

1. INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el fenómeno fisiológico que detiene el sangrado, siendo un mecanismo de defensa que, junto con la respuesta inflamatoria y de reparación, ayudan a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular.

Los objetivos de los diversos procesos hemostáticos son:

- Mantener la composición y fluidez de la sangre dentro de los vasos sanguíneos.
- Sellar los derrames en los vasos sanguíneos y detener la pérdida de sangre.
- Restaurar la estructura vascular normal o repararla mediante tejido cicatricial.

En condiciones normales, la sangre circula en fase líquida en todo el organismo. Después de una lesión vascular, la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre la sangre y la pared vascular.

Por una parte tenemos el sistema de la coagulación que, junto con sus mecanismos de retroalimentación, asegura la eficacia hemostática, y por otro lado se encuentra el sistema fibrinolítico, que actúa como regulador del sistema de la coagulación eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. El sistema tiene mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar; la mayoría de los componentes forman complejos con la superficie de las membranas que están localizados sólo en la región del vaso lesionado y, finalmente, existen los inhibidores del proceso para evitar una activación de la coagulación y fibrinólisis más allá de la lesión. La hemostasia resultante depende del equilibrio entre ambos sistemas.

2. PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos son los elementos más decisivos para la hemostasia y coagulación, pues intervienen más que ningún otro elemento en la cohibición de las hemorragias. Se ha dicho de ellas que son las unidades fisiológicas más activas que se conocen en la menor superficie. A título puramente informativo, nos limitamos a enumerar desde un principio sus funciones a este respecto:

- Se acumulan sobre la zona endotelial rasgada procurando, con su antiguamente llamada metamorfosis viscosa por Ebert y Schimmelbusch (1888), ocluirla.
- Liberan, de su soma, serotonina (5-hidroxitriptamina) y catecolaminas, sustancias favorecedoras de la constricción arterial prolongada.
- Producen o liberan diversos fermentos o factores favorecedores de la coagulación, activadores del tromboplastinógeno, de la conversión de la protrombina en trombina y del fibrinógeno en fibrina.
- Procuran la retracción del coágulo, etc.

Sin embargo, antes de especificar estas funciones, creemos oportuno recordar primero anatomía y génesis.

2.1. ANATOMÍA Y GÉNESIS.

La plaqueta deriva del órgano trombocitoblástico asentado en la médula ósea y está representada por los megacarioblastos y megacariocitos. Se aceptan que los megacarioblastos derivan de la célula reticular indiferenciada, siendo células del tamaño del mieloblasto, con protoplasma de límites precisos, basófilos y no granulados, y con núcleo grande y denso provisto de numerosos nucléolos, de forma oval o arriñonada.

La primera célula progenitora de las plaquetas es el promegacariocito. Se trata de una célula grande caracterizada por su protoplasma fuertemente basófilo, liso o con un esbozo de granulación. El núcleo es polimorfo o redondo, con amplio margen protoplasmático, y recuerda el mieloblasto, del que se diferencia por su mayor tamaño, dos o tres veces superior en el promegacariocito. A veces se observa que en las cercanías del núcleo, al nivel de sus escotaduras, emergen las plaquetas como si fueran un producto nuclear.

El megacariocito es el elemento diferenciado sucesor del promegacariocito. Contiene granulación azurófila en su citoplasma, especialmente en el espacio perinuclear. El núcleo presenta acentuado polimorfismo y es de gran tamaño. La cantidad de cromatina que contienen estos núcleos es siempre de 2, 4, 8, 16 y hasta 32 veces la cantidad de cromatina normal. El protoplasma es amplio, a veces basófilo o con granulación; presenta a menudo abundante glucógeno y también actividad enzimática.

Sabemos que el número de plaquetas en la sangre periférica oscila entre 200.000 y

300.000 por milímetro cúbico. En circunstancias patológicas, puede existir hasta 500.000 y más, constituyendo esta trombocitosis un hallazgo frecuente en la policitemia, fiebre reumática, leucemia crónica mieloide, tromboflebitis de la vena esplénica, enfermedad de Hodgkin y después de las hemorragias e intervenciones quirúrgicas.

Las cifras bajas (trombopenia) las hallamos en el curso de muchas infecciones agudas, constituyendo con frecuencia hallazgos de laboratorio sin traducción clínica hemorrágica. Denominadas con el nombre de hipotrombocitosis son aquellos hallazgos entre 85.000 y 35.000 plaquetas, que transcurren sin manifestaciones clínicas, reservando el nombre de trombopenias para los grandes descensos de plaquetas por debajo de la cifra crítica de 35.000 elementos por milímetro cúbico, características de las púrpuras trombopénicas esenciales o de las sintomáticas.

Las plaquetas derivan de los megacariocitos de la médula ósea. Proceden de la fragmentación del protoplasma del megacariocito. En las preparaciones teñidas se distinguen en la plaqueta dos porciones: la periférica o hialómero, lisa, hiliar, sin apetencia por el colorante o débilmente basófila, y la porción central o cromómero, granulosa y azurófila.

El diámetro de las plaquetas oscila normalmente entre 2 y 5 micras. Es susceptible de variaciones fisiológicas que comprenden los microtrombocitos (elementos de unas 2 micras), normotrombocitos (entre 2 y 4 micras) y macrotrombocitos (entre 4 y 5 micras). Los elementos mayores de 5 micras, llamados megatrombocitos son siempre patológicos. La fórmula trombocitaria en el sujeto normal, atendiendo al tamaño principalmente, puede establecerse así: 1% de macrotrombocitos. Mención aparte merece los megatrombocitos, de significación patológica y que aparecen en el curso de la enfermedad de Werlhof, síndrome de Banti, anemia perniciosa y leucemia, o sea, en relación con enfermedades que interesan al bazo o la médula ósea.

Las plaquetas son elementos que no se pueden reproducir, pues carecen de ácidos nucleicos, pero, en cambio, no son partículas inertes, ya que poseen un complicado metabolismo, al contener enzimas muy variadas, como fosfatasa y transaminasa, además de enzimas de la glucólisis aerobia y anaerobia, y del ciclo de Krebs. Posee gran cantidad de adenosintrifosfato (ATP), en cantidad 150 veces mayor que el eritrocito, y también ATPasa en las mitocondrias.

