

Sistema de coagulación

Blood Coagulation System Physiology

Martinuzzo M

*Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires,
Instituto Universitario del Hospital Italiano. Universidad Favaloro*

memartinuzzo@gmail.com



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 31-42
Fisiología de la hemostasia normal
Agosto 2017

Palabras claves: sistema de coagulación,
factores de coagulación.

Keywords: blood coagulation system,
blood coagulation factors.

Introducción

El término *hemostasia* se refiere al conjunto de interacciones entre los componentes de la sangre y los de la pared vascular, responsables de impedir la fuga de la sangre de dicho compartimiento. El proceso hemostático a menudo es esquematizado en fenómenos consecutivos que suelen superponerse: vasoconstricción localizada, adhesión de las plaquetas al subendotelio, formación del tapón plaquetario, reforzamiento de éste a través del depósito de la fibrina, activación de mecanismos inhibitorios de regulación y, finalmente, degradación del material depositado a través del sistema plasminógeno plasmínico.

El sistema hemostático permite al organismo:

- tapar una lesión en un vaso
- mantener la sangre en su estado fluido
- remover el coágulo y restaurar el vaso dañado

En 1905 Morawitz construyó el primer modelo de coagulación con 4 factores, en el que la tromboplas-

mina, conocida como factor tisular, era liberada por el vaso dañando para convertir la protrombina en trombina y ésta transformaba el fibrinógeno en fibrina, que era la que formaba el coágulo. Este mecanismo no podía explicar todos los hallazgos clínicos, por lo que, en la década del 50, varios factores fueron caracterizados como el factor von Willebrand, factores V, VII, VIII, IX, XI. Deficiencia en algunos de ellos provocaban sangrados importantes, como la hemofilia A y la hemofilia B, deficiencias de VIII y IX, respectivamente.

La coagulación de la sangre es un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas plasmáticas conocidas como factores y cofactores de la coagulación⁽¹⁾. La mayor parte de los factores circulan como zimógenos que, al ser activados, adquieren actividad enzimática de *serinoproteasas*. Los cofactores de la coagulación circulan como pro cofactores que necesitan activación enzimática

para cumplir con su función. La **Tabla 1** muestra los componentes del sistema de coagulación, pesos moleculares, niveles hemostáticos, sitios de síntesis y vida media. En el proceso de coagulación se llevan a cabo reacciones en cadena, con funciones de amplificación⁽²⁾, denominada cascada de la coagulación (**Figura 1**), así como reacciones que auto-limitan su funcionamiento a través de los sistemas anticoagulantes fisiológicos.

Se consideró hace más de medio siglo que las reacciones de coagulación se llevaban a cabo de manera secuencial, en donde cada factor era una proenzima que al ser activada se transformaba en una enzima capaz de activar a otro factor. De esta teoría nació la definición de “cascada de la coagulación” que tenía como principal función generar la activación de la protrombina (FII) a trombina (IIa), que es la enzima llave de todo el proceso. A través de la formación de concentraciones necesarias de IIa se llegaba al evento final que era la transformación de fibrinógeno en fibrina, que consolidaba el trombo plaquetario previamente formado en el proceso de hemostasia primaria. Este proceso se esquematizaba en dos vías de acuerdo a las reacciones que se llevaban a cabo “*in vitro*”. La “vía intrínseca”, llamada así porque todos sus componentes estaban presentes en la sangre, y la “vía extrínseca” que necesitaba la exposición de un componente externo a la sangre, como el factor tisular (FT) de la pared vascular, o trombo-plastina tisular, para iniciar la activación.

En la vía intrínseca la presencia de cargas negativas, del vidrio por ejemplo, iniciaba el proceso a través de la activación del FXII que, con los componentes del llamado sistema de contacto, generaba la activación del FXI a FXIa, que era capaz de activar al FIX a FIXa, que llevaría luego a la activación del FX a FXa.

En el caso de la vía extrínseca la activación se iniciaba por la presencia de FT, que era capaz de provocar la autoactivación del FVII a FVIIa, que luego activaría el FX a FXa.

Ambas vías de activación llevaban a la formación de factor Xa y confluían en una vía final común. El FX, con el que comenzaba, podía ser activado por dos complejos enzimáticos muy importantes:

a) el complejo tenasa intrínseco, constituido por FIXa como enzima, FX como sustrato, FVIIIa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones Ca⁺⁺.

b) El complejo tenasa extrínseco, constituido por FVIIa como enzima, FX como sustrato, FT como cofactor indispensable, fosfolípidos aniónicos e iones Ca⁺⁺.

El FXa, generado por cualquiera de las dos vías, era entonces el protagonista principal de la generación de IIa, al ser la enzima que formaba el complejo protrombinasa, que estaba conformado por el FII como sustrato, el FVa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones Ca⁺⁺.

Si bien la teoría de la cascada es válida “*in vitro*”, estas reacciones enzimáticas descritas ocurren “*in vivo*”, pero en un contexto de interacciones algo más complejas, no sólo entre los componentes plasmáticos, sino también con superficies celulares.

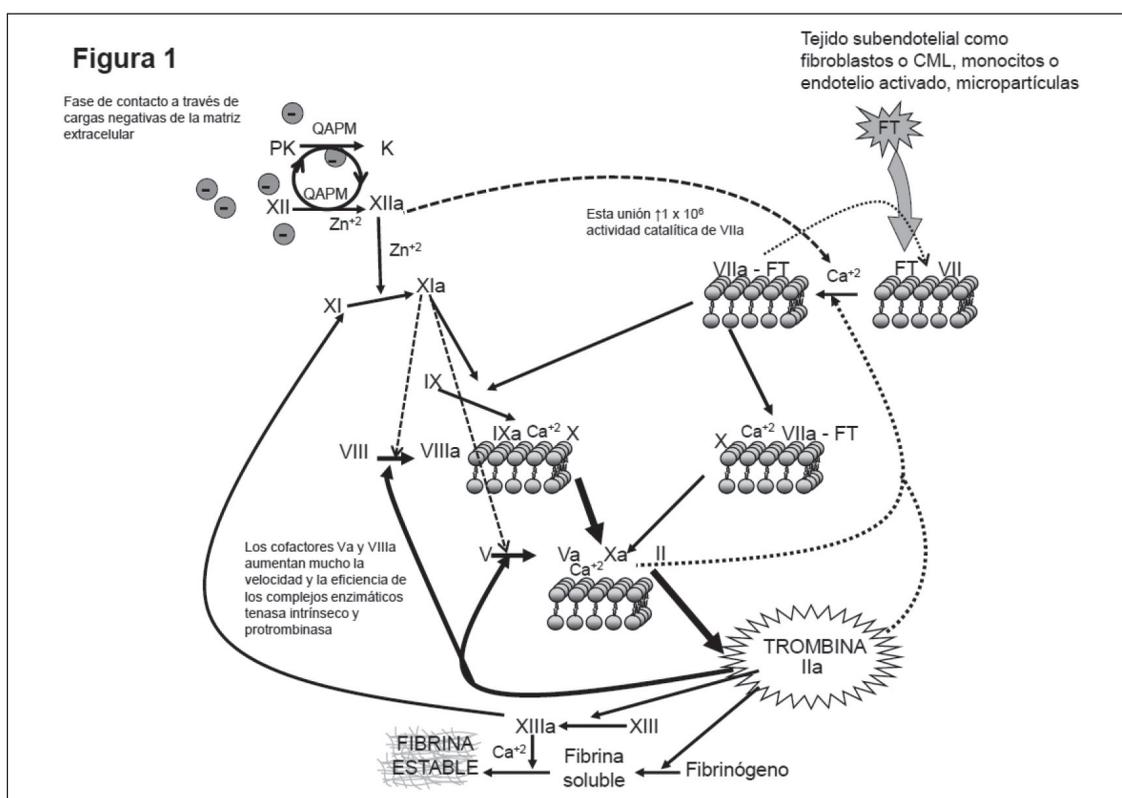
Características de los componentes del sistema de coagulación

