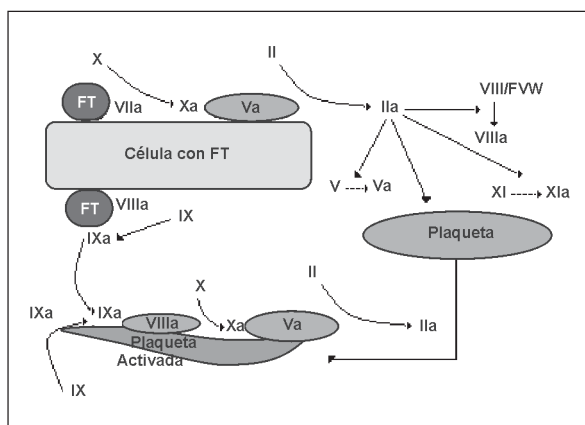


Fig. 3.- Fase de amplificación y propagación.

Regulación de la coagulación sanguínea

- ▶ El sistema de la coagulación, una vez activado, debe ser limitado al lugar de la lesión. Por esa razón, nuestro organismo ha desarrollado un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que involucra la participación de diversas proteínas: la alfa1 antitripsina, la alfa2 macroglobulina, la proteína C, la proteína S, la antitrombina III, el cofactor II de la heparina y, más recientemente descritos, el inhibidor fisiológico de la vía del factor tisular (IVFT), antes descrito; además, la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI) y las anexinas.

Alfa2 macroglobulina → Es una proteína con un peso molecular de 360000 que se combina con los factores de la coagulación y previene sus actividades proteolíticas.

Antitrombina III(ATIII) → Inhibe específicamente a la trombina mediante la formación de un complejo con ésta sobre la superficie de la célula endotelial. También puede inhibir a otros factores (IXa, Xa, XIa y XIIa). La velocidad de formación de los complejos con la trombina se ve acelerada en presencia de la heparina o de las moléculas similares a la heparina.

Proteína C y S → Se trata de dos proteínas que pertenecen al grupo de vitamina K dependientes. La proteína C regula la coagulación mediante la inactivación de los factores VIIIa y Va de la coagulación y promueve la fibrinólisis mediante la inhibición del PAI o inhibidor del activador del plasminógeno. La proteína S liga a la C y aumenta la actividad de esta última.

Sistema plasminógeno-fibrinolisis

- ▶ Este sistema se encarga de escindir a la fibrina y controlar su polimerización, obteniéndose los productos de degradación de la fibrina (PDF). Para ello, el plasminógeno (cimógeno) debe ser convertido a su forma activa (fibrinolisis). Dicha reacción es catalizada por activadores del plasminógeno intrínsecos o extrínsecos (Figura 4). Los activadores intrínsecos son el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Los activadores extrínsecos son el activador del plasminógeno análogo a la uroquinasa (u-PA) y el activador tisular del plasminógeno (t-PA). La u-PA está presente en el plasma y en diversos tejidos y activa al plasminógeno en fase líquida. El t-PA es fundamentalmente sintetizado por células endoteliales y se activa cuando éste se une a la fibrina. La fibrinolisis tiene la capacidad de amplificar la conversión de u-PA inactiva a la forma activa. La espresocinasa, un producto bacteriano, también puede activar al plasminógeno.

El plasminógeno, además, actúa inhibiendo al fibrinógeno, al factor V, VIII, protrombina, y XII.

A su vez, la fibrinólisis también tiende a ser limitada por sustancias, para equilibrar su funcionamiento y evitar la lisis completa del tapón de fibrina. Estas sustancias son los inhibidores de la activación del plasminógeno (IAP).

Por tanto, la actividad fibrinolítica sobre la superficie de los trombos presenta un equilibrio entre las propiedades activadoras e inhibidoras.

Nuestro organismo ha desarrollado un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que involucra la participación de diversas proteínas.

Este sistema se encarga de escindir a la fibrina y controlar su polimerización, obteniéndose los productos de degradación de la fibrina (PDF).