Las plaquetas están compuestas especialmente por proteínas, bastantes lípidos y escasos hidratos de carbono.

La vida de las plaquetas marcadas con Cr51 es corta (4-8 días), estando en relación inversa a su edad; los macrotrombocitos son los elementos más jóvenes y, sucesivamente, los normo y los microtrombocitos representan elementos más maduros. En la anemia perniciosa existe aumento de las plaquetas gigantes. En el Werlhof viven 0-3 días, y en los esplenectomizados, 8-11 días (fig. 1).

2.2. ENDOTELIO.

El endotelio normal intacto tiene propiedades antitrombóticas y no activa ni las plaquetas, ni los factores de la coagulación. Además, el endotelio contiene y elabora [Hemostasia](#)

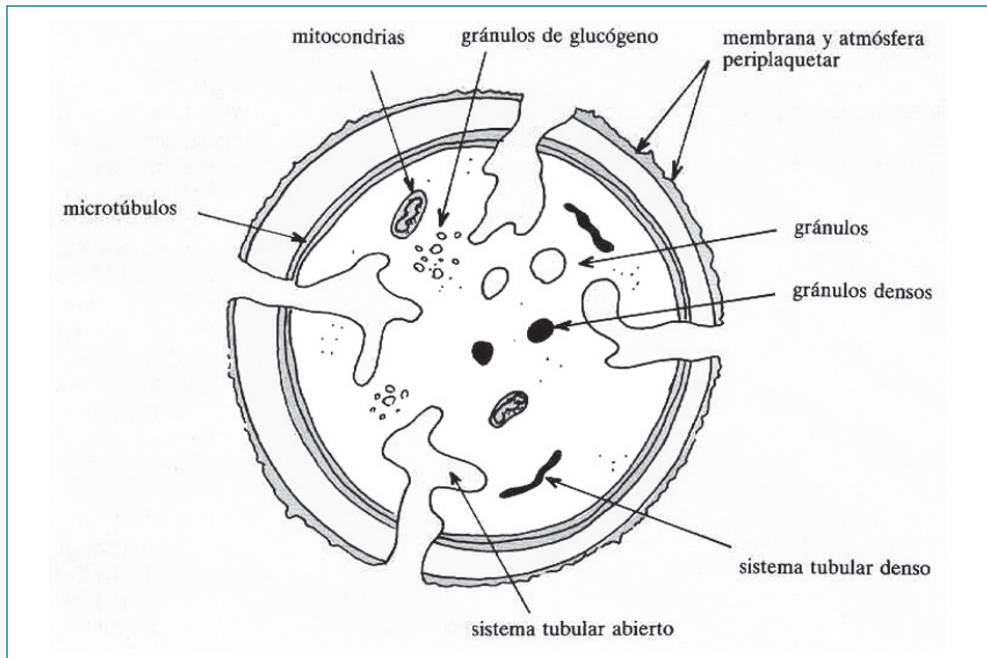


Fig. 1. Plaqueta vista al microscopio electrónico.

ponentes que neutralizan los factores de coagulación activados, inhiben la agregación y la adhesión de las plaquetas y proporciona una superficie para la activación de la fibrinólisis.

El endotelio vascular normal mantiene la sangre fluida mediante la producción de inhibidores de la coagulación, como son la trombomodulina y el heparán sulfato. Tras generarse trombina, ésta se une a la trombomodulina y pierde su actividad procoagulante. El complejo formado por trombina-trombomodulina activa la PC, cuya principal función es inactivar los factores FVIIIa y Fva, bloqueando la generación de FXa y FIIa. El endotelio inhibe también la agregación plaquetaria al liberarse prostaglandina y óxido nítrico. Además, activa la fibrinólisis mediante la síntesis y secreción de sus activadores, el t-PA (activador tisular del plasminógeno), y activador del plasminógeno tipo urokinasa. Así, el endotelio modula el tono vascular, proporcionando una envoltura protectora separando los componentes de la sangre de la estructura reactiva del subendotelio. Estas propiedades contribuyen a su tromborresistencia y se pierden o se modifican cuando el endotelio se estimula o se lesiona.

Las células endoteliales son activadas cuando se exponen a endotoxina, citocinas como la interleucina- 1, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la trombina, entre otros. Las células endoteliales estimuladas sintetizan el factor tisular (TF) y el inhibidor del activa-

del plasminógeno e internalizan la trombomodulina. El endotelio lesionado muestra propiedades proagregantes, ya que disminuye la liberación de prostaglandina y aumenta la secreción de factor activador de las plaquetas. También aumenta la liberación de múltiples vWF de alto peso molecular, que contribuirá al aumento de la adhesión plaquetaria en la pared del vaso dañado.

Cuando las células endoteliales están severamente lesionadas se pierden, exponiéndose el subendotelio a las plaquetas y a los factores de coagulación. Las plaquetas se unen al subendotelio a través de una interacción que implica a las glicoproteínas de membrana, principalmente la GP-Ib, con las proteínas subendoteliales: el vWF, el colágeno, la fibronectina y la vitronectina. Cuando las plaquetas interactúan con el subendotelio, las plaquetas se adhieren y se agregan entre sí, formando un trombo mural que es eventualmente estabilizado por fibrina.

2.3. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA.

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases:

- a) Fase vascular. Tiene lugar una vez que se ha solucionado la continuidad de la pared de un vaso, en décimas de segundos se inicia una respuesta vasoconstrictora. Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia:
 - Disminuir la pérdida de sangre con el cierre del vaso lesionado.
 - Iniciar la segunda fase, plaquetaria, facilitando la adhesión de las plaquetas.
- b) Fase plaquetaria. En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario, al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática
- c) Fase de la coagulación plasmática. En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos períodos: primero, la formación del coágulo y, posteriormente, su lisis.

El sistema de la coagulación es normalmente inactivo pero se activa en pocos segundos después de la lesión. El estímulo que desencadenará el proceso de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio, provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostásica incluye tres procesos: la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis.

