

Hemostasia

Conjunto de mecanismos que mantienen la sangre dentro de los vasos, reparando rápidamente cualquier ruptura vascular, sin afectar la fluidez.

Todo proceso de hemostasis tiene su origen en alteración o rotura del endotelio.

Fases

- Vascular
- Celular o plaquetaria
- Plasmática o de coagulación.



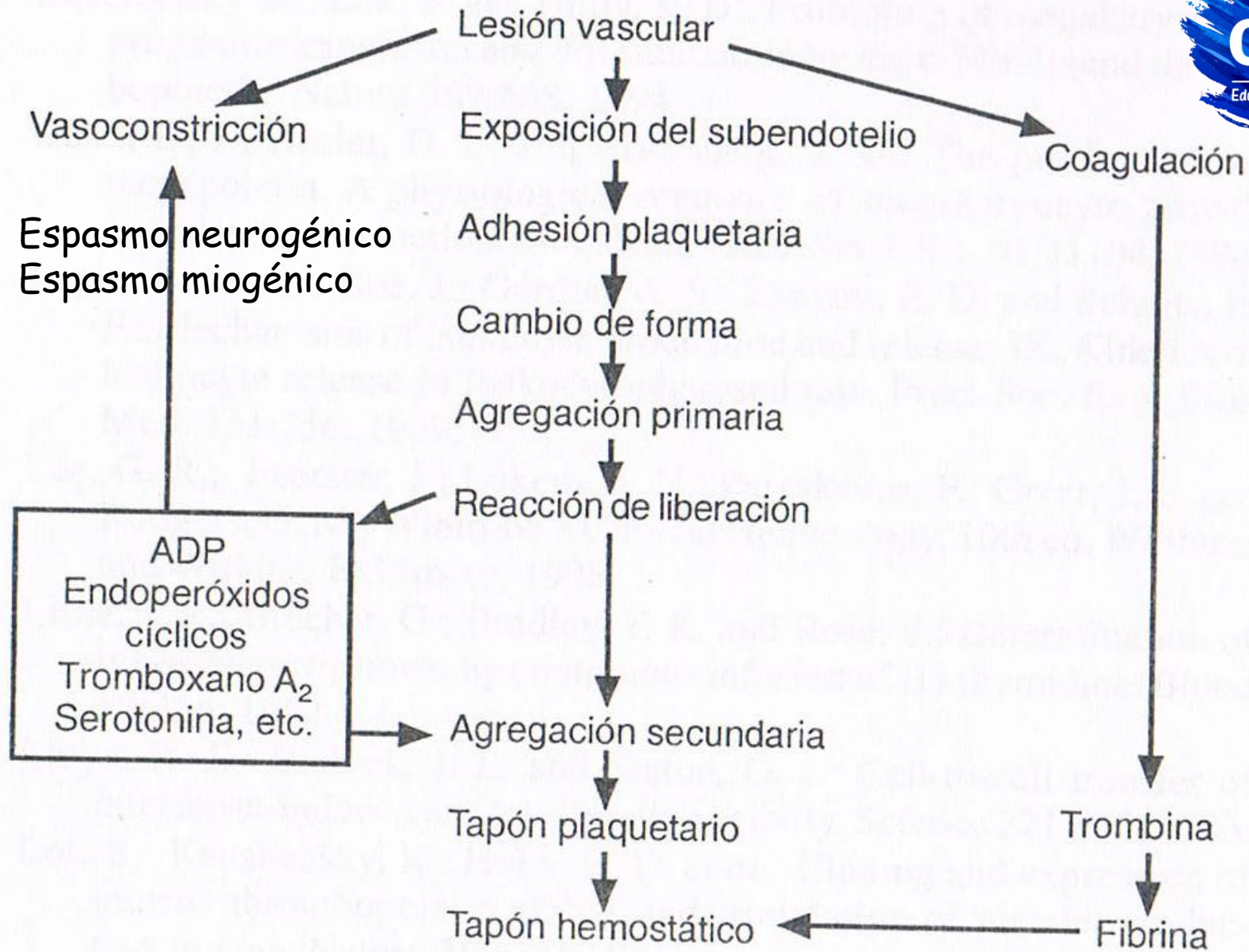


Fig. 9-1. Representación esquemática del proceso de formación del tapón hemostático.

CUADRO I

Fases de la hemostasia y elementos que la integran

Hemostasia primaria

Endotelio

Plaquetas

Proteínas

- factor de von Willebrand (FvW)
- Fibronectina
- Osteonectina
- Trombospondina

Hemostasia secundaria

Endotelio

Plaquetas

Proteínas

- FvW; FVIII
 - factores de la coagulación: I, II, V, VII, IX, X, XI, XII
 - Monocitos
-

Hemostasia primaria

Taponamiento instantáneo. Formación de tapón plaquetario primario frente al daño vascular. Las plaquetas se unen al subendotelio expuesto.

El daño endotelial provoca vasoconstricción, adhesión y agregación plaquetaria sin fibrina pero sí con unión del fibrinógeno a su receptor plaquetario IIb-IIIa

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

FI	Factor I; fibrinógeno
FII	Factor II; protrombina
FV	Factor V; proacelerina
FVII	Factor VII; proconvertina
FVIII	Factor VIII; factor antihemofílico A
FIX	Factor IX; factor Christmas
FX	Factor X; factor Stuart-Prower
FXI	Factor XI; antecedente tromboplastínico del plasma
FXII	Factor XII; factor Hageman
FXIII	Factor XIII; factor estabilizador de la fibrina
FP3, FP4	Factores plaquetarios (FP4: factor antiheparínico)
FvW	Factor von Willebrand
HMWK	Cininógeno de alto peso molecular
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PTT	Tiempo parcial de tromboplastina
PTTK	Tiempo parcial de tromboplastina activada por caolín
TF	Factor tisular
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
u-PA	Urocinasa

FASES de HEMOSTASIA PRIMARIA

1) **Adhesión** plaquetaria al subendotelio expuesto por el daño vascular. Participación de complejo glicoproteico GPIb/IX/V, el FvW (FvW/FVIII), colágeno y receptor GPIaIIa.

2) **Agregación plaquetaria primaria** el fibrinógeno actúa como puente entre GPIIbIIIa y las plaquetas adyacentes. Complejo glicoproteico GPIIbIIIa.

Estimulada por el contenido liberado de los gránulos (ADP, serotonina, FvW), por componentes subendoteliales (**colágeno**) o del entorno periplaquetario, **trombina** o la adrenalina.

3) **Liberación** de compuestos intraplaquetarios. Liberación del contenido de los gránulos a través del TXA₂ que activa la bomba de Calcio y al sistema contráctil para la expulsión del contenido de los gránulos.

Los gránulos se colocan en el centro (contracción del sistema actina-miosina) con comunicaciones entre los gránulos y el sistema canalicular abierto, las plaquetas pasan de ser discoides a esféricas con proyecciones.

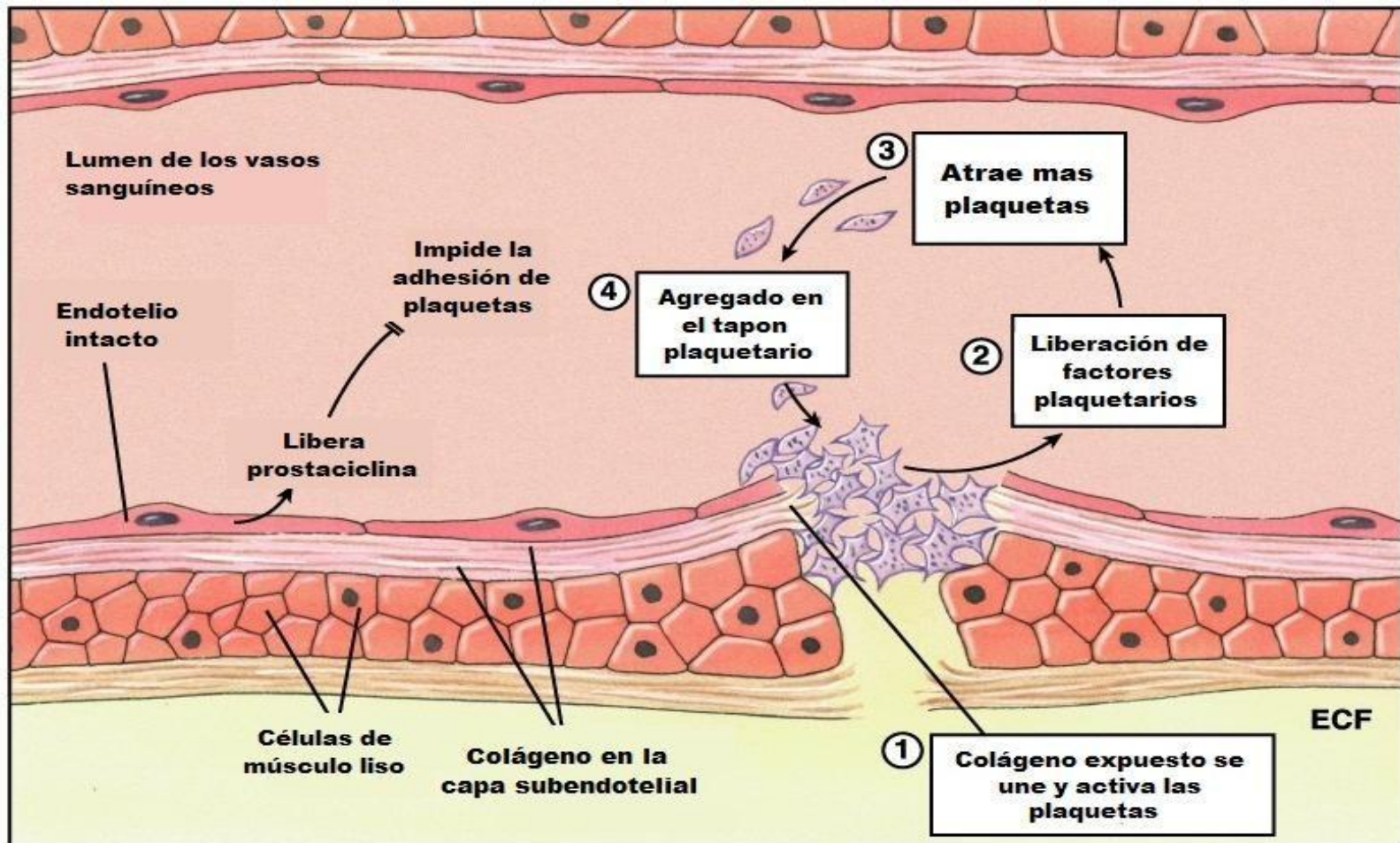
FASES de HEMOSTASIA PRIMARIA



4) **Agregación secundaria** de nuevas plaquetas al tapón hemostático

5) **Consolidación** y retracción del coágulo

6) **Formación del tapón hemostático** definitivo con la formación del polímero de la fibrina (no necesariamente) y la detención de la hemorragia.