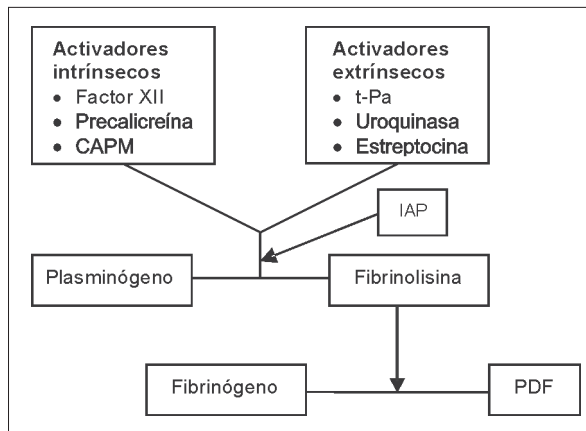


Fig. 4.- Sistema plasminógeno-fibrinolisisina.

Proteína Z → es una proteína de síntesis hepática, con una vida media de 2,5 días que pertenece al grupo de los factores K dependientes. Tiene la capacidad de inactivar al factor Xa. Dicha inactivación ocurre cuando la proteína Z forma un complejo con Xa sobre la superficie de fosfolípidos y en presencia de calcio. Desde hace tiempo se sabe que la trombina sólo se une a las superficies de fosfolípidos en presencia de la proteína Z, lo que explica la tendencia a sufrir hemorragia de los pacientes con disminución de esta proteína. Por otra parte, Yin y cols. identificaron una mayor tendencia protrombótica en pacientes homocigotos para la mutación Leiden en asociación con bajos niveles de proteína Z. Esta dualidad de los defectos de las proteínas es extraña; sin embargo, otras proteínas presentan esta característica, como las disfibrinogenemias, los defectos en protrombina y de factor V.

Tiene la capacidad de inactivar al factor Xa. Ocurre cuando la proteína Z forma complejo con Xa sobre la superficie de fosfolípidos y en presencia de calcio.

Inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina
(TAFI = trombina activable fibrinolysis inhibitor)

► La importancia del TAFI radica en que las variaciones en sus concentraciones pueden generar un potencial efecto protrombótico al perderse su capacidad antifibrinolítica. Se trata de un zimógeno que es activado a una enzima tipo carboxipeptidasa B (TAFIa) mediante la ruptura del aminoácido arginina en posición 92, reacción que es catalizada por la trombina.

TAFIa cataliza la ruptura en los residuos arginina y lisina de la región carboxiterminal de la fibrina. Normalmente, dichos residuos se unen con una elevada afinidad al plasminógeno y al activador tisular del plasminógeno (t-PA); así se genera plasmina sobre el coágulo de fibrina, se elimina la retroalimentación positiva sobre la activación del plasminógeno, disminuye la producción de plasmina y, en consecuencia, es suprimido el proceso de fibrinólisis. Se pudo observar que TAFIa *in vitro* es capaz de romper los residuos carboxi terminales de varios péptidos, incluyendo péptidos biológicamente activos como bradisinina y anafilotoxinas.

Anexinas → constituyen una superfamilia de proteínas que se caracterizan por la presencia de una endonexina que media la unión del calcio con los fosfolípidos.

Son consideradas primariamente como una proteína intracelular y tienen una particular predilección a unirse a fosfolípidos de carga negativa. Aunque son intracelulares, algunas de ellas se exteriorizan y ejercen diferentes actividades biológicas, por ejemplo, la anexina A1 inhibe la inflamación, y la anexina A2 funciona como receptor de t-PA y regula la formación de plasmina sobre la superficie celular.

La importancia de estas proteínas ha quedado demostrada recientemente al encontrarse que las anexinas A2 y A5 juegan un papel importante en la fisiopatología de la fibrinólisis en la leucemia aguda promielocítica, donde se han encontrado altos niveles de anexina A2, mientras que la deficiencia de anexina A5 se ha asociado con trombo-sis.

La anexina A1 inhibe la inflamación.