3. HEMOSTASIA PRIMARIA

Se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión, interaccionando las plaquetas

y la pared vascular, con la finalidad de que se forme un agregado o trombo plaquetario y se detenga la salida de la sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo sufre una lesión se produce una vasoconstricción refleja, mediada por el sistema nervioso simpático y por factores humorales, que tiende a impedir la extravasación de sangre. En la formación del trombo plaquetario se distinguen dos etapas: la adhesión y la agregación plaquetaria.

3.1. ADHESIÓN PLAQUETARIA.

El proceso de adhesión comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada.

La pared de los vasos sanguíneos está constituida por varias capas que, de dentro hacia fuera, son: capa endotelial (en contacto directo con la sangre), capa subendotelial (rica en colágeno y proteínas adhesivas), capa media o muscular y adventicia (capa de tejido conectivo).

Las lesiones de la pared vascular suponen la destrucción de la capa endotelial y, como consecuencia, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado desnudas. En los segundos siguientes a la lesión, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágeno del subendotelio vascular a través de un receptor de la colágena específico para las plaquetas y presente en su estructura terciaria. Esta interacción está estabilizada por el factor de Von Willebrand, que es una glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso a pesar de las elevadas fuerzas tangenciales que se generan en el interior de la luz vascular.

Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/ IIIa también participa en la adhesión plaquetaria, sobre todo en condiciones de alta velocidad de cizalladura local, ligándose al factor Von Willebrand. Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, formando las masas de agregados plaquetarios.

3.2. AGREGACIÓN PLAQUETARIA.

La unión de las plaquetas entre sí y de las ya fijadas al subendotelio determina la formación de agregados plaquetarios. La agregación plaquetaria se debe esencialmente al ADP y otras sustancias liberadas de los gránulos de las propias plaquetas. Al mismo tiempo las plaquetas generan una sustancia de alto poder vasoconstrictor, el tromboxano A₂, el cual, a su vez, favorece la agregación plaquetaria. Todo este proceso conduce a la formación del trombo plaquetario. En una primera fase, el trombo plaquetario es inestable y se estabilizará con la formación de la trombina, resultado de la coagulación, que induce la agregación irreversible de las plaquetas.

El fenómeno de la agregación plaquetaria requiere la integridad de las glicoproteínas del grupo IIb - IIIa, que se unen al fibrinógeno, dando así origen a puentes interplaquetarios. Tras la adhesión plaquetaria, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos intracitoplasmáticos: los densos contienen adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP) y serotonina, los gránulos alfa liberan factor plaquetario 3, beta-tromboglobulina y factor mitógeno, que favorecen la agregación plaquetaria.

4. LA COAGULACIÓN O HEMOSTASIA SECUNDARIA.

La coagulación es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí, que se activan en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. La fibrina formará una malla definitiva que reforzará al trombo plaquetario construyendo finalmente un coágulo o trombo definitivo. Intervienen en el proceso una serie de proteínas procoagulantes (los doce factores de coagulación responsables de la formación de fibrina) y proteínas anticoagulantes (regulan y controlan la coagulación evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Los más importantes son: antitrombina III, proteína C y proteína S).

La terminología de los diferentes factores de la coagulación se describe a continuación:

4.1. FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

Las vamos a dividir en varios grupos funcionales:

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

Tabla 1. Factores de coagulación.

- Cofactores (factor V y factor VIII).
- Activación del sistema «contacto».
- Fibrinógeno y factor XIII (relacionados con la fibrina).

4.1.1. Factores vitamina K dependientes.

La activación de estos factores depende de un adecuado suplemento de vitamina K, la cual viene de la dieta y, una pequeña proporción, de la síntesis bacteriana en el tracto gastro-intestinal. Los factores X, IX, II y VII sintetizados en ausencia de esta vitamina, son los llamados PIVKAS (proteínas inducidas por ausencia o antagonistas de la vitamina K). Estas proteínas son inactivadas y, para ser biológicamente activas, necesitan la «carboxilación» de los ácidos glutámicos residuales.

Los antagonistas de la vitamina K inhiben esta carboxilación y el resultado es un impedimento en la unión a los fosfolípidos en presencia de calcio.

4.1.2. Cofactores.

Estos factores se encuentran circulando en el plasma como precursores de cofactores, biológicamente inactivos. Siguiendo la activación, el factor V activado sirve como cofactor no enzimático para el factor X activado en el complejo «protrombinasa», y el factor VIII como cofactor en la activación del factor X mediatizada por el factor IX activado.

4.1.3. Activadores de «contacto».

Estos factores están implicados en la activación del sistema intrínseco de coagulación, cuando el plasma sanguíneo se pone en contacto con superficies o sustancias cargadas negativamente. El factor XI, XII y prekalkreína son zimógenos de serina-proteasas. El kininógeno es un cofactor no enzimático para estas reacciones.

Las reacciones de contacto, además de estar implicadas en la coagulación, se unen a otros sistemas proteolíticos plasmáticos:

- La kalikreína es capaz de liberar «kininas» vasoactivas desde el kininógeno.
- Activa el plasminógeno.
- Activa el C1.

4.1.3.1. Fibrinógeno y factor XIII.

Ambos están relacionados con la formación de fibrina por la actuación de la trombina. El Fibrinógeno es uno de los mayores constituyentes del plasma. Circula entre dos fuerzas, la trombina en la formación del coágulo y la plasmina implicada en su disolución.

Cuando la trombina actúa enzimáticamente sobre el fibrinógeno, «divide» una pequeña parte, el llamado fibrinopéptido A y, posteriormente, el fibrinopéptido B. Esto conduce a monómeros de fibrina que inmediatamente se unen formando «polímero». Esa

unión se hace más activa bajo la acción del factor XIII, estabilizando el coágulo.

4.2. MECANISMO DE LA COAGULACIÓN.

El proceso de la coagulación se inicia por la exposición del factor tisular de las células no vasculares que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular, formándose el complejo factor hístico-factor VII activado.