PLAQUETAS

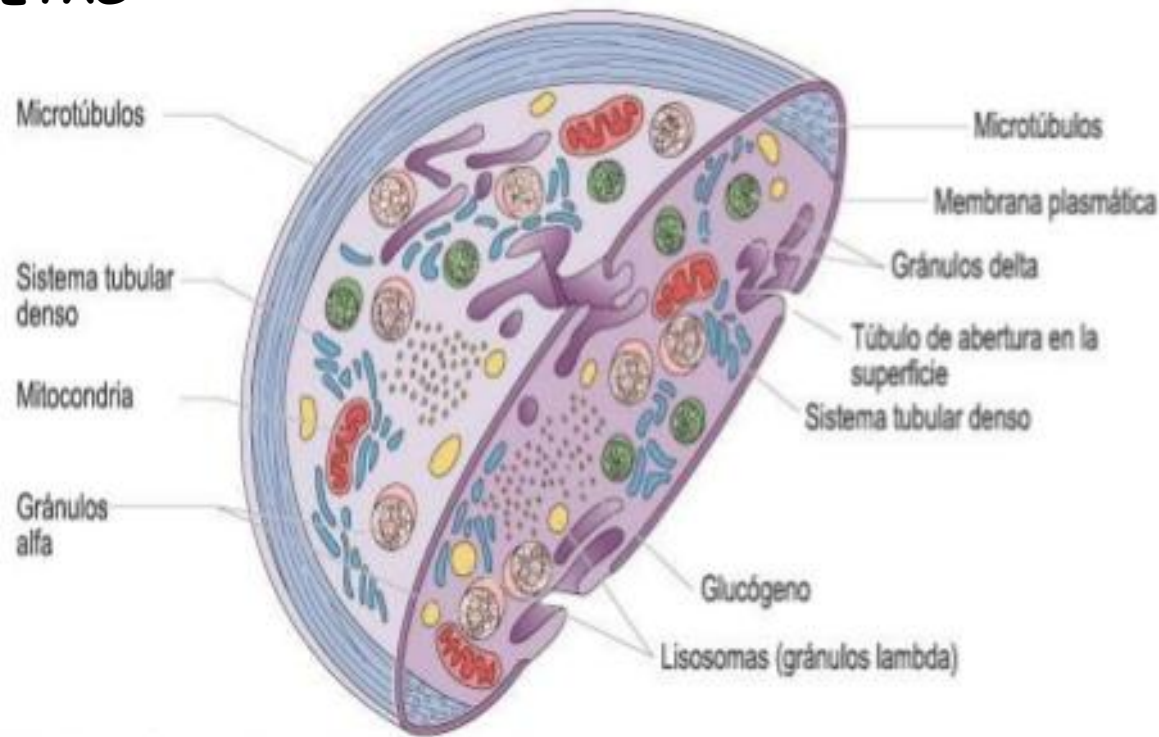


Fig. 10-10. Esquema de la ultraestructura de una plaqueta.

Copyright © 2002 by W.B. Saunders Company. All rights reserved.

- Se producen por desfragmentación de los megacariocitos.
- Poseen sistema tubular denso que almacena Ca^{2+} .
- Vida media 1-10d.
- Su membrana plasmática produce FP3 (protrombina \rightarrow trombina).

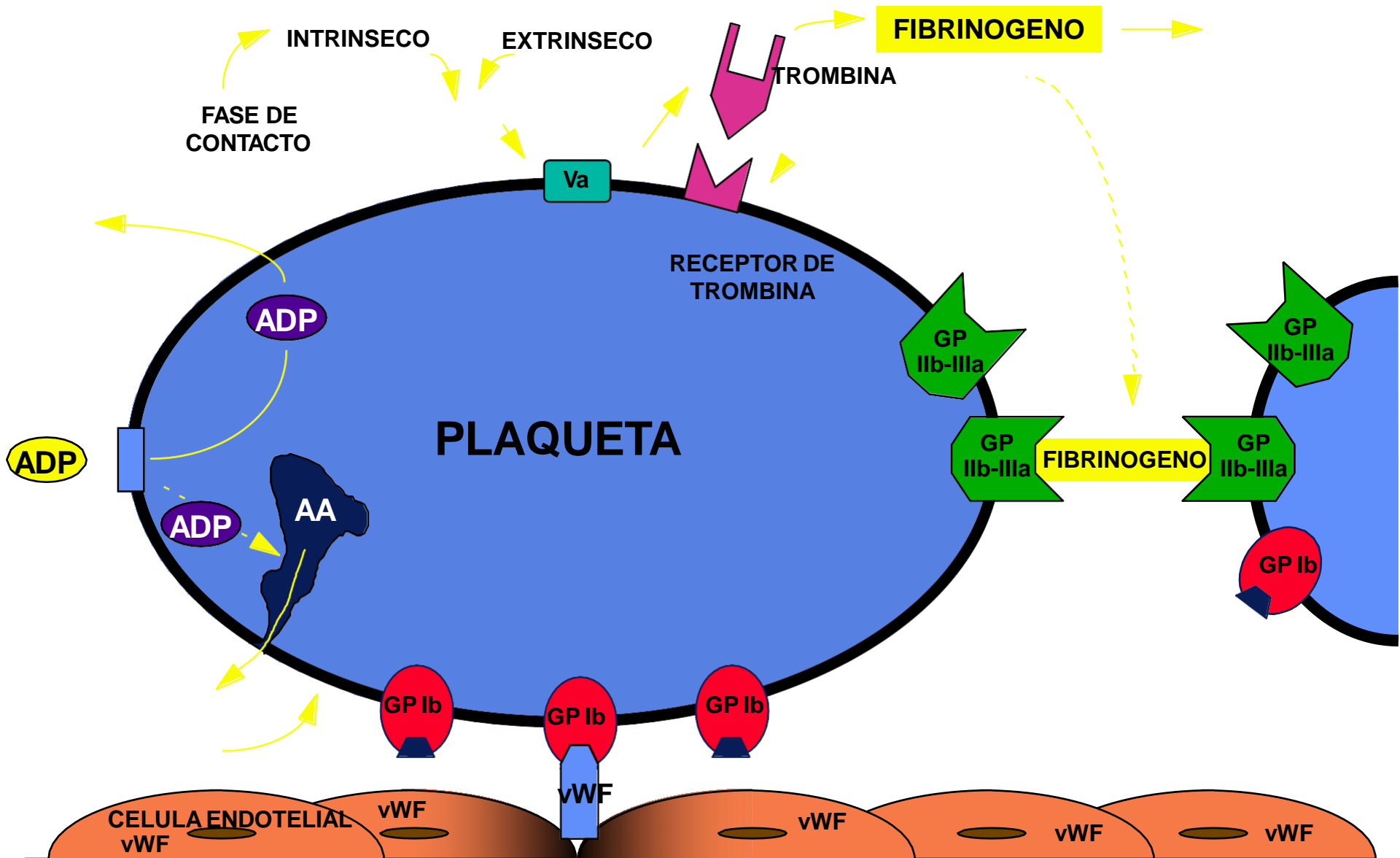
Tabla 9-1. Sustancias liberadas por las plaquetas durante la reacción de liberación

<i>Gránulos densos</i>	Ca ²⁺ ADP, ATP Serotonina
<i>Gránulos alfa</i>	Fibrinógeno Factor antiheparínico (FP4) Factor de crecimiento (PDGF) Factor de permeabilidad vascular Factor von Willebrand Factor XIIIa ₂ α ₂ -Antiplasmina
<i>Prostaglandinas</i>	Tromboxano A ₂ Endoperóxidos cíclicos Prostaglandina E ₂

Tabla 9-2. Significación biológica de los productos de activación y secreción plaquetaria

<i>Actividad proagregante</i>	ADP Adrenalina Endoperóxidos cíclicos Tromboxano A ₂ Serotonina
<i>Actividad procoagulante</i>	FP3, FP4
<i>Actividad vasoconstrictora</i>	Serotonina Tromboxano A ₂

RECEPTORES DE MEMBRANA DE LAS PLAQUETAS



ACTIVACIÓN PLAQUETARIA



Inductores:

- Factor de activación plaquetaria
- Trombina
- Colágeno
- Tromboxano (TXA₂)
- ADP
- Epinefrina
- Vasopresina
- Serotonina

Transmisión-Transducción de la señal

- Receptores acoplados a proteínas *G*
- Fofolipasas *A*₂ (PLA₂)
- Proteína kinasa *C* (PLC)
- Kinasa liviana de miosina (MLCK)
- Adenilato y guanilato ciclasas

Cambio de forma, agregación, liberación de gránulos.

Hemostasia secundaria o Coagulación

Formación del tapón hemostático secundario, al desencadenarse la cascada de la coagulación formándose una malla de fibrina y completando el tapón hemostático.

Proteínas de la coagulación:

Zimógenos o proenzimas: precursores inactivos de los factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreína.