Evaluación anestésica de la cascada de la coagulación

► Dentro de la evaluación preanestésica, el indagar sobre la función hemostática de la sangre es un paso fundamental que nunca se debe obviar. El interrogatorio debe estar dirigido a pesquisar trastornos en la hemostasia. Si surgen sospechas o síntomas es de buena práctica solicitar los estudios de laboratorio pertinentes. En nuestro medio no existen exigencias legales de que haya un laboratorio de hemostasia prequirúrgica. Además, debemos mencionar que estos estudios de laboratorio presentan importantes limitaciones para identificar trastornos de la hemostasia o detectar pacientes con mayor riesgo de sangrado. Por ejemplo, tienen un bajo poder predictivo para anticipar desórdenes de sangrado no sospechados en el perioperatorio con las pruebas de TP y el KPTT, con un gran número de resultados falsos positivos. La prueba de tiempo de sangría no debería ser utilizada con el propósito de predecir sangrados, ya que es muy poco confiable. Wikinski, en su trabajo "Consultorio de evaluación preoperatoria", decía: "... Las pruebas hemostáticas preoperatorias deben comenzar siempre con una buena historia clínica dirigida a descubrir desórdenes de la coagulación o sangrados de intensidad mediana. El énfasis debe ser puesto en la historia clínica de sangrado excesivo durante la extracción dental, amigdalectomía, circuncisiones o partos. La afirmación de problemas de sangrado asociados con estas situaciones debe orientar al clínico a pedir estudios de la coagulación."

Algunos antecedentes de importancia para orientar a las preguntas podrían ser: la epistaxis frecuente, sangrado excesivo o prolongado post extracción dental, la transfusión de elementos sanguíneos en cirugías de baja complejidad, antecedentes familiares de sangrados, etc.

Examen físico

► Debe estar orientado a la búsqueda de signos de sangrado, por ejemplo, petequias, equimosis o hematomas. Para no omitir nada del examen, podemos realizarlo de forma céfalo-caudal. No debemos olvidar examinar la cavidad nasal

Métodos de laboratorio

y la cavidad oral, observando detenidamente las mucosas y encías, sitios frecuentes de sangrado en pacientes con patología predisponente. También, las áreas de roce con prendas (medias, ropa interior, etc.) que frecuentemente manifiestan fragilidad capilar. Finalmente, debemos prestar atención a los sitios de venopuntura.

Una clasificación sencilla de los sangrados sería:

- superficial: los que se manifiestan en superficies cutáneo-mucosas: epistaxis, metrorragias, hematuria, etc.
- profundo: presentes en articulaciones y tejido muscular, atribuidos principalmente al déficit de plaquetas y factores.

► **Recuento plaquetario** → VN 150000-350000 plaq/ml. Se puede realizar por medios mecánicos o electrónicos. No es posible definir un valor por debajo del cual se produzca sangrado, por lo que la decisión de la transfusión plaquetaria pasa fundamentalmente por la clínica. Sin embargo, en la práctica se considera como valor límite 50000-60000 plaq/ml; por debajo de 20000 el sangrado sería inminente. No debemos olvidar que el número de plaquetas puede variar significativamente por el uso de ciertos fármacos (alcohol, nitritos, teofilina, cocaína, inmunosupresores, etc.)

Función plaquetaria → También denominados tests viscoelásticos (tromboelastograma, sonoclot y retractometría del coágulo), en todos se utilizan sangre entera y evalúan la viscosidad por métodos mecánicos. El tromboelastograma puede realizarse en la cabecera del paciente, en tiempo real, permitiendo la evaluación global de la coagulación y de la función plaquetaria.

Tiempo de sangría → VN 1- 4 min. Dos son las técnicas en uso, la de Duke y la de Ivy. El método de Ivy, realizado por un operador con experiencia, es un método confiable; descarta o no la mayoría de los trastornos de la función plaquetaria.

Tiempo de protrombina (Quick) → VN 12-14 segundos. Evalúa la vía extrínseca y la vía final común. Sensible al déficit de factor VII, menos sensible al fibrinógeno, y no es útil para investigar protrombina.

Tiempo de trombina → VN hasta 16 segundos. Mide el tiempo de conversión del fibrinógeno en fibrina. La presencia de producto de degradación de la fibrina (PDF) y la heparina interfieren en la determinación. Bajos niveles de fibrina como fibrina anormal prolongan el resultado.

Tiempo parcial de protrombina con caolín → VN 35-45 segundos. Esta prueba es útil para valorar factores que integran la vía intrínseca y de vía final común, pero es absolutamente más sensible al déficit de factores VIII y IX.

Productos de degradación del fibrinógeno → VN, el resultado es normalmente menor de 10 mcg/ml. La función

principal del plasminógeno es degradar la fibrina y el fibrinógeno formando fragmentos denominados X, Y, D, E, y todos ellos pueden medirse. Sólo el dímero D es preciso a la hora de evaluar la fibrinólisis. Pacientes con heparina y disfibrogenemia alteran esta prueba.

Tiempo de lisis de euglobina → Mide la fibrinólisis. Hoy en día es de poca utilidad.