GRUPOS.	FACTORES DE COAGULACIÓN.	LUGAR DE SÍNTESIS.
Factores vitamina K dependientes.	II.	Hígado (hepatocito).
	VII.	Hígado (hepaHemorragia. Hemostasia. Coagulación sanguínea. Trasfusiones).
	IX.	Hígado (hepatocito).
	X.	Hígado (hepatocito).
Cofactores.	V.	Hígado, plaqueta y células endoteliales.
	VIII: C.	Células endoteliales.
Activadores del sistema de contacto.	XI.	Hígado.
	XII.	Hígado.
	Prekalicreína.	Hígado.
	Kininógeno.	Hígado.
Fibrino-formación.	Fibrinógeno.	Hígado (hepatocito).
	XIII.	Hígado y plaqueta.

Tabla 2. Factores de coagulación y lugar de síntesis.

hístico-FVIIa, desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. Una vez iniciada la coagulación a través de esta interacción, el inhibidor de la vía del factor hístico bloquea la vía y diversos elementos de la vía intrínseca, en particular el factor VIII y IX, se convierten en reguladores principales de la formación de trombina.

Se activa la coagulación propagándose los diferentes pasos en la superficie celular en presencia de los cofactores plasmáticos unidos a las células y la reacción culmina con la formación del coagulo de fibrina. Los monocitos y los neutrofilos circulantes interactúan con las plaquetas y las células endoteliales, iniciándose una serie de uniones que producirán una interacción estable de los leucocitos y plaquetas en el coágulo. Los neutrófilos y los monocitos participan en la reacción inflamatoria local y los monocitos son inducidos a expresar el factor tisular, contribuyendo a la trombogénesis y al primer nivel de curación de la herida.

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se divide en diferentes fases, todas están estrechamente relacionadas entre sí; es decir, las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, inducen la activación plaquetar.

Existen dos vías distintas para la activación de la coagulación, la vía intrínseca y la vía extrínseca, cuya fase final es común.

4.2.1. Vía intrínseca.

La vía intrínseca (fase de contacto) es un mecanismo alternativo de activación del sistema de coagulación. Se inicia con la activación del factor XII (o de Hageman) producida por su contacto con una superficie vascular desprovista del endotelio. Este contacto provoca un cambio conformacional en el factor XII, de modo que se hace más sensible a la activación proteolítica de la calicreína, la cual convierte al factor XII en XII activado (XIIa). Esta conversión es acelerada por la presencia del cininógeno de elevado peso molecular. La calicreína, a su vez, deriva de la precalicreína por efecto del propio factor XII activado.

El factor XIIa reacciona con el factor XI para producir el factor XI activado (XIa). En presencia del calcio, el factor XIa activa a su vez el factor IX y lo transforma en factor IXa, el cual forma un complejo con el fosfolípido plaquetario (llamado factor 3 plaquetario), el calcio y el factor VIII, capaz de activar el factor X y transformarlo en factor Xa.

La función fisiológica de esta vía no está completamente aclarada, debido a que no es importante en la coagulación iniciada por una lesión. Las deficiencias de proteínas de este sistema no están asociadas a problemas hemorrágicos, excepto en el caso del déficit del factor XI, el cual su defecto produce problemas de sangrado moderado.

También se han descrito estudios que sugieren que los niveles elevados de factor XIa podrían estar asociados a un incremento de riesgo a padecer trombosis arterial. Recientemente se ha postulado la posible asociación de la deficiencia del factor XII con la trombosis venosa, que podría explicarse por el papel que tiene el factor XII en el sistema fibrinolítico, produciendo una disminución de la actividad fibrinolítica en estos pacientes.

4.2.2. Vía extrínseca.

La principal vía de la coagulación sanguínea in vivo en respuesta a una lesión es el sistema de la vía extrínseca, en la cual el factor tisular es el iniciador primario de la coagulación sanguínea.

El factor tisular es una proteína integral de membrana que no está estructuralmente relacionada con el resto de las proteínas de la coagulación. De esta manera, el factor tisular permanece localizado en la membrana celular en la cual es sintetizado.

Cuando se produce una lesión en la pared del vaso sanguíneo, ésta permite la exposición del factor tisular a la sangre. Entonces el factor VII se une al factor tisular y se activa rápidamente (VIIa). Ambos activan al factor X y al factor IX, pasando a factor Xa y factor IXa, respectivamente. El factor Xa es inhibido por el inhibidor de la vía del factor tisular o por la antitrombina, si la exposición del factor tisular no es masiva. Sin embargo, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va

para llegar a producir pequeñas cantidades de trombina.

También se activan otros factores (Va, VIIIa, XIa) que van a ser necesarios en las reacciones de la coagulación. Pequeñas cantidades de trombina generadas o residuales amplifican la señal de inicio procoagulante al potenciar la adhesión plaquetar, la activación de las plaquetas y la activación de los factores V, VIII y XI.

4.2.3. Vía común.

La vía común de la cascada de la coagulación se inicia por la activación del factor X mediante el factor IXa, que es capaz de catalizar la conversión del factor Xa factor Xa en presencia de su cofactor, el factor VIIIa, de fosfolípidos y de iones Ca^{2+} .

De manera similar, el factor Xa y el factor Va forman el complejo protrombinasa sobre una superficie fosfolipídica en presencia de iones Ca^{2+} . Este complejo cataliza la reacción de la protrombina a su forma activa, la trombina (factor IIa). El factor VIII se encuentra en la sangre formando un complejo no covalente con el factor Von Willebrand, que estabiliza su actividad coagulante y le ayuda así a localizarlo en los lugares de adhesión plaquetaria.

La fase final de la cascada de la coagulación es la formación de trombina, la cual convierte el fibrinógeno, una proteína soluble, en fibrina que polimeriza formando una malla, el trombo. El fibrinógeno está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno en las cadenas α y β , liberándose los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B. De esta manera se forman los monómeros de fibrina y la formación espontánea de polímeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII o factor estabilizante de la fibrina.

El factor XIII es activado (factor XIIIa) por la trombina y produce la formación de uniones covalentes del coágulo de fibrina, que incrementa su resistencia química, mecánica y a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable. En toda esta fase final de la coagulación existe una serie de activadores por retroalimentación positiva, tales como el de la trombina sobre el factor XI, el factor V y el factor VIII (fig. 2).