Cofactores: factores V, VIII y quininógeno de APM, que aceleran la activación de las proenzimas, y el factor XIII estabilizante de la fibrina.

El fibrinógeno soluble del plasma es convertido en fibrina por acción de la trombina.

Factores de la coagulación

1. Factores que se modifican durante la coagulación (I, V, VIII, XIII)

- Su actividad desaparece durante el proceso
- Coprecipitan con fibrinógeno
- La trombina interactúa con ellos
- Aumentan durante la inflamación y embarazo

2. Grupo de la protrombina (II, VII, IX, X)

- Son vitamina K dependientes
- La trombina no modifica su actividad
- Son estables en plasma conservado

3. Grupo contacto (XI, XII)

- Estables
- No se consumen



Factores de la coagulación



Factor	Nombre	Forma activa	Características
I	Fibrinógeno	Fibrina	Síntesis hepática. Sensible a la Trombina
II	Protrombina	Trombina	Síntesis hepática. Vitamino K dependiente
III	Tromboplastina (Factor tisular)	Cofactor	
IV	Calcio		
V	Proacelerina	Cofactor	Síntesis hepática. Sensible a la Trombina
VII	Proconvertina	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamino K dependiente
VIII/VIII:C	Factor antihemofílico/ Factor von Willebrand	Cofactor	Sensible a la Trombina
IX	Factor Christmas	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamino K dependiente
X	Factor Stuart	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamino K dependiente
XI		Serinproteasa	Factor de contacto
XII	Factor Hageman	Serinproteasa	Factor de contacto
XIII	Estabilizador de la Fibrina	Transglutaminasa	Sensible a la Trombina
Precalicroína	Factor Fletcher	Serinproteasa	Factor de contacto
Proteína C		Antifibrinolítico	Vitamino K dependiente
Proteína S	Cofactor de Prot C	Antifibrinolítico	Vitamino K dependiente

CASCADA DE LA COAGULACIÓN



Modelo clásico

Vía extrínseca

El **Factor tisular III** se sintetiza en endotelio, membrana de GR, plaquetas y leucocitos. Es el **receptor del VII**.
Activa al **Factor X**.

Vía intrínseca

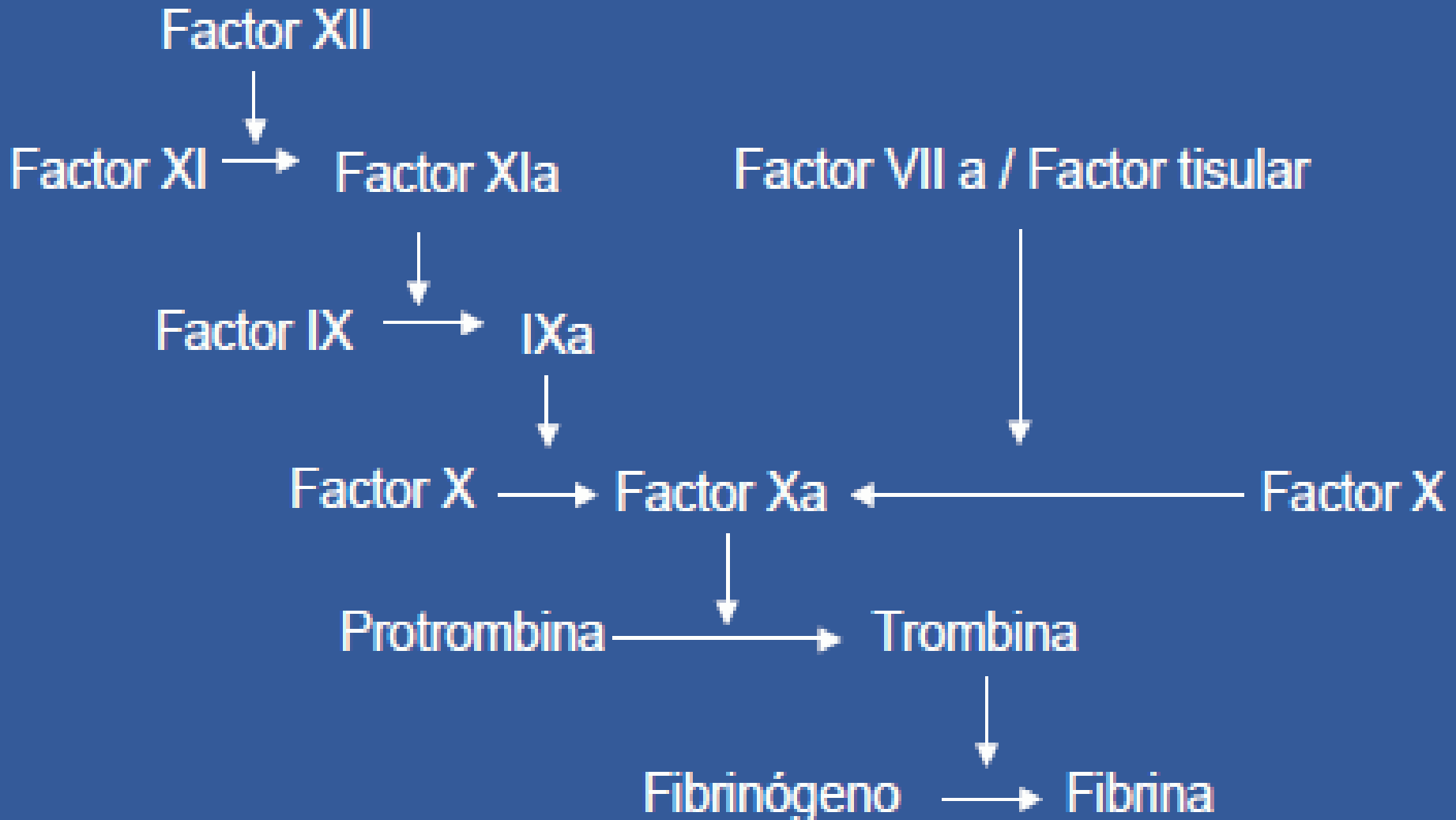
El responsable de la coagulación es el **factor VII**

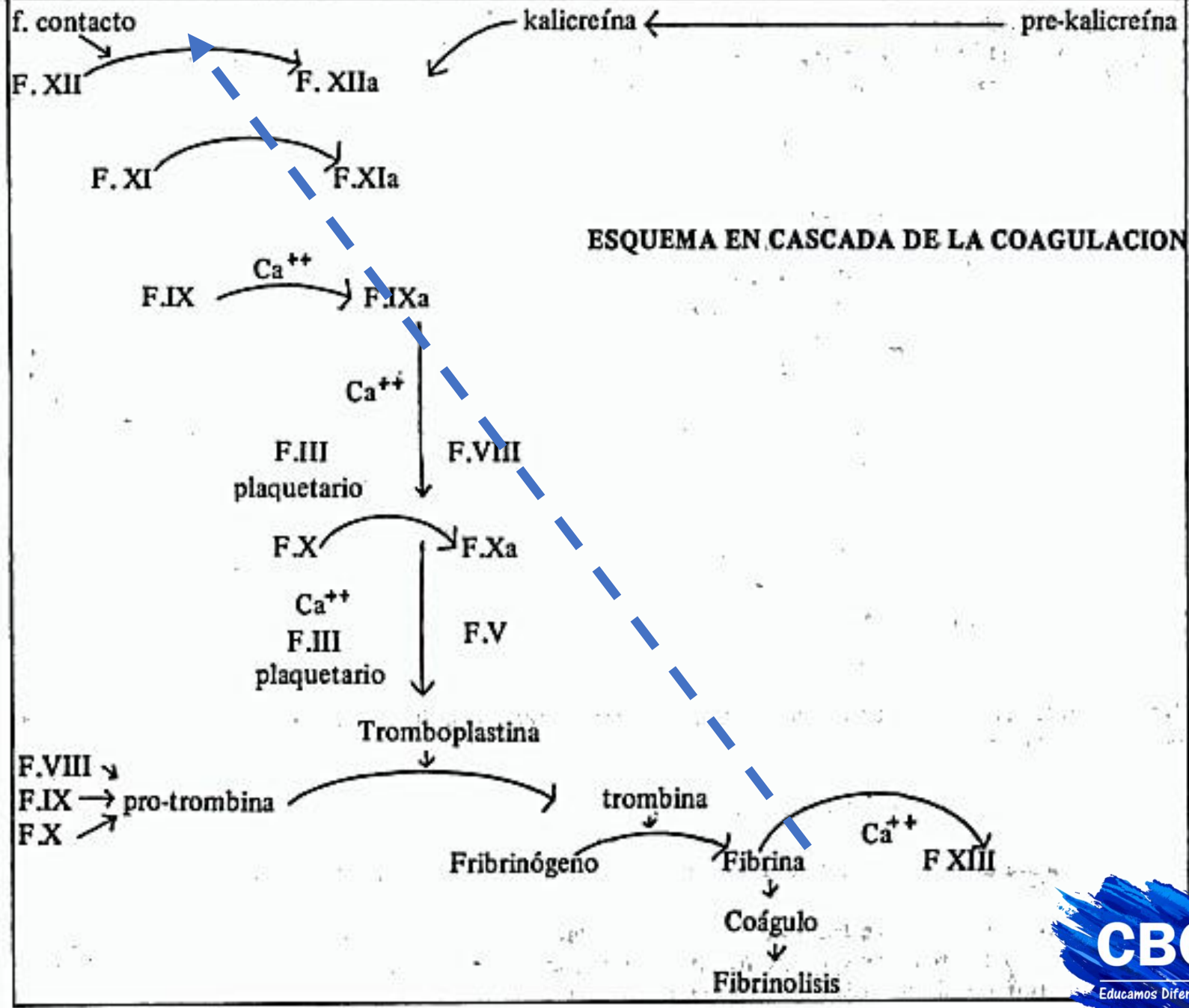
Vía final común

A partir del **FX**

VIA INTRÍNSECA

VIA EXTRÍNSECA





Formación de fibrina

1. Proteólisis

El fibrinógeno (Factor I), consiste en 3 pares de polipéptidos $([A\alpha][B\beta][\gamma])_2$. La trombina actúa sobre las regiones amino terminales de las cadenas A α y B β , formando dos fibrinopéptidos A y B. La γ no participa.