Alteraciones del sistema de la coagulación

- ▶ los trastornos de la coagulación pueden clasificarse en adquiridos o hereditarios. Sin embargo, muchos de estos defectos pueden poner en peligro la vida del paciente, independientemente si se trata de un trastorno adquirido o hereditario.

Trastornos hereditarios

- ▶ **Hemofilia** → Es la enfermedad hereditaria hemorrágica más conocida transmitida por el cromosoma X como rasgo recesivo. Por esta última razón, la patología ocurre casi exclusivamente en varones y la mujer es frecuentemente la portadora de la enfermedad. En casi el 85% de los casos existe una deficiencia del factor VIII, tipo de hemofilia que conocemos como clásica o hemofilia A. En el restante 15% de los pacientes, el factor en deficiencia es el IX dando lugar a la hemofilia B.

El rasgo hemorrágico de la hemofilia puede tener distintos grados de severidad, según la intensidad de la deficiencia genética, por lo que tenemos un abanico de posibilidades dentro de la clínica, que van desde un cuadro prácticamente imperceptible hasta una hemorragia grave y prolongada que puede comprometer la vida. Generalmente, las hemorragias serán manifiestas después de traumatismos de diferente intensidad, según sea el caso.

Enfermedad de von Willebrand (EvW) → Es el trastorno de la coagulación más comúnmente heredado. En la mayoría de los casos se trasmite como un trastorno autosómico dominante, pero se han identificado variantes raras autosómicas recesivas. Se manifiesta en aproximadamente el 1,0% de la población general, pero es clínicamente evidente en el 0.1% de los casos.

La enfermedad se produce por deficiencia o ausencia del factor de von Willebrand (FvW). El FvW circula unido al FVIII en forma de un complejo y es sintetizado por células endoteliales y megacariocitos presentes en los gránulos alfa de las plaquetas. También puede ligar otras varias proteínas implicadas en la hemostasia, incluyendo el colágeno y las glucoproteínas de la membrana plaquetaria (GpIb y GpIIb/IIIa). La GpIb actúa como principal receptora del FvW, y se cree que a través de ella el FvW enlaza al colágeno con las plaquetas. Las principales funciones del FvW *in vivo* es facilitar la adhesión plaquetaria y el transporte del FVIII a quien le da estabilidad. La vida media del FVIII es de 12 horas, que en ausencia del FvW a 2,5 horas. El FvW puede determinarse por la denominada prueba de agregación con ristocetina. La ristocetina se liga a las plaquetas *in vitro* y

activa los receptores de FvW, lo cual conduce a la agregación de las plaquetas, si es que el FvW está presente. Por tal razón, los pacientes con EvW tienen un defecto complejo que afecta la función plaquetaria y el sistema de la coagulación.

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por hemorragia espontánea por las membranas mucosas, hemorragia excesiva por las heridas, menorragia y un tiempo de hemorragia alterado con un recuento plaquetario normal.

Se han reconocido más de 200 variantes de la EvW que se dividen en tres tipos (tipo I, II y III) de acuerdo con la severidad de la enfermedad; a su vez, dividimos a estos tipos en dos grupos según el defecto del FvW sea cualitativo o cuantitativo:

- Disminución de la cantidad de FvW circulante; los tipos I y III de la enfermedad son los característicos. El tipo I, un trastorno autosómico dominante, es responsable del 70% de todos los casos y sus manifestaciones clínicas son relativamente leves. El tipo III, un trastorno autosómico recesivo se caracteriza por niveles excesivamente bajos del FvW, por lo que sus manifestaciones clínicas son graves; afortunadamente la incidencia de esta variante es muy baja.
- Defecto cualitativo del FvW; la forma representativa es el tipo II. El tipo II se hereda en forma autosómica dominante. A causa de las mutaciones puntuales o delusiones se sintetiza un FvW anormal. La EvW tipo II es responsable del 10 al 15 % de los casos y se asocia a un sangrado leve o moderado.