4.3. INHIBIDORES FISIOLÓGICOS DE LA COAGULACIÓN.

Durante el proceso de la coagulación, se forman cantidades relativamente grandes de factores coagulantes. Dado que la trombina puede circular libremente en forma activada y que los factores activados ligados siguen activos, se precisan inhibidores efectivos, tanto para evitar el crecimiento excesivo del trombo, como para contrarrestar la generalización del proceso de coagulación en todo el organismo.

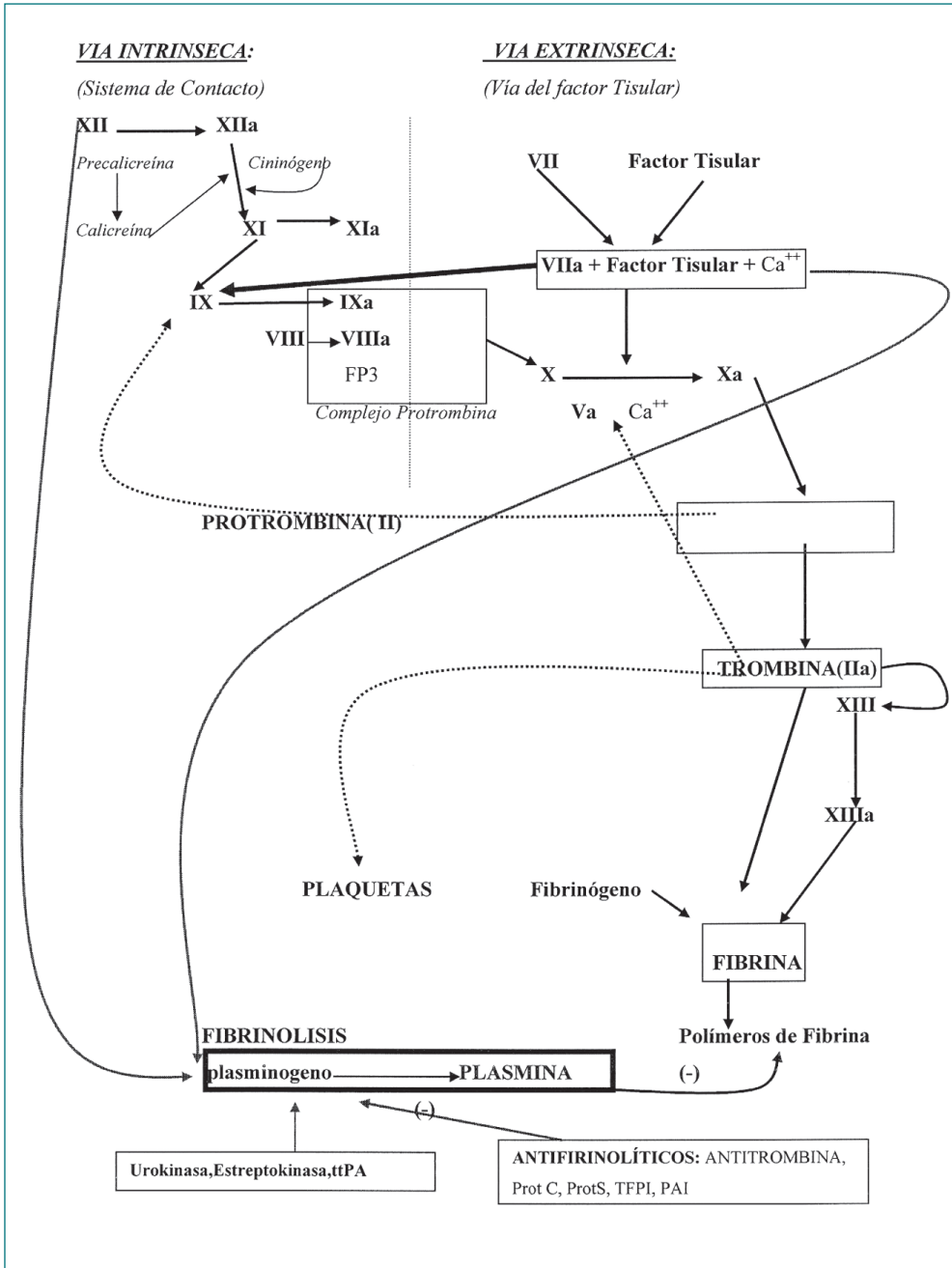


Fig. 2. Esquema de la coagulación

A continuación detallamos los principales mecanismos:

4.3.1. Antitrombina (AT).

La antitrombina inhibe las enzimas de la coagulación activadas IIa (trombina) y Xa, pero posee un efecto menor sobre los factores IXa, XIa, XIIa y la calicreína. La antitrombina es una glicoproteína de una sola cadena que forma un complejo equimolar estequiométrico muy fuerte, con la trombina, irreversible sin actividad proteásica.

Es de síntesis hepática y su vida media es de alrededor de 50 horas. Pertenece al grupo de las serpinas (inhibe a serinproteasas). Su mecanismo de acción se detalla en la figura 2.

La heparina es un glicosaminoglicano polisulfonado con densidad de carga negativa, por lo que se une a radicales lisina de la ATIII, lo que provoca un cambio conformacional en la molécula de AT III que hace más sensible a la arginina para unirse a la serina de la proteasa, aumentando así la velocidad de interacción de la ATIII con la trombina y, varias veces, con el factor Xa. Una vez que la AT III y la trombina se han unido, se produce un cambio conformacional: la heparina se libera y puede ser reutilizada ulteriormente.

El uso de la heparina de bajo peso molecular tiene importantes repercusiones clínicas, puesto que tiene mayor actividad anti-Xa, e impide de esta manera la formación de trombina; por ello se emplea en la prevención de los procesos tromboticos venosos con exitosos resultados.

Otros glicosaminoglicanos, como los sulfatos de heparina y dermatán, se hallan en bajas concentraciones en la pared endotelial y son capaces de fijar AT III y neutralizar proteasas de serina, resultando de esta manera eficaces en la capacidad de tromborresistencia del endotelio vascular.

La AT III es responsable del 50% de la actividad antitrombínica del plasma y su importancia fisiológica está dada por la tendencia al tromboembolismo venoso recurrente que presentan los pacientes con déficit congénito o adquirido de este inhibidor. Su valor normal en plasma es de 0,8 a 1,2 U/mL. Niveles por debajo del 60% predisponen a la trombosis.