Algunos componentes del sistema, como los factores II, VII, IX y X (así como algunas proteínas inhibitorias como proteína C, proteína S y proteína Z), son dependientes de vitamina K, ya que en el hígado sufren una γ -carboxilación enzimática post transcripcional, a través de un sistema acoplado al ciclo de óxido-reducción de la vitamina K. Esta carboxilación se produce en el residuo de ácido glutámico del extremo amino-terminal de la molécula (**Figura 2**). De esta manera, se forma una zona de carga negativa en la molécula (el dominio Gla) que permite la unión de la misma a los fosfolípidos aniónicos de las superficies celulares por medio de puentes de Ca⁺⁺ (**Figura 3**), transformándose así en proteínas con capacidad funcional⁽³⁾.

La mayor parte de los factores de coagulación por activación enzimática se transforman en serinoproteasas (tienen un grupo serina en su sitio activo) de doble cadena, que se mantienen unidas por puentes disulfuro y tienen cierto grado de homología estructural entre ellos⁽⁴⁾ (**Figura 4**). Los complejos enzimáticos más importantes para la formación final de FIIa son los complejos tenasa, tanto intrínseco como extrínseco, y protrombinasa. En el tenasa intrínseco y en el protrombinasa es indispensable la presencia de los cofactores FVIIIa y FVa, respectivamente⁽⁵⁾. El factor V es una proteína glicosilada que tiene alto grado de homología con el factor VIII. Presenta tres dominios A, uno B y dos C, se sintetiza en el hígado y comparte con el FVIII mecanismos post transcripcionales importantes en la secreción (**Figura 5**).

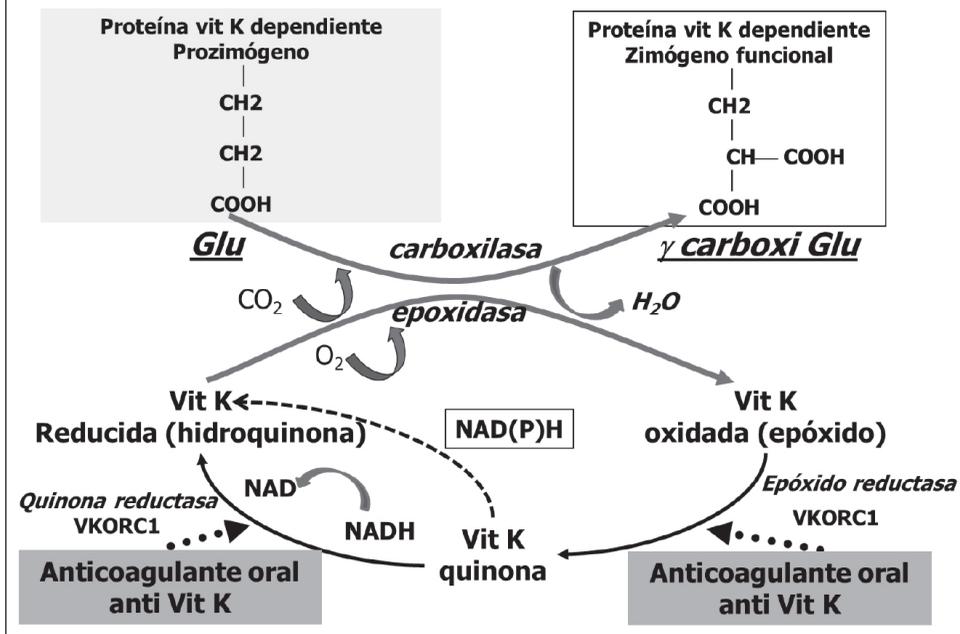
Tabla 1. Características de los factores de coagulación

Proteína	Síntesis	Características	PM (kD)	Vida media (horas)	Manifestación clínica			
					Nivel de referencia	Nivel hemostático	Hemorragia	Trombosis
Factor tisular	fibrobl.adventicia, CML Inducible Monoc, CE, PMN, plaq? Micropartículas	Prot integr. memb	47	?				
Fibrinógeno	Hepatocitos	sustrato	340	72-120	180-400 mg/dl	50-80 mg/dl	+	+
Protrombina	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	69	50-72	70-120%	40%	+	+
Factor V	Hepatocitos	Cofactor	330	12-36	70-120%	10-20%	+	+
Factor VII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	48	4-6	70-120%	25%	+	+
Factor VIII	SER, Sinusoide hepático	Cofactor	240	10-14	50-150%	22-40%	+++	++
Factor IX	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	57	16-20	50-150%	20-25%	+++	+
Factor X	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	59	20-60	70-120%	20-25%	+	+
Factor XI	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.)	160	48-72	50-150%	20%	+/-	+
Factor XII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	80	60-80	50-150%	15-20%		+
Factor XIII	Hepatocitos	Transpeptidasa	320	72-200	80-120%	3-5%	+	
QAPM	Hepatocitos	Fase contacto	110	1				
Precalicerina	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	85	?				