Trombastenia de Glanzmann (TG) → Es un trastorno más común que se hereda en forma autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de defectos en el complejo de glicoproteína IIb/IIIa. Estas proteínas forman un complejo dependiente de calcio que funciona como un receptor para el fibrinógeno y el FvW en las membranas de las plaquetas. De este modo, las plaquetas tromboasténicas no segregan ADP, epinefrina o trombina. Así, la alteración del ensamblaje de dicho complejo causa fallo en la agregación o adhesión plaquetaria y, como consecuencia, epistaxis, metrorragia y sangrado gingival. Frecuentemente no ocurren sangrados espontáneos. Sin embargo, hemorragias postraumáticas o quirúrgicas pueden poner en peligro la vida del paciente. Esta entidad no posee ningún tratamiento específico; sólo es útil la transfusión profiláctica y terapéutica de plaquetas, cuya eficacia es menor en muchos pacientes debido a la presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios.

Síndrome de Bernard Soulier → se trata de un trastorno autosómico recesivo en el que existen anomalías en el complejo glicoproteico de la membrana plaquetaria (GpIb/IX). Esta glicoproteína es un receptor del FvW y es esencial para la adherencia normal de las plaquetas al colágeno.

Trastornos adquiridos

► **Coagulación intravascular diseminada (CID)** → es un trastorno trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico que se presenta como complicación secundaria de muchas enfermedades y que se puede localizar en un órgano o ser generalizado. Es característica la activación de la coagulación que genera la formación de microtrombos en toda la microcirculación del organismo. Como consecuencia de la diátesis trombótica, existe un consumo de plaquetas, fibrina y factores de la coagulación y, secundariamente, activación de los mecanismos de la fibrinólisis. Así la CID puede presentarse con signos y síntomas asociados a la presencia de microtrombos, hipoxia tisular e infartos, o como un trastorno hemorrágico relacionado con la depleción de elementos necesarios para la hemostasia.

Dos son los disparadores principales de la CID; la liberación de FT o sustancias tromboplásticas a la circulación o la lesión difusa de las células endoteliales. Las causas asociada a CID son muchas, por ejemplo: complicaciones obstétricas (desprendimiento prematuro de la placenta, feto muerto retenido, aborto séptico, embolia de líquido amniótico, toxemia, etc.); infecciones (sepsis por gram negativos, meningococemia, malaria, etc.); neoplasias (carcinomas pancreáticos, prostáticos, broncogénos, leucemia promielocítica aguda, etc.); lesión tisular masiva (traumatismos, quemados, cirugías extensas, etc.); otros (hepatopatía, shock, hemólisis aguda, etc.).

Los estadios de la CID varían con el estado de la hemostasia, como así también los datos que se buscarán en el laboratorio.

- Estadio I. Actividad tromboplástica: isocoagulabilidad, actividad de sistemas de inhibidores, actividad del sistema mononuclear fagocítico.
- Estadio II. Compensado: hipercoagulabilidad /fibrinólisis, no trombosis.
- Estadio III. Descompensado: hipercoagulabilidad/fibrinólisis, trombosis, daño orgánico.
- Estadio IV. Clínico: hipocoagulabilidad: consumo de factores, falla orgánica.

Para hacer el diagnóstico de CID se requiere una causa que lo justifique, un cuadro clínico compatible y alteraciones de laboratorio características. Estas últimas son diferentes según el estadio en que se encuentre la CID:

- Estadio I. Actividad tromboplástica: pruebas de hemostasia normales.
- Estadio II. Compensado: fibrinógeno normal o disminuido, productos de degradación de la fibrina (PDF) y dímero D (DD) aumentados, KPTT, TP, TT: cortos, normales o prolongados, factores V, X y XIII: normales o disminuidos, plaquetas normales o disminuidas.
- Estadio III. Descompensado: KPTT, TP, TT: normal o prolongados, disminución de factores V, X y XIII, AT III disminuida, hipofibrinogenemia, plasmína elevada, plasminógeno disminuido, lisis de euglobulina positiva, PDF y DD aumentados, trombocitopenia.

- Estadio IV. Clínico: KPTT, TP, TT: prolongados, disminución de factores V, VIII, IX, X, XI, XIII, resto de pruebas igual que estadio III.

A través de estudios moleculares se puede hacer un diagnóstico de la CID, midiendo la actividad protrombínica con el fibrinopéptido A (FPA), el fragmento de la protrombina (F1+2) y complejo trombina-antitrombina (TAT), o bien la actividad fibrinolítica, con el complejo plasmina-antiplasmina (PAP), todos ellos con valores elevados.