4.3.2. Sistema de las proteínas C (PC).

Es sintetizada en los hepatocitos, pertenecientes al grupo de las proteínas, que dependen de la vitamina K para su carboxilación. Posee dos cadenas: una pesada, donde se encuentra el sitio activo, y una liviana, carboxilada en 9 residuos de ácido glutámico mediante una carboxilasa dependiente de la vitamina K.

Circula como zimógeno y normalmente se puede activar por interacción con la

trombina; esta activación es mucho más efectiva en presencia de la trombomodulina.

Otra variante de activación que se ha descrito es la del complejo trombomodulina con cadenas ligeras de factor Va en presencia de trombinas; una vía alterna de activación es mediante el factor Xa con fosfolípidos, en presencia de iones y de trombomodulina.

Una vez activada la proteína C, se acopla a otra proteína de este sistema, la proteína S, que normalmente es transportada por un componente del complemento, la proteína C4b; ahora el complejo proteína C – proteína S puede inactivar a los cofactores V y VIII por proteólisis limitada de las cadenas pesadas de ambas moléculas.

Otra actividad que tiene la molécula de proteína C activada, en donde al parecer no intervienen la proteína S, calcio, heparina, ni fosfolípidos, es la profibrinolítica, por neutralización directa de los inhibidores de los activadores del plasminógeno, favoreciendo así la acción del activador tisular de plasminógeno t-PA.

Se han descrito tres inhibidores de la proteína C, uno dependiente de heparina, denominado inhibidor de la proteína C, y otros dos independientes de ésta: la $\alpha 2$ macroglobulina y la $\alpha 1$ antitripsina; al parecer el primero es el de mayor importancia, aunque no es específico para la proteína C, ya que también inhibe a la trombina, a los factores XIa y Xa y a los activadores del plasminógeno (figura 2).

4.3.3. TPFI (inhibidor de la vía del factor tisular).

Inhibe el complejo entre el factor VIIa y el factor tisular. Este inhibidor, cuando se asocia a las células endoteliales, se encuentra principalmente unido a lipoproteínas en sangre o a heparán sulfato y entre un 5-10% circula en forma libre. La actividad anticoagulante del TPFI se desarrolla en dos etapas: primero forma un complejo reversible estequiométrico con el factor Xa, produciendo la pérdida de su actividad catalítica. En la segunda etapa, el complejo factor Xa- TPFI se une al complejo factor VIIa- factor tisular unido a la membrana en una reacción que necesita iones Ca^{2+} , formándose el complejo cuaternario factor Xa- TPFI- factor VIIa- factor tisular inhibidor de esta manera el complejo factor VIIa – factor tisular (fig. 3).

Existen otros inhibidores de menor importancia que citaremos a continuación:

4.3.4. $\alpha 2$ – macroglobulina.

Sintetizada en el hígado, por fibroblastos y en el endotelio vascular, es una glicoproteína plasmática responsable de cerca del 25 % de la actividad antitrombínica a través de su acción inhibitoria directa sobre la trombina.

Puede unirse también, e inhibir simultáneamente en grado variable, a un gran número de proteasas fisiológicas importantes, como la plasmina, calicreína y otras. Se halla elevada

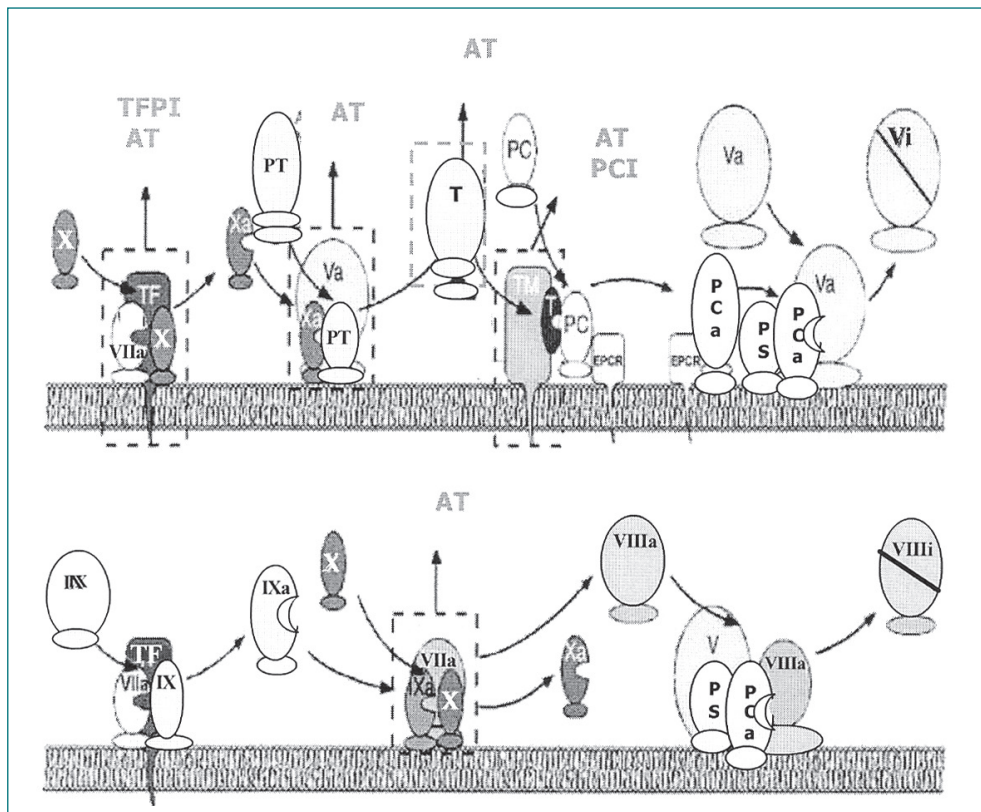


Figura 3. En esta figura se muestran los diferentes sistemas inhibidores de la coagulación: AT, PC y TFPI, PCI.

durante el embarazo y en niños, de aquí su probable acción protectora contra la trombosis durante los primeros años de vida en los pacientes con déficit hereditario de AT III.