ADAPTADO DE GRÁFICO DISEÑADO POR LAS DOCTORAS LUCÍA KORDICH E IRENE QUINTANA

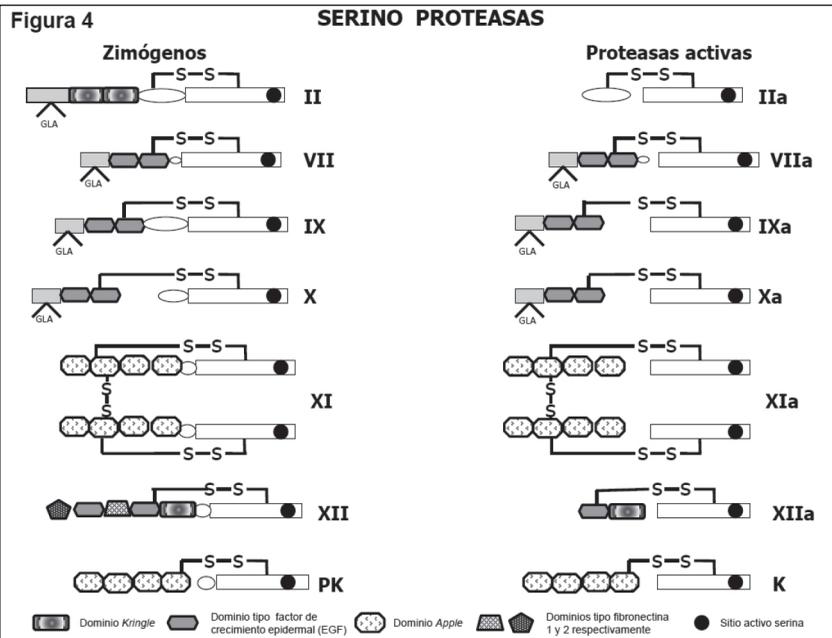
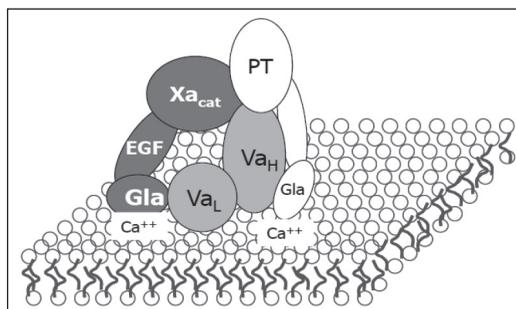
Figura 2
Ciclo de la vitamina K / γ -carboxilación en el hepatocito: Factores II, VII, IX y X, Proteínas C, S y Z



ADAPTADO DE SADLER JE⁽³⁾

Figura 3
Ejemplo de unión de los factores vit K dependientes a través de los dominios Gla para formar el complejo protrombinasa

ADAPTADO POR EL DR RICARDO FORASTIERO
A PARTIR DE MANN KG Y COL⁽⁵⁾



Adaptado de Zögg T y col⁽⁵⁾

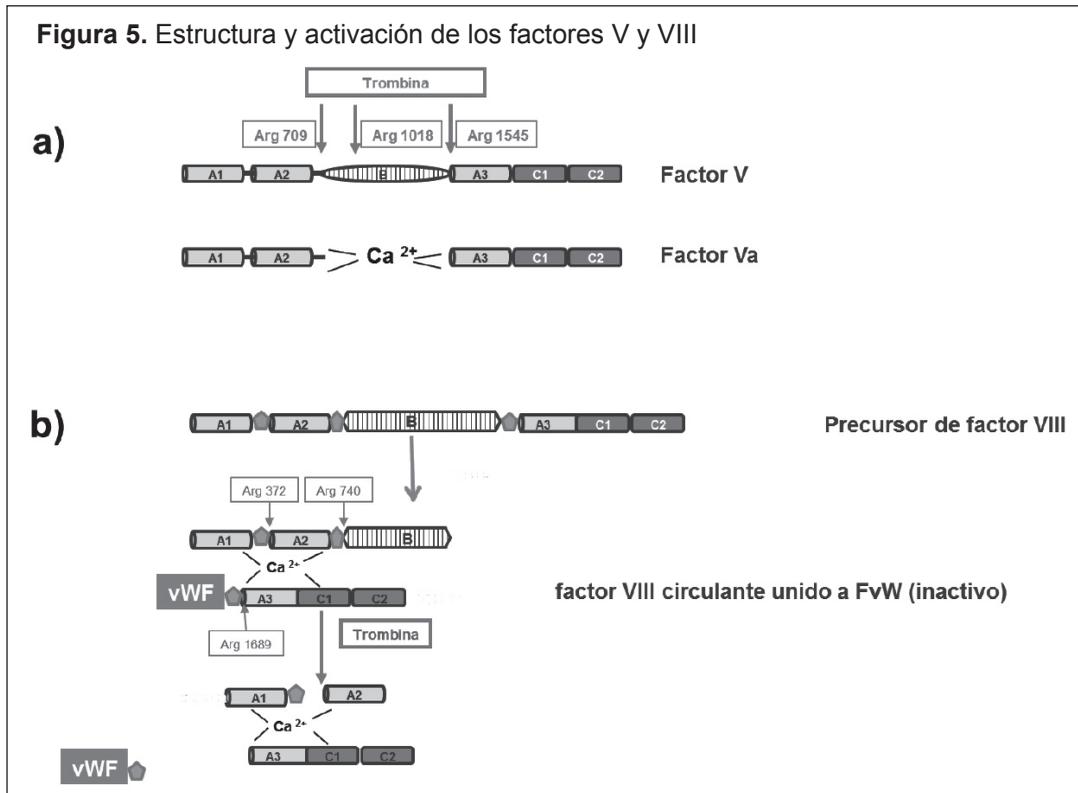


Figura 5. Adaptada de Camire RM y col⁽⁶⁾

Se encuentra en el plasma y un 20% en los gránulos alfa de las plaquetas, que lo captan por un proceso de endocitosis. El FV circula inactivo y es activado por proteólisis limitada por acción de la FIIa⁽⁵⁾, aunque recientemente se ha visto que puede ser activado junto con el FVIII por el FXIa y por otras proteasas, entre ellas el FXa, elastasas, plasmina, etc., con poca relevancia fisiológica en la activación.

El FVa es un cofactor muy importante, pues aumenta en varios órdenes de magnitud la activación de la protrombina por el FXa en el complejo macromolecular protrombinasa que se forma en las superficies fosfolípídicas. El FV intraplaquetario se presenta en diferentes proporciones como una variante activada y la presencia del mismo es una de las variables fenotípicas que moderaría las manifestaciones hemorrágicas de los pacientes con deficiencia severa de FV, ya que mantendría la generación de trombina en el sitio de la lesión. Además, como se explicará en la sección de inhibidores, el FV tiene una función importante en la inactivación del FVIIIa por la proteína C activada.