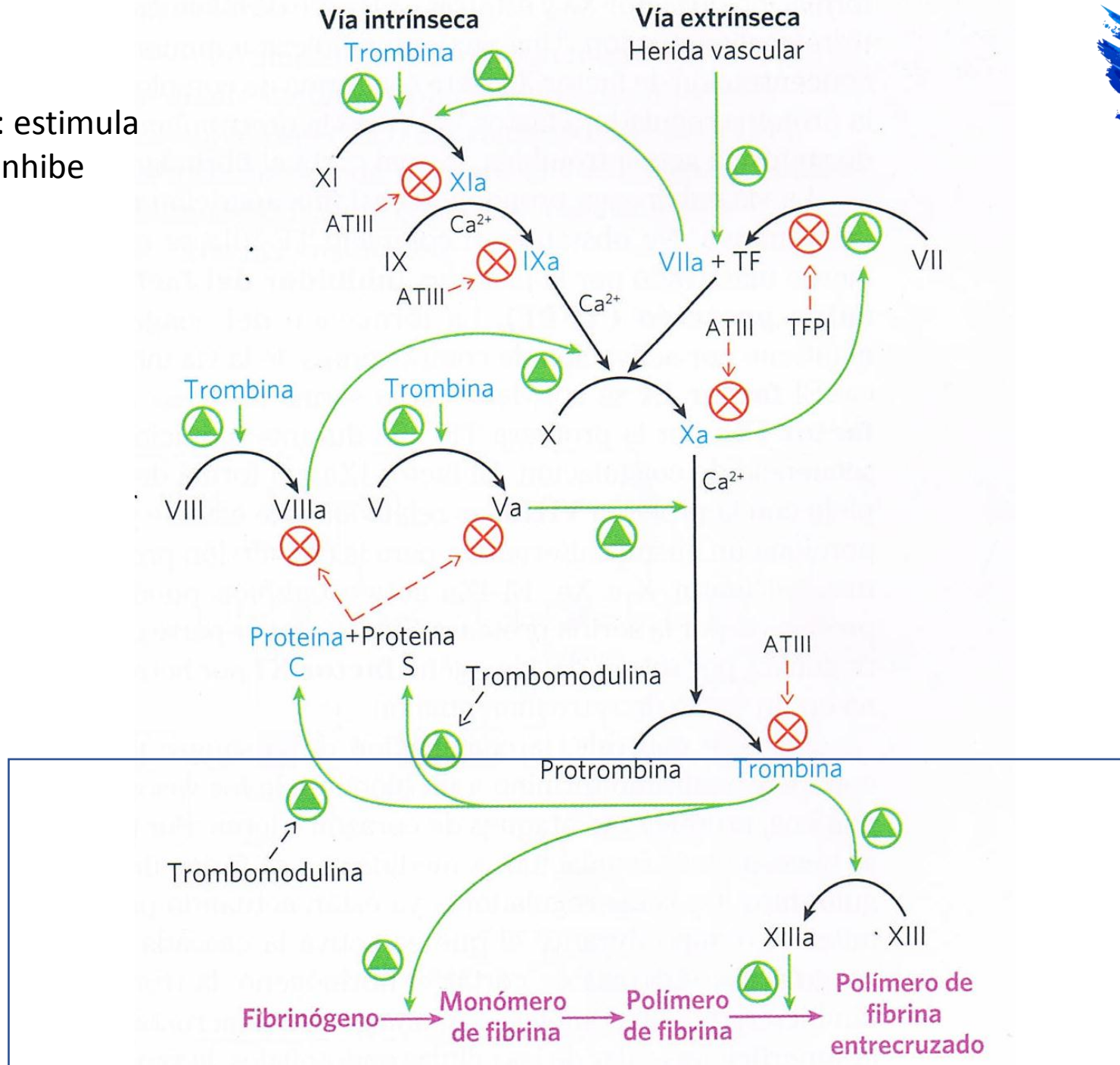
2. Polimerización

Agregación de monómeros de fibrina para dar fibrina S, soluble en urea, que da lugar a la formación de plasmina.

3. Estabilización

Formación de uniones covalentes entre fibrinas, por acción del Factor XIIIa, el cual es activado por la trombina.

Verde: estimula
Rojo: inhibe



Formación de trombina



Se genera por activación de la protrombina (Factor II), mediada por el Factor Xa.

La protrombina se sintetiza en el hígado de manera K dependiente.

El Factor Xa es activado por proacelerina (Factor V), Fosfolípidos y Ca.

Protrombina, FV y FX, forman un complejo.

La activación de la protrombina libera factor F1+2

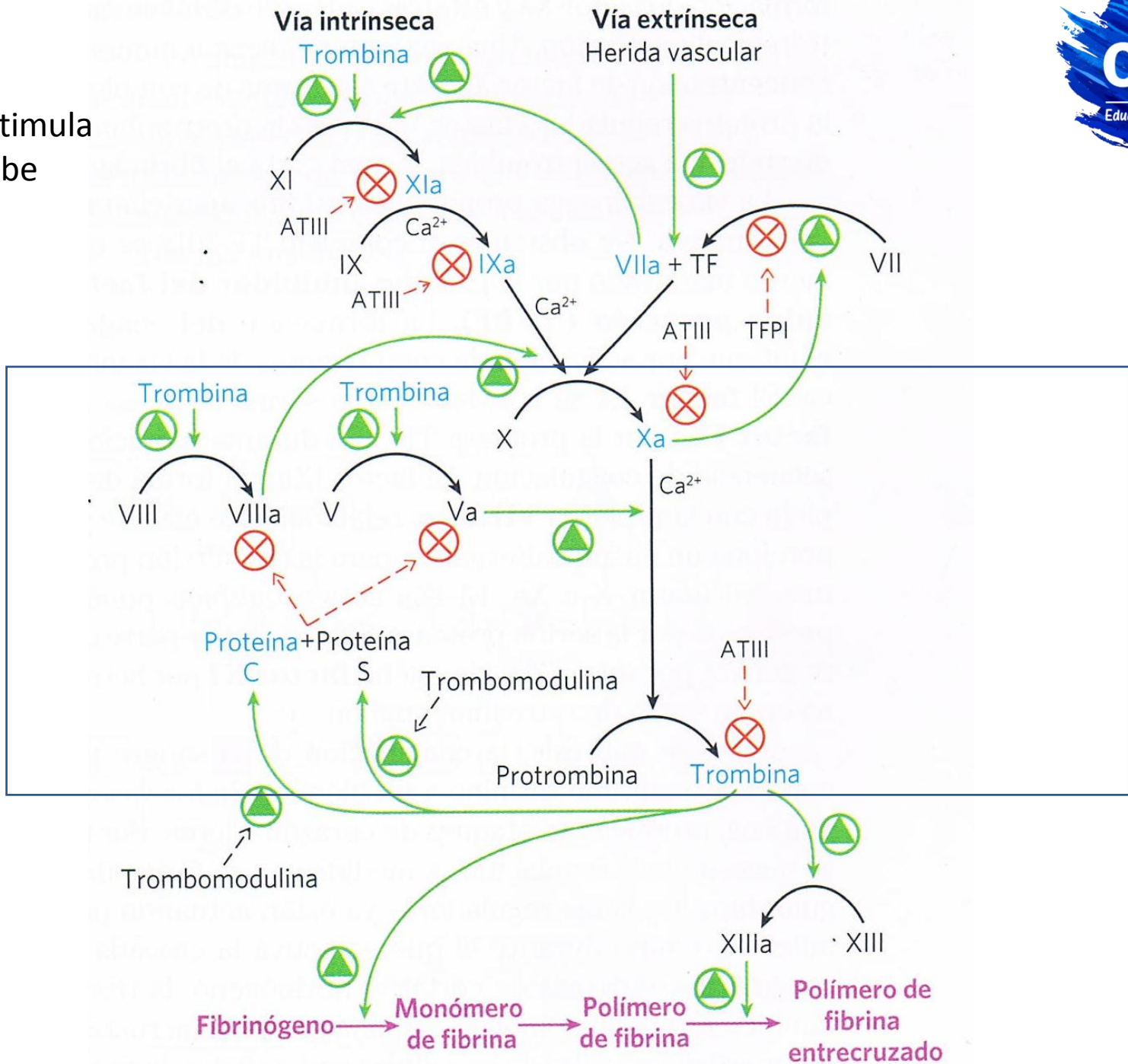
Control de la formación de trombina

1. Interacción de la trombina con el FV
2. Separación del ácido γ -carboxiglutámico de la protrombina

La trombina:

- cataliza la formación de fibrina, activa a la enzima responsable de su entrecruzamiento,
- limita el proceso de coagulación y estabilización del coágulo

Verde: estimula
Rojo: inhibe



Formación del Factor Xa

Deriva del factor X. Es una glicoproteína vitamina k dependiente.
Puede activarse por la vía intrínseca y por la vía extrínseca

Vía extrínseca: cuando ha sido activado por FVIIa, activado a su vez por el factor tisular (FIII).