4.3.5. Cofactor II de la heparina.

Inhíbe selectivamente a la trombina. Es activado por el sulfato de dermatán o por la heparina. Su vida media es de alrededor de 50 horas. Si lo comparamos en cuanto a su rapidez de acción con el complejo AT III – heparina, éste actúa en forma más lenta y necesita unos minutos para alcanzar su óptimo equilibrio. Dado que de los glicosaminoglicanos de la íntima arterial el sulfato de dermatán constituye el 70 %, es posible que por esta razón el cofactor II de la heparina tenga una mayor actividad antitrombínica localmente que en la circulación.

4.3.6. a1- antitripsina.

Es una glicoproteína de síntesis hepática de una sola cadena, así como una proteasa

de tipo serina de amplia especificidad: inhibe a la trombina, al factor XIa y al plasmina. Su principal sustrato es la elastasa leucocitaria. Su déficit, heredado en forma autosómica recesiva, no produce tendencia trombótica.

4.3.7. C1 Inhibidor.

Es una glicoproteína que inhibe los factores XIIa y XIa y a las calicreínas, formando un complejo, además de actuar sobre el sistema del complemento.

4.3.8. α_2 - Antiplasmina

Glicoproteína de una cadena, es el principal inhibidor de la plasmina; sólo cuando su capacidad ha sido agotada, la α_2 macroglobulina ejerce un efecto inhibitor subsecuente. Algo similar ocurre con la antitripsina.

Pertenece a la familia de las serpinas, inhibidores de serinoproteasas.

Un déficit de ella, o un defecto en su capacidad de inhibición de la plasmina, condiciona una tendencia hemorrágica. Además de neutralizar a la plasmina, la α_2 antiplasmina inhibe la unión del plasminógeno a la fibrina, actuando además sobre el factor XIIa, factor XIa, trombina y calicreína.

5. FIBRINOLISIS

La fibrinólisis es el mecanismo mediante el cual se produce la lisis de la fibrina del trombo, una vez cumplido su función hemostática, en un proceso análogo al de la coagulación.

Existen tres activadores principales del sistema fibrinolítico: fragmentos del factor Hageman, urocinasa y activador tisular del plasminógeno (tPA). El tPA es el principal activador fisiológico; difunde desde las células endoteliales y convierte al plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada entonces el polímero de fibrina en fragmentos pequeños que son eliminados por el sistema de limpieza de los monocitos-macrófagos. Aunque la plasmina puede degradar también el fibrinógeno, esta reacción permanece localizada porque:

- El tPA activa el plasminógeno con más eficacia cuando está absorbido en los coágulos de fibrina.
- Toda la plasmina que penetra en la circulación es rápidamente unida y neutralizada por el inhibidor α_2 de la plasmina.
- Las células endoteliales liberan un inhibidor del activador del plasminógeno, que bloquea la acción del tPA.

El sistema plasmático de la coagulación está estrechamente regulado, de modo

que tan sólo una pequeña cantidad de enzima de la coagulación se convierte en su forma activa. En consecuencia, el tapón hemostático no se propaga más allá del sitio de la lesión.

La regulación precisa es importante, ya que en un solo mililitro de sangre existe el suficiente potencial como para coagular todo el fibrinógeno corporal en 10 a 15 segundos. La fluidez de la sangre está mantenida por el propio flujo sanguíneo, que reduce la concentración de reactantes, la absorción de factores de coagulación en las superficies y la presencia de múltiples inhibidores en el plasma. Los inhibidores más importantes que ayudan a mantener la fluidez de la sangre son la antitrombina, las proteínas C y S y el inhibidor de la vía del factor tisular.

La descripción precedente de la coagulación sanguínea implica que el proceso es uniforme en todo el organismo. De hecho, esto no es así y la composición del coágulo sanguíneo varía según el lugar de la lesión.

Los tapones hemostáticos o trombos que se forman en venas en las que el flujo sanguíneo es lento son muy ricos en fibrina y hematíes atrapados, y contienen relativamente pocas plaquetas. A menudo se denominan trombos rojos debido a su aspecto en las muestras quirúrgicas y anatomopatológicas. Los extremos friables de estos trombos rojos, que a menudo se forman en las venas de las piernas, pueden desprenderse y embolizar a la circulación pulmonar.

Por el contrario, los coágulos que se forman en las arterias, en condiciones de flujo elevado, están compuestos, principalmente, por plaquetas y poseen poca fibrina. Estos trombos blancos pueden desprenderse fácilmente de la pared arterial y embolizar a lugares distantes, ocasionando isquemia temporal o permanente. Esto es particularmente frecuente en las circulaciones cerebral y retiniana, y puede ocasionar disfunción neurológica transitoria (ataques isquémicos transitorios) con ceguera monocular temporal o apoplejías. Además, la mayoría de los episodios de infarto de miocardio se deben a trombos que se forman antes de que se rompan las placas ateroscleróticas alojadas en las arterias coronarias enfermas. Es importante recordar que existen pocas diferencias entre los tapones hemostáticos, que constituyen una respuesta fisiológica a la lesión, y los trombos patológicos. Para resaltar esta semejanza, la trombosis se describe a menudo como una coagulación que se produce en el lugar erróneo o en el momento equivocado.

6. TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA.

Algunos términos que se usan frecuentemente para describir manifestaciones de sangramiento son:

- **Petequias:** son pequeñas lesiones hemorrágicas cutáneas puntiformes producidas por la dilatación de vasos de pequeños calibre, de modo que se separan las células endoteliales con la consecuente extravasación de sangre.

- **Púrpura:** lesiones hemorrágicas producidas por la confluencia de petequias.
- **Equimosis:** área mayor de sangre extravasada, que se localiza, preferentemente, a nivel cutáneo. Generalmente, es el resultado de un traumatismo, que puede ser de cuantía muy variable.
- **Hematomas:** corresponden a extravasación mayor que infiltra el tejido subcutáneo y, ocasionalmente, los músculos. En ausencia de un traumatismo violento que los explique, constituyen una manifestación de un defecto de factores de la coagulación.
- **Hemartrosis:** es el sangramiento intraarticular, espontáneo o ante un traumatismo. Se presenta en defectos graves de factores de la coagulación, como hemofilias.
- **Hemorragias de las mucosas:** como hematurias, hemorragias digestivas, epistaxis.