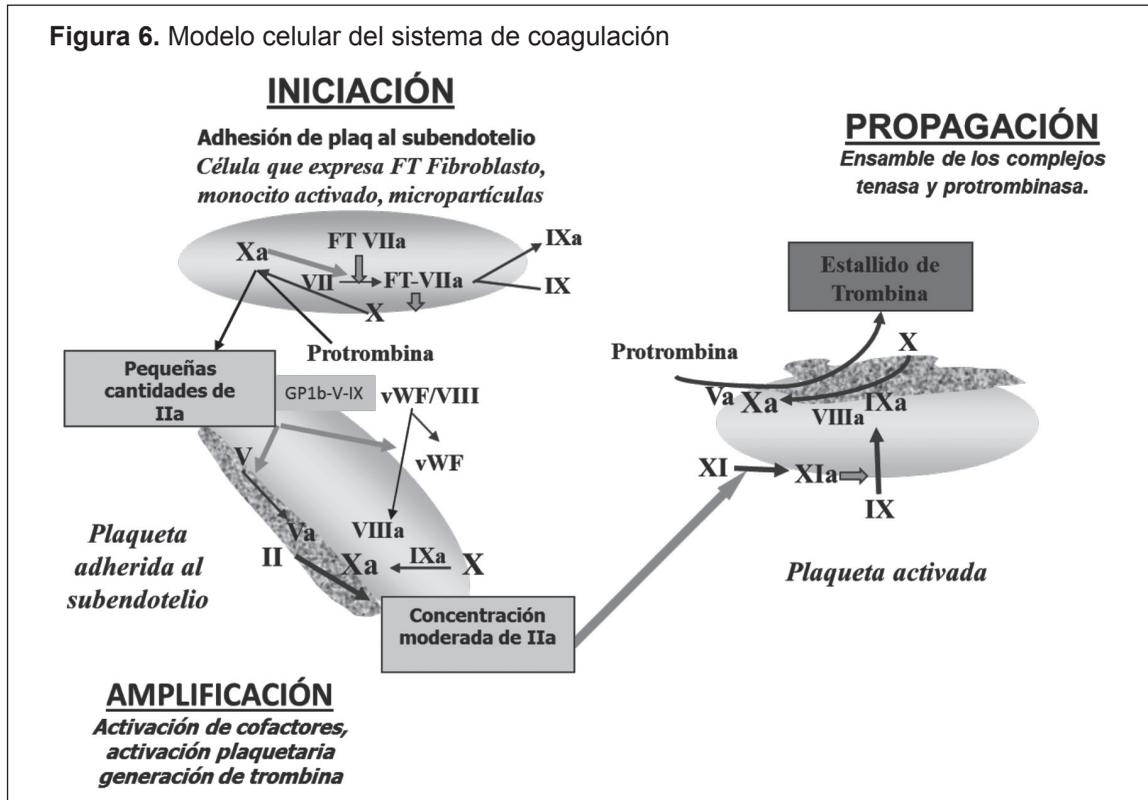
El dominio B del FV no tiene homología con ninguna otra proteína, y su liberación durante la acti-

vación del FV por FIIa o su ausencia en moléculas de FV mutado, es suficiente para llevar a cabo la transición del procofactor V al cofactor (FVa). Este dominio es el que estabiliza la molécula y mantiene al FV inactivo. En cambio, en la activación del FVIII la eliminación del dominio B no es suficiente para activar al procofactor VIII. Se requieren otras reacciones proteolíticas en la molécula, en particular las que permiten liberar el FVIII del vWF, así como exponer el sitio en el dominio C2 que le permite la interacción con el dominio Gla del FIXa y la formación del complejo tenasa intrínseco^(6,7).

Proceso de coagulación. Modelo celular

Participan en el proceso de formación del coágulo componentes celulares que aportan fosfolípidos aniónicos indispensables para que estas reacciones enzimáticas se lleven a cabo a través de la unión de factores a su superficie. Más aún, aportan receptores de membrana importantes para que el proceso de coagulación sea considerado como una serie de reacciones con base celular^(8,9). El modelo celular de la formación de trombina propone tres etapas: iniciación, amplificación y propagación (**Figura 6**).

Figura 6. Modelo celular del sistema de coagulación



Las flechas gruesas color gris marcan los mecanismos de realimentación positivos ejercidos por el factor Xa y la trombina. ADAPTADO DE HOFFMAN M Y COL., JESTI J Y COL.^(8,9,12).

Iniciación

El proceso de coagulación es iniciado por la exposición del factor tisular y su interacción con el FVII circulante. El FT es una glicoproteína integral de membrana, expresado de manera constitutiva en células que no están habitualmente en contacto con el torrente sanguíneo. La iniciación del proceso se da por exposición de las células ricas en FT (fibroblastos, células musculares lisas), luego de un daño vascular, o por la expresión de FT en células activadas (monocitos, neutrófilos, CE que pueden sintetizarlo y expresarlo en su membrana cuando son estimuladas por citoquinas, FIIa o endotoxinas). En los últimos años se ha dado un rol importante a la disulfuro isomerasa de proteínas (PDI) en la formación del trombo en modelos animales de injuria vascular *in vivo*, tanto en la formación de fibrina como en la acumulación de plaquetas en el sitio de la lesión⁽¹⁰⁾. En un principio se había postulado que el FT estaba expresado en algunas membranas celulares de manera encriptada y que la acción de la PDI, a través de la oxidación de tioles de manera alostérica, provocaba la exposición de la molécula activa. Esa teoría es actualmente controvertida, pero sí es claro

que la expresión de PDI es previa a la acumulación de plaquetas y la formación de fibrina en el sitio de la injuria, y que la formación del trombo se inhibe por inhibidores de esta enzima *in vivo*. El origen de la PDI podría ser endotelial o de otras células de la pared vascular, así como plaquetario y podría ser un cofactor del FT en la iniciación de la activación del sistema de coagulación⁽¹¹⁾. Las plaquetas tienen importancia en el proceso de iniciación de coagulación, dado que una vez que se adhieren y se activan expresan P-selectina y CD40-ligando en su superficie, lo que permite el reclutamiento de microparticulas que expresan FT (FT originado en la sangre, *blood born TF*) provenientes de leucocitos activados que expresan P-selectina-ligando y CD40, respectivamente, así como el posterior reclutamiento de leucocitos, especialmente monocitos, que por activación expresan FT y generan más microparticulas.