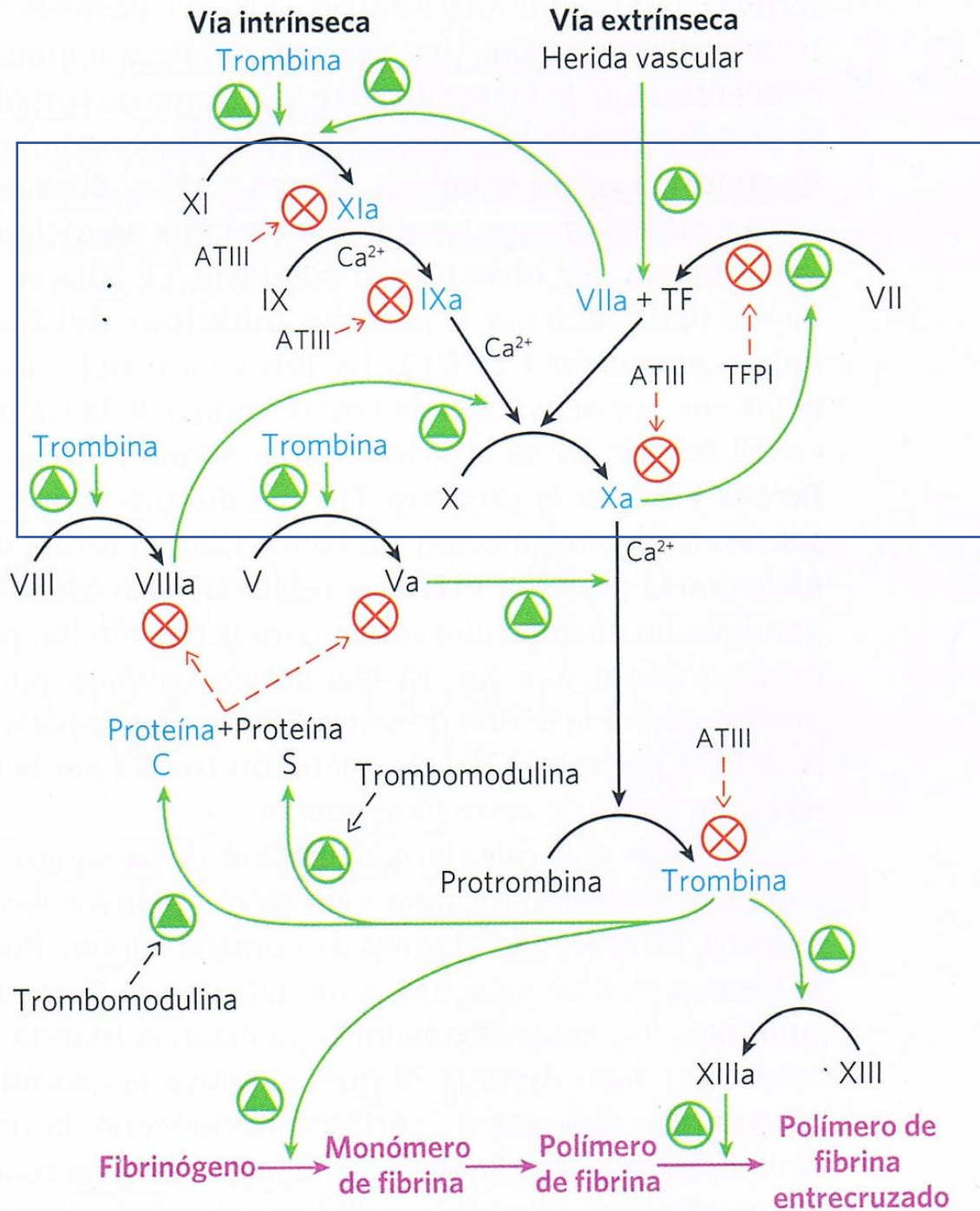
El Factor VII se une al factor tisular a través de residuos de γ -carboxiglutámico y Ca. El complejo FVII-TF-Ca es el responsable de la activación del FX.

Vía intrínseca: se inicia cuando la sangre toma contacto con componentes diferentes del endotelio y células sanguíneas.

Se requiere la participación de:

- Factor XII (Hageman)
- Precalicroína plasmática (Fletcher)
- Cininógeno de alto peso molecular (HMWK, Fitzgerald, Flaugeat, Williams)
- Factores XI, IX, VIII

Verde: estimula
Rojo: inhibe



Formación del Factor IXa

Deriva de la activación del factor IX dependientes de vitamina K.

La activación tiene dos etapas:

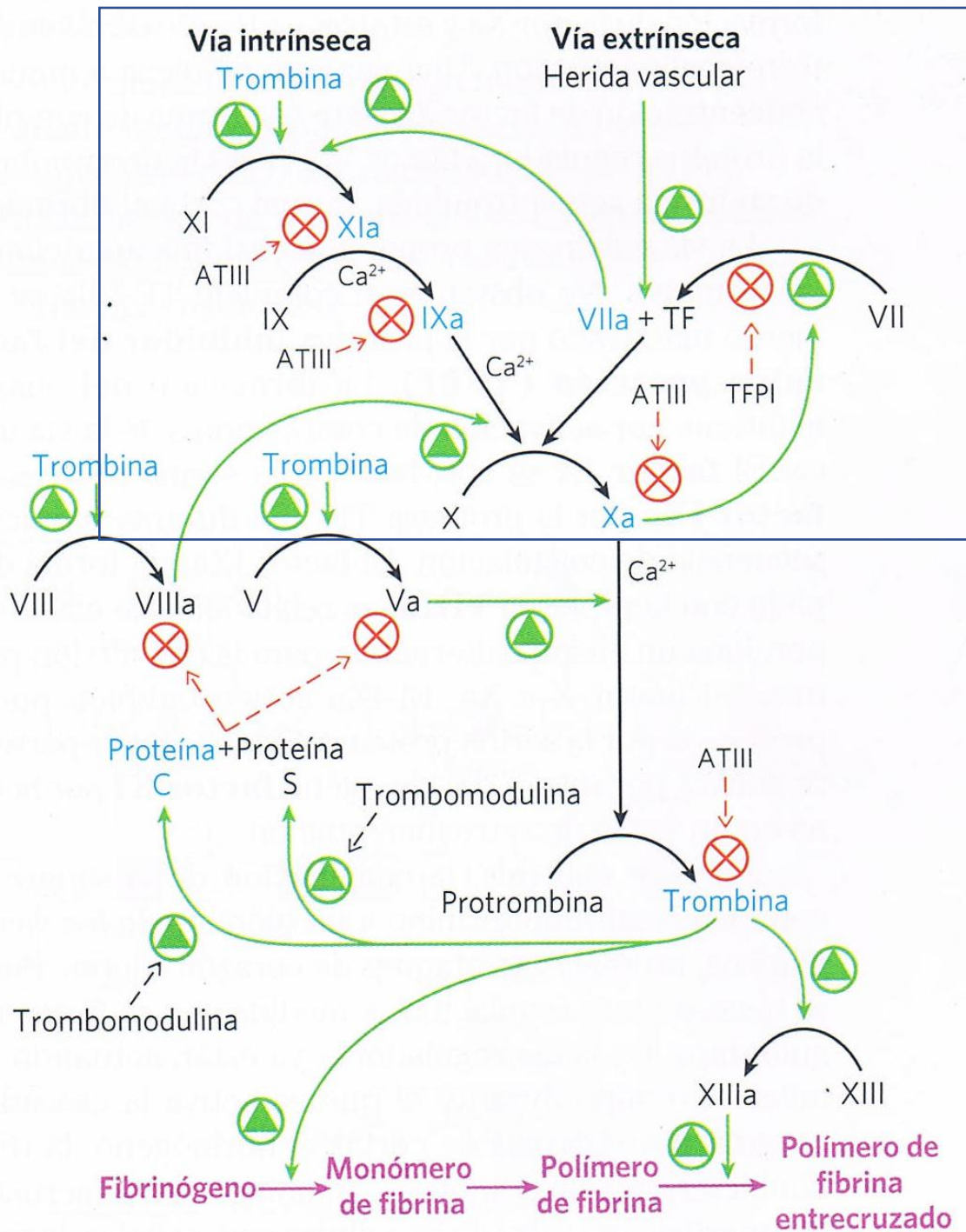
1. Formación del factor α -IX
2. Formación del Factor β IXa

El Factor IXa convierte al Factor X en FXa en presencia de FVIII, PL y Ca.

Los PL son aportados por las plaquetas activadas (FP3), donde el FVIII actúa como cofactor.

El factor von Willebrand, forma de agregados de muy alto peso molecular, lo cual le permite aglutinar plaquetas.

Verde: estimula
Rojo: inhibe



Formación del Factor V



Fase inicial o de contacto.

Están involucradas cuatro proteínas plasmáticas:

1. FXII
2. Calicreína
3. Cininógeno
4. FXI. Activado por FXII y XI, precalicreína y Cininógeno sobre cargas negativas

Características:

- No se requiere Ca
- El FXII y el HMWK presentan lugares de unión para **cargas negativas**
- Involucrada en la fibrinólisis y activación del complemento

Proteínas de la coagulación

Zimógenos:

precursores inactivos de los factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreína.