Existen otras causas adquiridas de los trastornos de la coagulación, pero escapan al objetivo de este trabajo, por lo que sólo haremos una mención de ellas:

- Causas farmacológicas
- Déficit de vitamina K
- Falla hepática y/o renal
- Transfusión masiva
- by pass cardiopulmonar.

Tratamiento de las alteraciones del sistema de la coagulación

► En el Cuadro III se sintetiza el enfoque terapéutico de las fallas en el sistema de coagulación. El mismo será tratado "in extenso" en el próximo número.

CUADRO III
Tratamiento recomendado

Trastorno	Deficiencia	Tratamiento
Hemofilia A	FVIII	- FVIII recombinante - Derivado plasmático - rFVIIa
Hemofilia B	FIX	- FIX recombinante - Derivado plasmático - rFVIIa
Enf. de von Willebrand	FvW	- Desmopresina - Concentrados de FVIII con multímeros de FvW- rFVIIa
Deficiencia de FVII	FVII	- Plasma fresco congelado - Concentrados de complejo protrombínico - rFVIIa
Tromboastenia de Glazmann	GpIIb/IIIa	- Plaquetas - rFVIIa
Síndrome de Bernard-Soulier	GpIb/IX	- plaquetas - rFVIIa

Bibliografía

1. Robbins S. Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock. En Robbins Patología Estructural y Funcional. 5ª ed McGraw-Hill-Interamericana 1995; 105-136.
2. Czin EA, Chediak JR. Coagulation and Hemostasis. Ramez Salem, Blood Conservation in Surgical Patient. Baltimore-Williams&Wilkins 1996; 45-77.
3. Gayton A. Hemostasia y coagulación sanguínea. En Gayton, Tratado de Fisiología Medica, 8ªed McGraw-Hill-Interamericana 1992; 405-415.
4. Dahlbäck B. Blood Coagulation. Lancet 2000; 355:1627-32.
5. Davidson C, Tuddenham E, Mcvey J. 450 million years of hemostasis. J Thromb Haemost 2003;1:1487-94.
6. Biuisse V. The Coagulation System. J Neuroftalmol 2003; 23:50-61.
7. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003; 17:51-55.
8. Butenas S, Brummel K, Branda RF, et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. Blood 2002; 99: 923-930.
9. Lu G, Broze G, Krishnaswamy S. Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway. Jour Biol Chem 2004; 279, 17:17241-17249.
10. Hoffman M, Monroe D, Oliver J, Roberts H. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. Blood 1995;86: 1794-1801.
11. Bauer K, Kass B, Cate H, et al. factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. Blood 1990; 76:731-736.
12. Doshi S, Marmur J. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. Crit Care Med 2002;30:S241-50.
13. Wayne Ch, Tomas V. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. Blood 2003; 101:4355-62.
14. Lau H. The interaction between platelets and factor VII/VIIa. Transfus Apheresis Sci 2003; 28:279-83.
15. D´Agostino D, Papagni H, Cacheiro F y col. Problemas de hemostasia en anestesiología. (primera parte). Rev Arg Anest 2000; 58, 5: 315-325.
16. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. Curr Med Chem 2003; 10:797-811.
17. Taylor F, Toh C, Hoots K, et al. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and Haemostasis 2000; 86:1327-30.
18. Teitel J. Algorithm for approach to therapy. Clin Lab Haemathol 2000; 22:26-29.
19. Demplfe C. Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders. Curr Op Anaesthesiol 2004; 17:125-29.
20. Cate H, Schownmakers S, Franco R, et al. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2001; 29:S95-97.
21. Levi M, Peters M, Büller H. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. Crit Care Med 2005; 33, 4: 883-890.
22. Rott H, Trobisch H, Kretzschmar E. Use of recombinant factor VIIa, Novo Seven, in the management of acute hemorrhage. Curr Opin Anaesthesiol 2004; 17:159-69.

23. Mayer S, Brun N, Begtrup K, et al. Recombinant activated VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352:777-85.
24. Golino P. The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway. *Thromb Res* 2002; 106:257-65.
25. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
26. Bick R, Arun B, Frenkel E. Disseminated intravascular coagulation:
27. Gerotziafaas G, Zervas K, Arzoglou P, et al. On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage: focus on prothrombin activation. *Br J Haemathol* 2003; 117:705-08.
28. Ghorashian S, Hunt B. "Off license" use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004:1-15.

Dirección Postal: Dr. Miguel A. Paladino
E-mail: paladino@ciudad.com.ar