El FT inicia el proceso formando un complejo con el FVII generando un ciclo de autoactivación a FVIIa. Este efecto cofactor ejercido por el FT sobre el factor VII promueve la activación a factor VIIa a través de un mecanismo en el que cantidades mínimas de

FVIIa existentes siempre en la circulación forman un complejo con el FT, aumentando en gran medida su actividad proteolítica, promoviendo autoactivación del FVII y activación del factor X para convertirlo en Xa, y IX en IXa. El factor VIIa en concentraciones fisiológicas tiene muy poca actividad en ausencia de factor tisular por una configuración que lo mantiene inactivo, por lo que fisiológicamente la actividad del factor VIIa es totalmente dependiente de la presencia de factor tisular.

El complejo FT-FVIIa puede activar tanto al FX (la función más importante del complejo) como al FIX. Una vez que el FXa es generado puede contribuir a la activación del FIX por medio de una reacción concertada con el complejo FT-FVIIa. El FXa deja la superficie de la célula que expone FT para poder actuar sobre otras superficies celulares activadas, pero, en realidad, es rápidamente inhibido por el inhibidor de la vía del FT (TFPI), debido a que se forma un complejo cuaternario (FT-FVIIa-FXa-TFPI) que limita la formación y la acción del FXa. Adicionalmente, puede ser inhibido por la antitrombina (AT). Ambos procesos limitan la difusión del FXa a otras células. En cambio, en la superficie de la célula que expresa el factor tisular es capaz de unirse al FVa y actuar sobre la protrombina produciendo pequeñas cantidades de FIIa en una reacción muy ineficiente. La capacidad de retroalimentación que tiene el FXa sobre la activación del FVII⁽¹²⁾ depende, además, del flujo sanguíneo, siendo sólo importante a bajas velocidades de flujo, pues a altas velocidades el FXa es removido.

El FIXa, en cambio, no es inhibido por TFPI y de esa manera puede difundir a otras superficies celulares y así participar en la fase de propagación.

Amplificación

Las pequeñas cantidades de FIIa formadas en la fase de iniciación son capaces de promover la activación de los cofactores FV y FVIII a FVa y FVIIIa. Estos cofactores favorecen la acción del FXa sobre el FII y la del FIXa sobre el FX en los complejos protrombinasa y "tenasa" (intrínseca), respectivamente. Estas reacciones se llevan a cabo en las superficies fosfolípídicas de carga negativa de las plaquetas activadas por la FIIa. Además, el complejo vWF-FVIII se une a las plaquetas a través de la glicoproteína Ib-IX-V, haciendo más eficiente la activación del FVIII por trombina. Ambos complejos, tenasa

y protrombinasa, a pesar de tener distintas especificidades enzima-sustrato, comparten características comunes. Poseen constituyentes estructuralmente homólogos, así como requerimientos y actividades similares. La formación de FXa a través del complejo tenasa intrínseco (FIXa-FVIIIa) es 50 veces más eficiente que la que se lleva a cabo por el complejo FT-FVIIa^(8,9). El FVIIIa interacciona con el FIXa a través del dominio C2, pero en una zona del dominio diferente a las responsables de la unión a fosfolípidos y al vWF⁽¹³⁾.

Propagación

La propagación^(8,9) se lleva a cabo en células que expresen fosfolípidos aniónicos como las superficies de plaquetas activadas. La FIIa generada por el complejo protrombinasa, ensamblado en la superficie plaquetaria activada, es capaz de activar al FXI en presencia de Ca⁺⁺ y protrombina. El FXIa generado contribuye amplificando el proceso que culmina con la formación de grandes cantidades de trombina, conocido como estallido de trombina. Esto lo lleva a cabo a través de la activación adicional del FIX a FIXa, aumentando la velocidad de reacción del complejo tenasa intrínseco. En esta etapa son importantes los receptores de alta afinidad que poseen las plaquetas para los FIX, FX y FXI. La importancia de los factores VIII y IX en las fases de amplificación y propagación está dada por las manifestaciones hemorrágicas severas que tienen los pacientes con deficiencias severas de FVIII y FIX, hemofilia A y B severas, respectivamente. En la generación de FXIa también intervienen las denominadas proteínas de la fase de contacto.

Entre ellas se encuentran el FXII y la precalicreína (PK) que son precursores de serinoproteasas, y los quinínógenos de alto peso molecular (HMWK), que son cofactores no enzimáticos. Es importante remarcar la escasa relevancia que se le ha dado al sistema de contacto en la activación fisiológica de la coagulación, particularmente del FXII. La deficiencia de FXII no se traduce en manifestaciones hemorrágicas, además no se ha publicado aún una superficie sustentable en donde se llevara a cabo la activación del FXI por el FXIIa de manera fisiológica en el organismo. Los complejos circulantes de HMWK con PK y FXI son adsorbidos sobre las superficies cargadas negativamente, constituidas fundamentalmente por proteínas de la matriz extracelular.

lular como el colágeno, los polifosfatos liberados de los gránulos plaquetarios o proteínas mal plegadas. Según modelos animales fisiológicamente habría 3 desencadenantes de la activación de la vía intrínseca: el colágeno, los polifosfatos poliméricos lineales y las redes formadas por DNA extracelular de los neutrófilos (NETs). La PK es activada a calicreína (K) por el FXII que, a pesar de ser un zimógeno, mantiene una pequeña actividad catalítica aún antes de ser activado, es esta K la que actúa sobre el FXII produciendo FXIIa en mayor cantidad (ciclo de activaciones). El FXIIa en presencia de HMWK y de iones Zn^{++} , activa el FXI a FXIa⁽¹³⁻⁵⁾.

Otros participantes en el proceso de formación del coágulo

Más allá de los factores de coagulación y de las células comprometidas en el proceso de formación del coágulo ya descritos, existen otras sustancias y partículas cuyas funciones han sido reconocidas y siguen en estudio⁽¹⁶⁾.

Polifosfatos

El rol de los polifosfatos derivados de plaquetas ha sido propuesto debido a su abundancia en el sitio de la injuria. La activación de factor XII por polifosfatos no se asocia a una formación de trombina más rápida, pero sí incrementa la estabilidad del coágulo y afecta la estructura de la fibrina. Esto podría explicar por qué la deficiencia de FXII se asocia a trombosis y a embolización.

Recientemente se ha demostrado que los polifosfatos pueden actuar como cofactores de la trombina para activar el FV, ser cofactores de la activación del factor XI por trombina y también inhibir la fibrinólisis, por ser cofactor de la activación del TAFI⁽¹⁶⁾.