Cofactores:

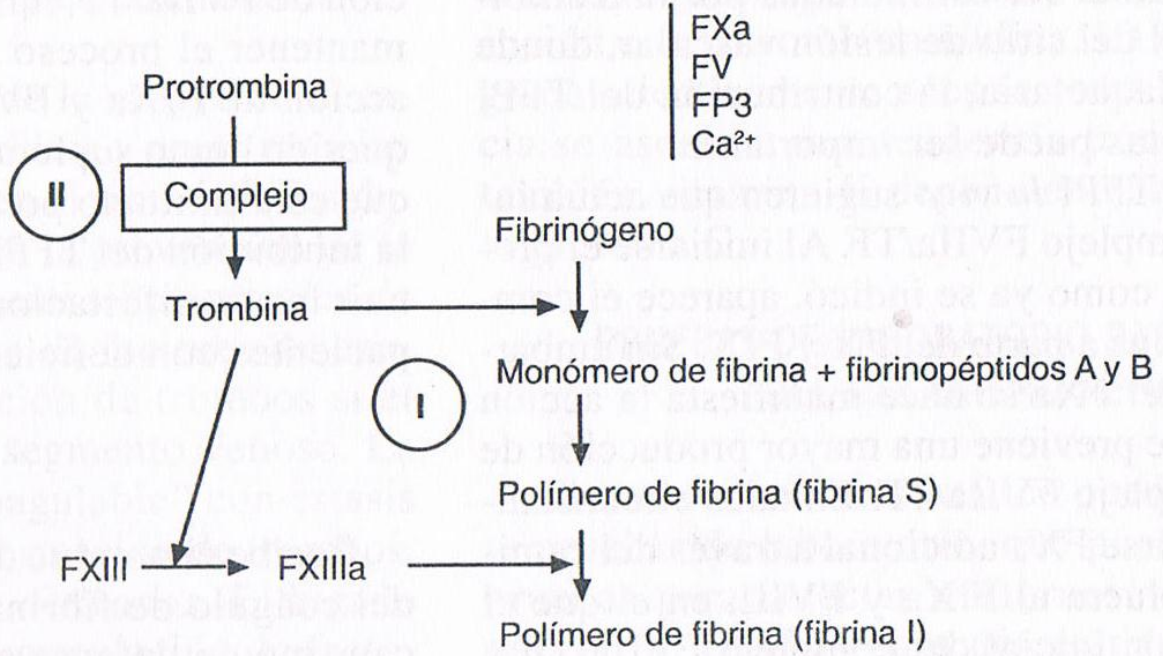
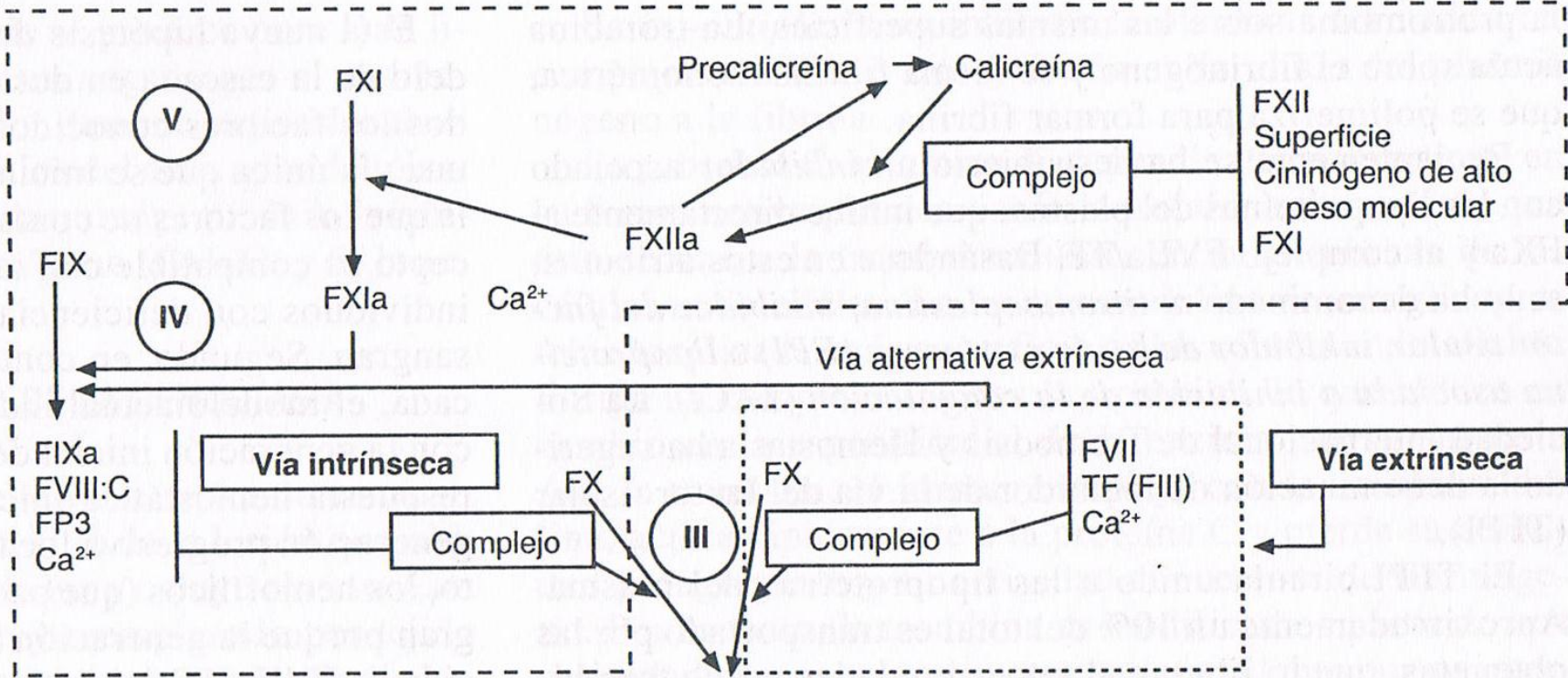
aceleran la activación de las proenzimas, y el factor XIII estabilizante de la fibrina.

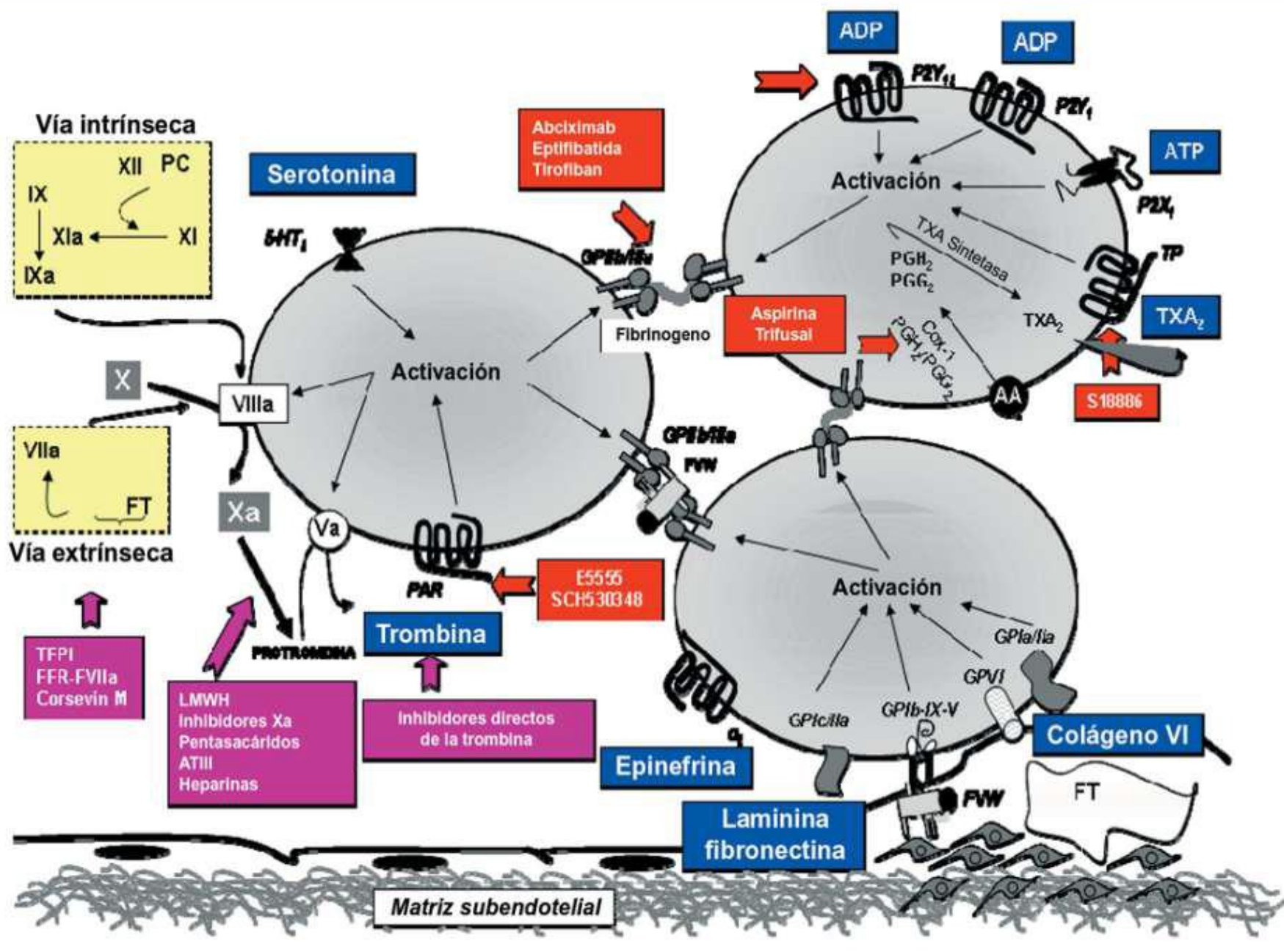
Fibrinógeno:

es el sustrato a partir del cual se produce el coágulo (forma la fibrina).