6.2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

6.2.1. Pruebas básicas que pueden realizarse en urgencias.

- **Hemograma y recuento de plaquetas:** es muy útil porque es fácilmente disponible y se corresponde bien con la tendencia hemorrágica. El recuento normal es de 150.000 a 400.000 plaquetas/mm³.
- **Morfología de plaquetas:** para ello se solicita un frotis de sangre periférica. Sirve para descartar microagregados en las pseudotrombopenias, volumen aumentado en Bernard- Soulier, o síndromes mielodisplásicos.
- **Tiempo de protrombina (TP):** valora la vía extrínseca y es sensible a los factores II, V, VII y X. Se expresa en actividad o INR (tiempo paciente / tiempo control). El valor normal es en INR de 1 – 1,2 y en actividad de 75 – 100 %. El TP está prolongado en deficiencias (30-40%) de factores VII, X, V, II y de Fibrinógeno. Un TP > a 1,6 – 1,7 se correlaciona con el déficit de factores de coagulación y el riesgo de hemorragia. Esta prueba se usa también para el control del tratamiento con cumarínicos.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa):** valora la vía intrínseca. Detecta deficiencia de todos los factores excepto el VII y XIII así como la presencia de anticoagulantes circulantes. Niveles factoriales inferiores a 20-40 % alargan el TTPa. Un TTPa > 1,5 se correlaciona con déficit de factores y el riesgo de hemorragia. Es la prueba más utilizada para el control del tratamiento con heparina.
- **Tiempo de trombina (TT):** es el tiempo que tarda en coagular el plasma al añadir trombina. Está prolongado en las alteraciones del fibrinógeno,

presencia de heparina, presencia de inhibidores de formación de fibrina (antitrombinas) y aumento de inhibidores de la polimerización de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno (PDF)).

- **Tiempo de lisis de euglobinas (TLE):** valora el tiempo de lisis del coágulo formado con la fracción euglobínica del plasma que tiene casi la totalidad del fibrinógeno, del plasminógeno y de los activadores del plasminógeno, pero no tiene inhibidores de la fibrinolisis; por tanto nos da información útil sobre la activación fibrinolítica.
- **Determinación de los niveles de los distintos factores:** para mantener la hemostasia son suficientes concentraciones plasmáticas del 20-30% de los distintos factores.
- **Determinación de los PDF:** los valores normales son inferiores a 10 µg/ml. Están aumentados en la eclampsia, hepatopatías, carcinomas, postoperatorio, coagulación intravascular diseminada (CID), hiperfibrinolisis, nefropatías, embolismo pulmonar y trombosis venosa. Además se puede determinar los dímeros-D, que son más específicos porque miden específicamente los derivados de entrecruzamientos de la fibrina y cuyos valores deben ser < a 0,5 µg/ml.

La interpretación diagnóstica de estas pruebas queda resumida en la tabla 3.

6.2.2. Pruebas específicas programadas.

6.2.2.1. Trombopatías.

- **Tiempo de hemorragia:** sirve para valorar el funcionamiento plaquetar. Es el periodo de tiempo comprendido entre la realización de una pequeña incisión en un área determinada de la piel y el período en que el sangrado finaliza. Es la única prueba global que permite medir in vivo la reacción plaqueta-endotelio y demuestra la capacidad hemostática de las plaquetas. La más utilizada es la *técnica de Ivy*, que consiste en la incisión de 1 cm de longitud y 1mm de profundidad en la cara anterior de antebrazo mediante un hoja especial. El tiempo de hemorragia normal es entre 8 y 10 minutos.
- **Estudio de la agregación plaquetaria:** Con diferentes agentes agregantes: ristocetina, ADP, colágeno. Se altera en ingesta de AAS, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Bernard- Soulier, trombostenia de Glanzmann.
- **Valoración del antígeno FvW:** mediante técnicas inmunológicas como ELISA o RIA.

6.2.2.2. Coagulopatías.

- Dosificación de la actividad funcional de los factores de la vías extrínseca

TP	TTPA	TT	DIAGNÓSTICO
Normal	Normal	Normal	- Coagulación conservada. - Si síntomas hemorrágicos: cuantificar factor XIII, factor Von Willebrand, pruebas de función plaquetaria.
Aumentado	Normal	Normal	- Tratamiento con anticoagulantes orales. - Déficit de factor VII. - Déficit moderado de factores de la vía extrínseca: II, V, VII y X.
Normal	Aumentado	Normal	- Muestra con heparina/tratamiento con heparina. - Anticoagulante lúpico. - Alteración vía intrínseca: VIII, IX, XI, XII, precalicreína, cininógeno. - Enfermedad de Von Willebrand. - Inhibidor específico.
Aumentado	Aumentado	Normal	- Déficit aislado de II, V o X (vía común) o inhibidor específico. - Déficit de vitamina K, hepatópatas, anticoagulantes orales. - Síndrome hemorrágico del recién nacido.
Aumentado	Aumentado	Aumentado	- Hepatopatía severa, CID, fibrinólisis sistémica, hipo o disfibrinogenemia.

Tabla 3. Interpretación de pruebas de laboratorio de hemostasia.

(II, V, VII, X) e intrínseca (VIII, IX, XI, XII).

- Valoración cualitativa del factor XIII.
- Anticoagulantes circulantes: anticoagulantes lúpico, inhibidores específicos del factor VIII.

6.2.2.3. Otras pruebas.

Métodos de biología molecular para detección de mutaciones en coagulopatías hereditarias: mujeres portadoras, identificación de familiares asintomáticos, etc...

BIBLIOGRAFÍA

Gelabert, A, Argelagués, E, Puig, Ll. *Hemoterapia en hematología clínica*. Ediciones Toray. Barcelona.

Císcar Rius, Federico; Farreras Valentí, Pedro. *Diagnóstico hematológico*. 3ª Edición. Editorial Jims. Barcelona.

Vengelen, Virginia. Manual técnico de la American Association of Blood Banks. 13ª Edición. Editorial Tyler. Argentina.