Trampas de DNA (NETs)

Las NETs se pueden liberar de neutrófilos en respuesta a productos bacterianos y están formadas por DNA, histonas, enzimas de gránulos del neutrófilo y sustancias bactericidas. Estas redes de DNA pegajosas actúan como una superficie en la que los patógenos se unen y son atrapados. La formación del coágulo de fibrina en su superficie por activación de coagulación facilita el reconocimiento, contención y destrucción de los patógenos, como un fenómeno de inmunidad innata. La fibrina formada atrapa microbios facilitando su depuración por las células fagocíticas y estimulan la reacción inflamatoria favoreciendo el reclutamiento de leucocitos a través

de su unión a integrinas. El mecanismo por el que se activa el sistema de coagulación es complejo, pero comienza por acelerar el ciclo de autoactivación del factor XII a XIIa y esto influye en la formación del trombo, dado que acelera la formación de XIa. La activación del FV y FXI por las NETs puede jugar un rol en la fisiología del sistema de coagulación. Además, las histonas solas o en combinación con el DNA activan plaquetas que liberan polifosfatos de sus gránulos (que también inducen la autoactivación del factor XII) y además expresan fosfolípidos aniónicos, como la fosfatidil serina, aumentando la superficie en donde se llevan a cabo las reacciones del sistema de coagulación. Adicionalmente, ejercen funciones inhibiendo la activación del sistema inhibitorio de la proteína C, incrementan la acción de la elastasa del neutrófilo inhibiendo al inhibidor del factor tisular (TFPI) y tiene acciones pro y anti fibrinolíticas, se unen a la fibrina y a los productos de degradación de la misma manteniéndolos en una única red (**Figura 7**). Las NETs pueden jugar un rol fisiológico pero si este mecanismo se desregula, como puede ocurrir en sepsis o neoplasias, contribuye al desencadenamiento de fenómenos patológicos como son la coagulación intravascular diseminada o la trombosis venosa⁽¹⁷⁾.

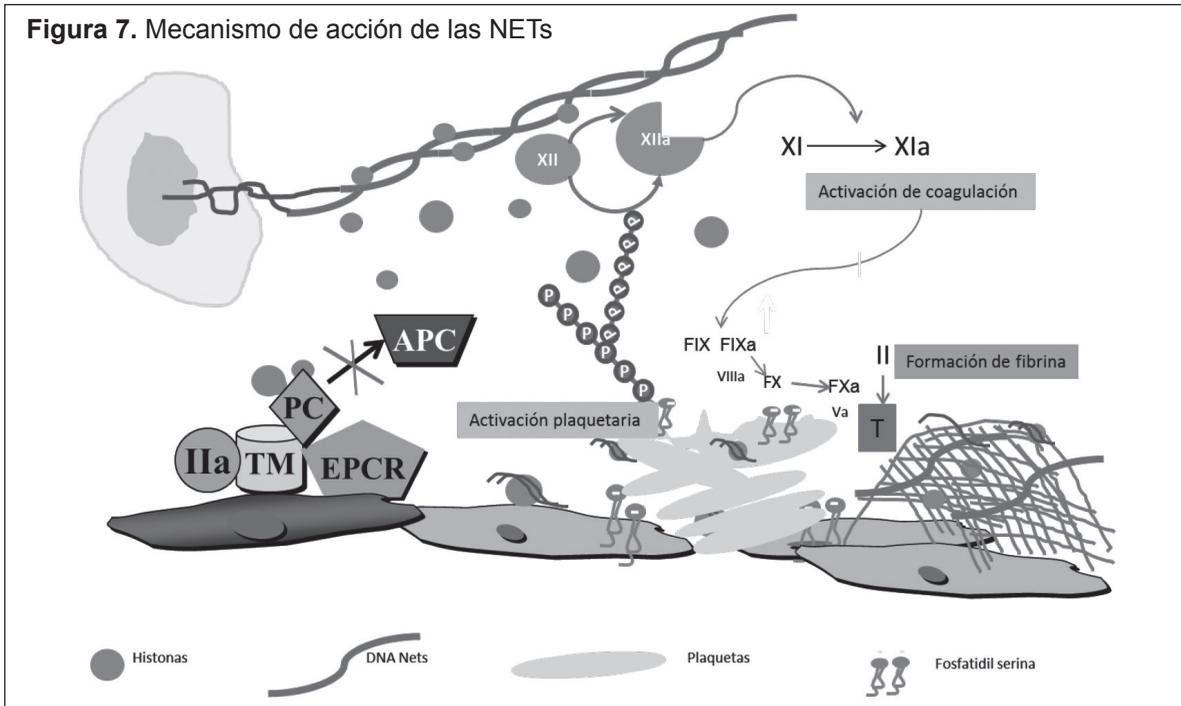
Rol de las micropartículas en el proceso fisiológico de la coagulación

Las micropartículas se forman como vesículas liberadas de varios tipos celulares, plaquetas y leucocitos, que median procesos de señalización intercelulares y regulan parte del proceso hemostático. Esto ocurre sin duda en situaciones patológicas como sepsis, procesos inflamatorios, cáncer y en este caso las micropartículas pueden contribuir al riesgo trombótico. No obstante, también hay evidencias que sugieren que tienen importancia fisiológica.

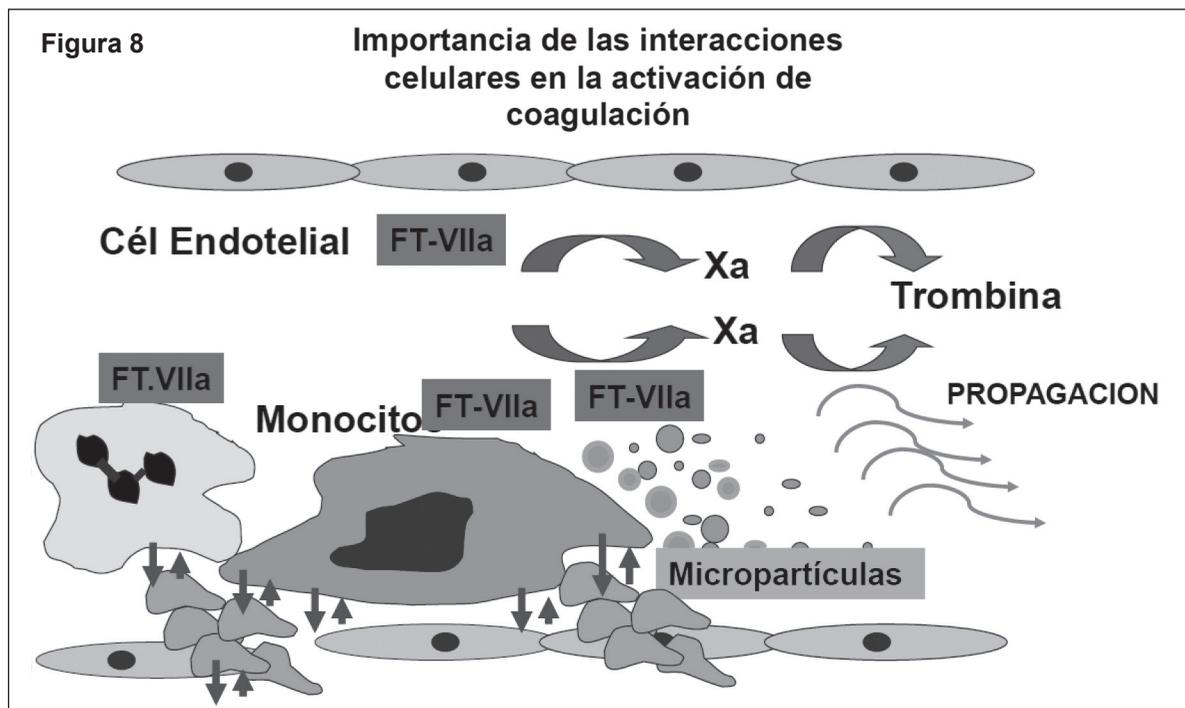
Las micropartículas expresando FT se acumulan en los trombos formados en condiciones de flujo a través de aquellas que expresan además P-selectina uniéndose a plaquetas que expresan P-selectina ligando (PSGL-1), incrementando la formación de fibrina en las zonas ricas en plaquetas. Esto sugiere que este pool de micropartículas ricas en FT pueden aportar FT en las zonas del coágulo donde las células que expresaban FT ya no están accesibles. Esto ha sido discutido porque la concentración de FT asociado en micropartículas (FT generado en la sangre, *blood born TF*) es baja, pero en condiciones