Factor 13 (transglutaminasa):

forma enlaces covalentes cruzados entre la fibrina que estabiliza el coágulo





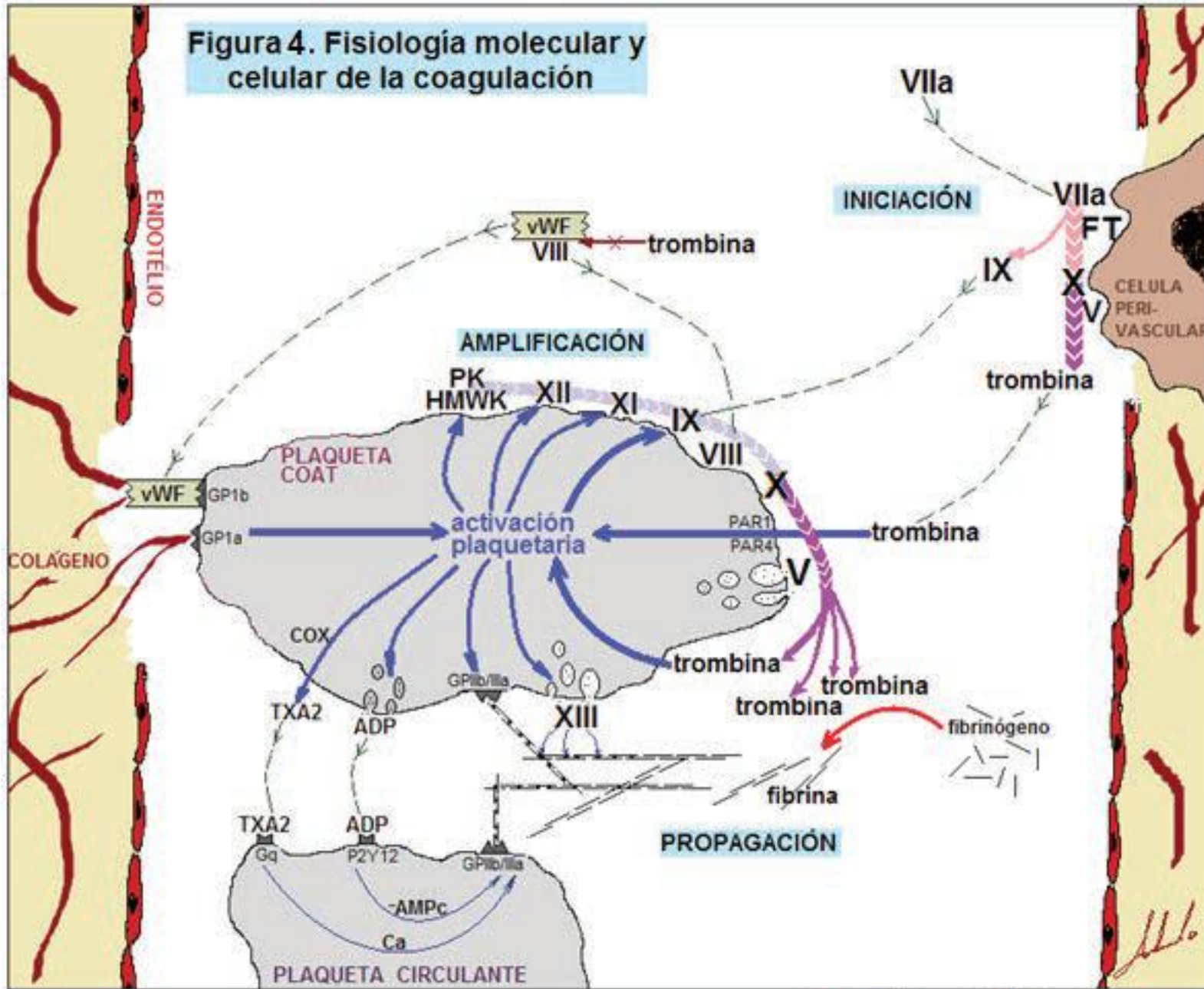
Modelo moderno

No se consideran dos vías redundantes de activación de la vía común, sino parte de un mismo proceso lineal escalonado.

- Fase de iniciación: secuencia extrínseca
- Fase de amplificación: generación de trombina
- Fase de propagación: fibrinogénesis y agregación plaquetaria



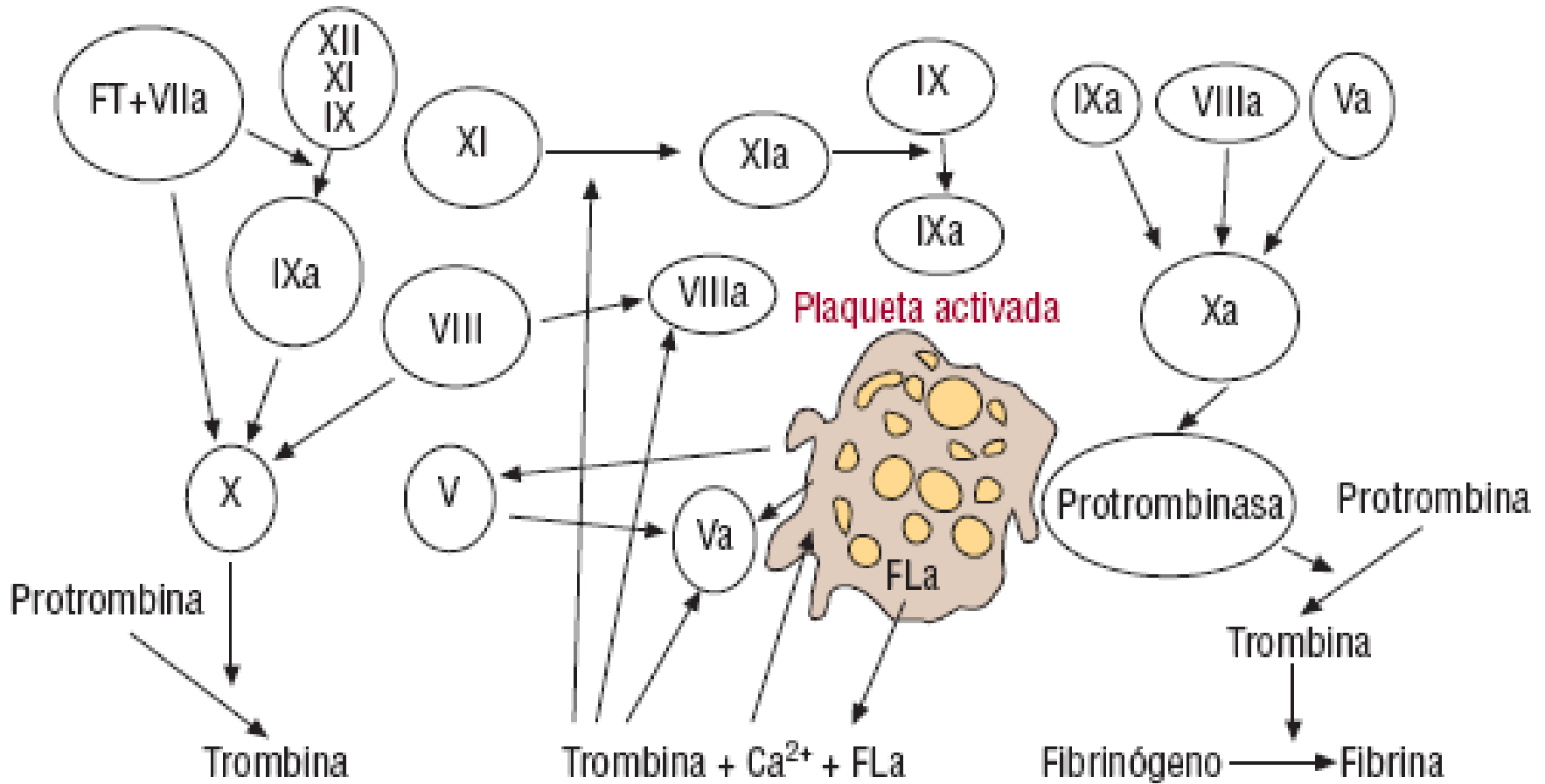
Figura 4. Fisiología molecular y celular de la coagulación



1. Inicial

2. Amplificación

3. Propagación



Fases	Células	Proteínas de coagulación
Iniciación	Macrófagos Fibroblastos endotelio	Factor tisular Factor VII Factor IX
Amplificación	Plaquetas	Factor V Factor VIII Factor X
propagación	plaquetas	Factor X trombina

Control de la coagulación

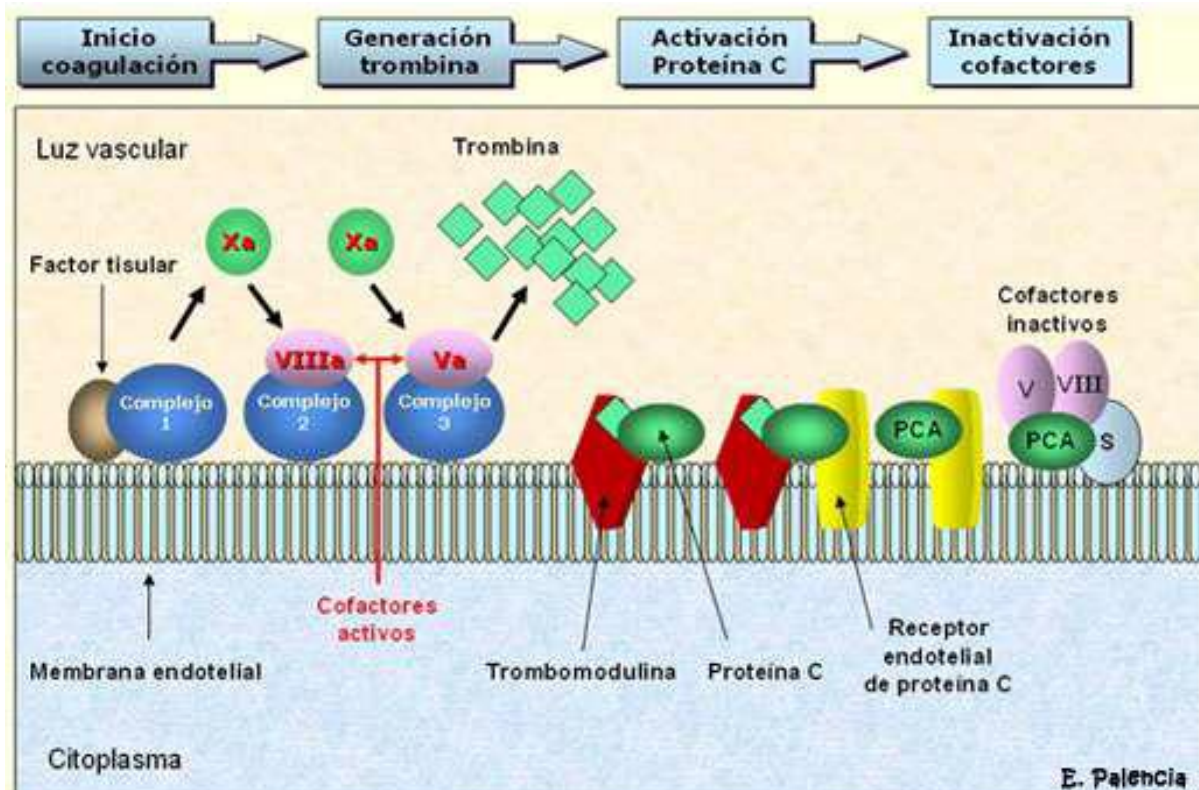
Proteína C

Principal **anticoagulante** fisiológico. Es una serina proteasa que como proenzima. **Se sintetiza en hígado**, es vitamina K dependiente.

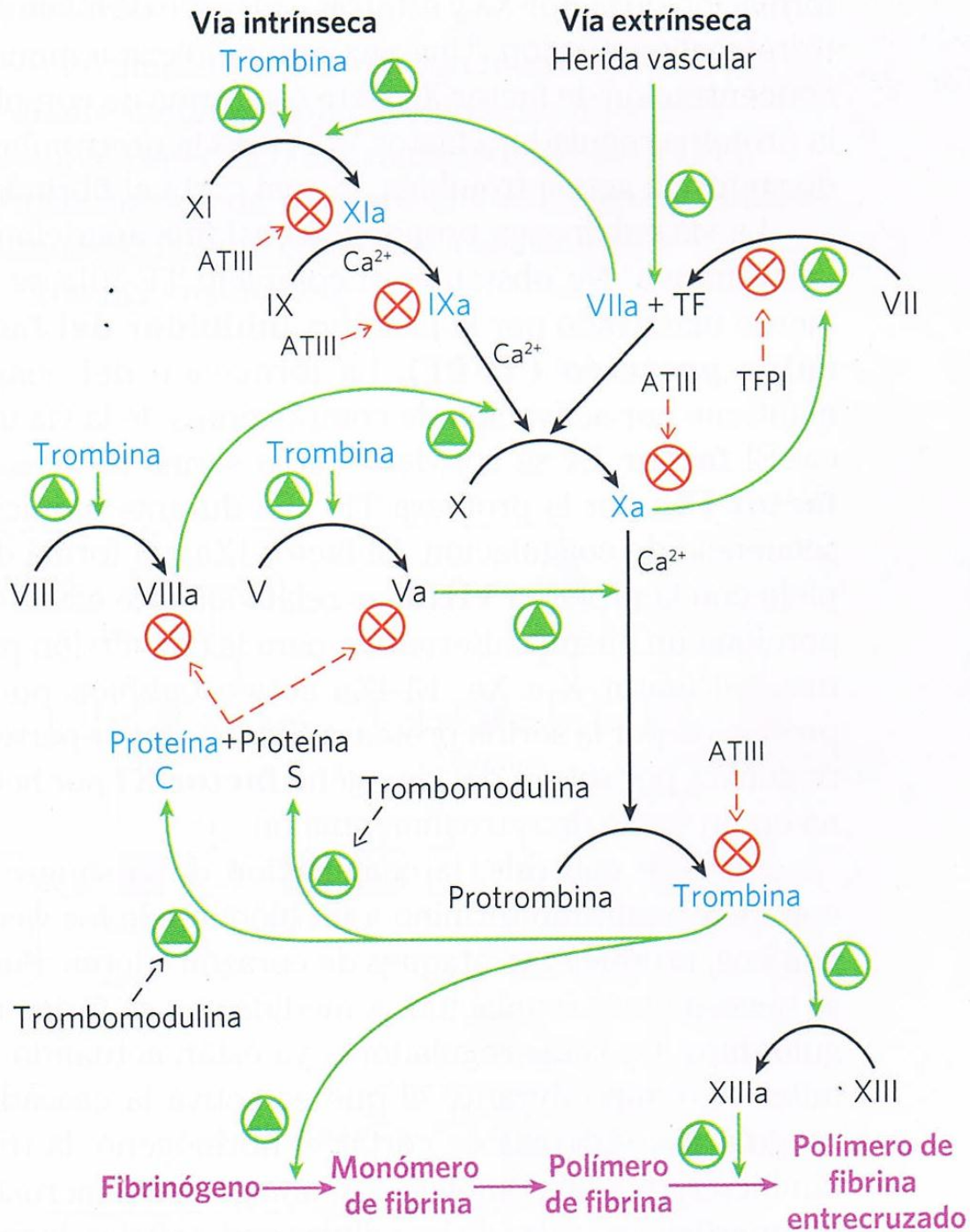
Se activa por la trombina.

La proteína C y la trombina se unen a la proteína de superficie celular **trombomodulina**, activando a la proteína C.

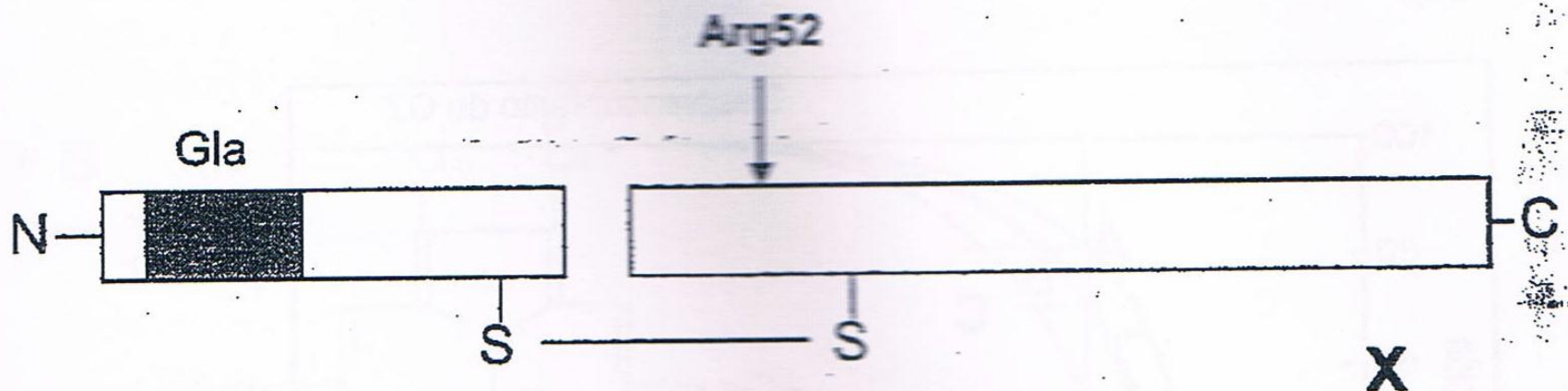
La proteína C, la proteína S y PCs, degradan los factores FVa y FVIIIa, limitando la cascada de coagulación.



Verde: estimula
Rojo: inhibe



16.- A continuación se esquematiza la estructura primaria del factor X de la coagulación y el sitio de corte (flecha en el esquema) que sufre cuando es activado:



Indique lo correcto:

- El factor Xa es una proteasa de serina que transforma el fibrinógeno en fibrina.
- El factor X es activado por acción de los factores VIIa y IXa, que corresponden a la vía extrínseca e intrínseca respectivamente.
- La activación del factor X implica la pérdida de los sitios de unión al calcio.
- El factor VIII y aún más el VIIIa, actúan como cofactores del factor Xa disminuyendo el K_m por su sustrato.
- El factor X es un factor vitamina-K independiente.

8- Podemos afirmar en forma correcta en relación al rol de la proteína C (PC) y su forma activa (APC) lo siguiente:

- a) La APC se genera a partir de proteína C + Xa + Ca_{2+} + fosfolípidos
- b) La APC es una proteasa de serina que corta el Factor Va,
- c) APC actúa en forma similar a la antitrombina III.
- d) La APC es una proteasa de serina que corta la trombina.
- e) La APC inactiva al factor Xa.

9- En relación al factor de von Willebrand podemos afirmar en forma correcta:

- a) Es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado.
- b) Es un cofactor del factor V de la coagulación.
- c) Su función depende de la formación de agregados de alto peso molecular,
- d) Su deficiencia genera la enfermedad llamada hemofilia.
- e) Se une al fibrinógeno estabilizando la malla de fibrina.

13- Los eventos que ocurren en la hemostasia primaria son:

- a) vasodilatación y adhesión plaquetaria
- b) adhesión plaquetaria, formación de trombina y de fibrina
- c) agregación plaquetaria y fibrinólisis
- d) vasoconstricción, adhesión plaquetaria y agregación plaquetaria.

2. La secuencia normal de la activación de los factores de la coagulación sanguínea en el sistema intrínseco es:

- A) TU, VII, X, V más calcio
- B) II, XI, VIII, IX más lípidos y calcio
- C) XII, XI, VIII, IX, X, V más lípidos y calcio
- D) XII, XI, VIH, IX, X, V, protrombina, fibrinógeno más lípidos y calcio
- E) Ninguna de las secuencias arriba mencionadas.

3. Todos los factores de la coagulación sanguínea son componentes normales de la sangre con excepción de:

- A) I
- B) III
- C) IV
- D) IX
- E) XII

En el paso final común de los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación sanguínea, durante la formación de la fibrina, el punto de ataque de la trombina sobre el fibrinógeno es a nivel de los enlaces:

- A) Arginina-Glicina
- B) Arginina-Lisina
- C) Glicina-Glutamina
- D) Glutamina-Tirosina
- E) Glícina-Tirosina

14. Se necesita Vitamina "K" para la síntesis de los siguientes factores de la coagulación sanguínea con excepción de:

- A) Protrombina
- B) Proconvertina
- C) Factor Christmas
- D) Proacelerina
- E) Factor Stuart

15. El tiempo parcial de tromboplastina mide:

- A) Los factores VIII, IX, XI y XII
- B) Los factores V y X
- C) La conversión de fibrinógeno a fibrina
- D) Todos los arriba mencionados
- E) Ninguno de los arriba mencionados