de flujo se suman continuamente micropartículas y pueden acumular en el lugar del trombo mayor cantidad de FT y eso generar un crecimiento del coágulo. Las micropartículas generadas en plaquetas se transforman procoagulantes cuando se asocian a

los neutrófilos activados, y las micropartículas generadas a partir de monocitos expresan su actividad procoagulante cuando se fusionan a plaquetas activadas expresando fosfatidil serina, pero no con las plaquetas en reposo (**Figura 8**)⁽¹⁸⁾.



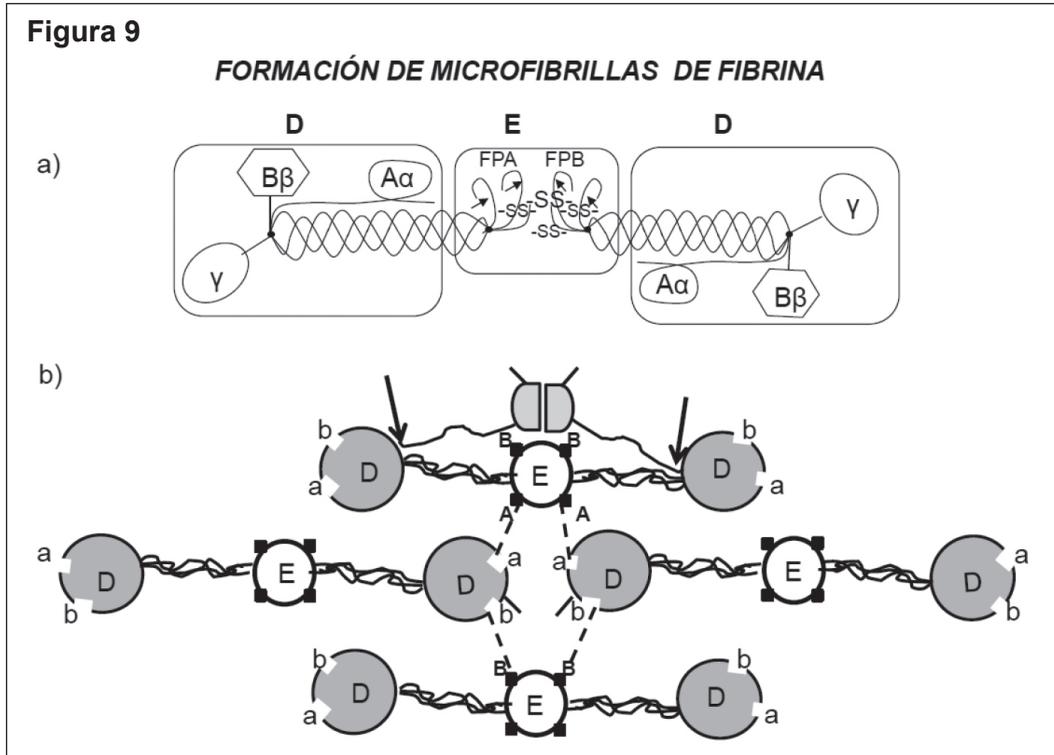
MODIFICADO DE GOULD TJ Y COL.⁽¹⁷⁾



Formación de fibrina

La trombina en alta concentración provoca la transformación del fibrinógeno en fibrina. El fibrinógeno es una glicoproteína de alto peso molecular, dimérica, que contiene tres cadenas polipeptídicas (A α , B β y γ) unidas por puentes disulfuro(19). Considerando

la estructura terciaria del fibrinógeno, se pueden diferenciar tres dominios: la estructura central amino-terminal denominada dominio E y los dos extremos laterales carboxi-terminales denominados dominios D (**Figura 9a**).



A) ADAPTADO DE LAURICELLA AM⁽¹⁹⁾; B) ADAPTADO DE MEDVED L Y COL.⁽²¹⁾

Los fibrinopéptidos A y B (FpA y FpB) tienen carga negativa y son los responsables de la repulsión entre las moléculas de fibrinógeno. La formación de fibrina se produce a través de 3 procesos: proteólisis, polimerización y estabilización. La acción proteolítica de la trombina sobre el fibrinógeno libera primero a los FpA de las cadenas A α lo que induce un cambio conformacional que permite liberar los FpB de las cadenas B β también por la trombina. La molécula de fibrinógeno residual, libre de fibrinopéptidos, se denomina monómero de fibrina. Como consecuencia de la liberación de los fibrinopéptidos disminuye la carga negativa del dominio central E y, por lo tanto, las fuerzas de repulsión disminuyen, permitiendo la polimerización en etapas de los monómeros por uniones débiles de tipo puente de hidrógeno^(20,21) (**Figura 9b**). Inicialmente los monómeros interactúan a través de uniones E-D y luego a través de uniones D-D produciendo una estructura en red denominada fibrina polimerizada soluble.

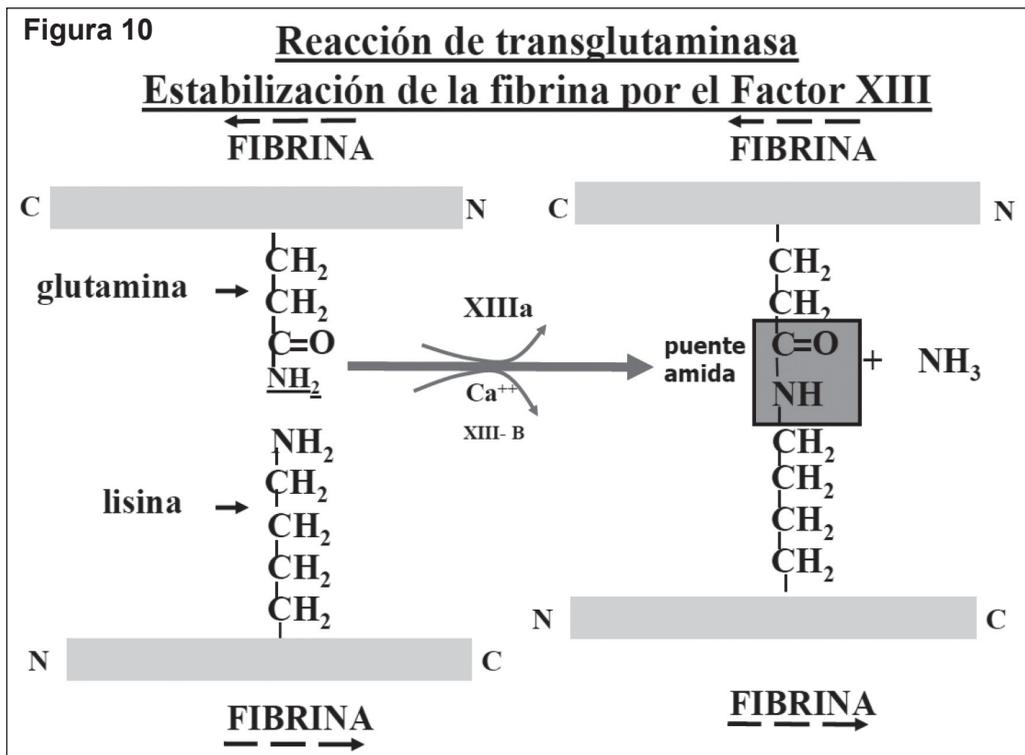
La fibrina soluble es posteriormente estabilizada por acción del FXIIIa.

El factor XIII es un tetrámero formado por dos subunidades A, potencialmente catalíticas, y dos subunidades transportadoras (inhibitorias) B, que habitualmente están circulando en exceso en el plasma. Ambas subunidades están codificadas por diferentes genes. El FXIIIa se sintetiza en los megacariocitos y es empaquetado junto con su RNA mensajero en las plaquetas circulantes. Además, se sintetiza en monocitos y en sus precursores blásticos. El FXIIIB es sintetizado en el hígado y liberado por el hepatocito.

El tetrámero A₂B₂ es transformado en enzima activa por acción de la trombina sobre la porción amino-terminal del FXIII A, clivando y liberando un péptido de activación. Luego, en presencia de Ca⁺⁺, se produce la disociación de los dímeros A y B del FXIII. El dímero A liberado contiene el sitio activo FXIIIa; es una cisteinoproteasa (transamidasa) que

establece (de manera calcio dependiente) puentes covalentes entre los grupos amida de los residuos glutamina y los grupos amino de los residuos lisina de dos monómeros de fibrina diferentes, estabilizando el polímero de fibrina, provocando reacciones entre cadenas alfa-alfa, alfa-gamma o gamma-gamma (**Figura 10**) de los dominios D (D-D). Los sustratos fisiológicos primarios del FXIIIa son la fibrina y la alfa₂-antiplasmina (inhibidor de plasmina), ya que además de entrecruzar la fibrina dándole más resistencia al coágulo, la entrecruza con la alfa₂-antiplasmina lo que aumenta la resistencia

del coágulo a la degradación fibrinolítica. Adicionalmente, se ha demostrado que entrecruza TAFI y alfa₂-macroglobulina a la fibrina como otros componentes de sistema fibrinolítico. También puede entrecruzar la fibrina con otras proteínas plasmáticas, proteínas adhesivas y de la matriz extracelular, proporcionándole un rol a esta enzima en mecanismos de inmunidad y reparación de tejidos o cicatrización. No se ha descrito inhibidor específico para el FXIIIa, y se cree que su mecanismo de inhibición es por degradación por enzimas proteolíticas como la elastasa leucocitaria y algunas metaloproteinasas⁽²²⁾.



Bibliografía

1. Mann K. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 165-74.
2. Khan AM, James MNG. Molecular mechanisms for the conversion of zymogens to active proteolytic enzymes. *Prot Sci.* 1998; 7: 815-836.
3. Sadler JE. Medicine: K is for koagulation. *Nature.* 2004; 427: 493-4.
4. Zögg T, Brandstetter H. Activation mechanisms of coagulation factor IX. *Biol Chem* 2009; 390: 391-400.
5. Mann KG, Nesheim ME, Church WR, Haley P, Krishnaswamy S. Surface-Dependent Reactions of the Vitamin K-Dependent Enzyme Complexes. *Blood.* 1990; 76: 1-16.
6. Camire RM, Bos MHA. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(12): 1951-1961. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03622.x.
7. Bin Zhang. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *Br J Haematol.* 2009; 145: 15-23.

8. Hoffman M, Monroe D. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 958-65.
9. Hoffman M, Monroe DM: Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21:1-11.
10. Furie B, Firie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
11. Jasuja R, Furie B, Firie BC. Endothelium-derived but not platelet-derived protein disulfide isomerase is required for thrombus formation in vivo. *Blood.* 2010; 116: 4665-4674.
12. Jesty J, Beltrami E. Positive Feedbacks of Coagulation. Their Role in Threshold Regulation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2463-2469.
13. Soeda T, Nogami K; Ogiwara K; Shima M. Interactions between residues 2228-2240 within factor VIIIa C2 domain and factor IXa Gla domain contribute to propagation of clot formation. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 893-900.
14. Ponczek MB, Gailani D, Doolittle RF. Evolution of the contact phase of vertebrate blood coagulation. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1876-83.
15. Mutch NJ. Emerging roles for factor XII in vivo. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1355-8.
16. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2014; 111: 570-574.
17. Gould TJ, Lysov Z, Liaw PC. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (Suppl. 1): S82-S91.
18. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013; 93: 327-358.
19. Lauricella AM. Variabilidad de las redes de fibrina. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2007; 41 (1): 7-19.
20. Mosesson MW. Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Sem Thromb Haemost.* 1998; 24: 169-74.
21. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003; 89: 409-19.
22. Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 234-44.