

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Actualidades en hemostasia

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Actualidades en hemostasia

Introducción

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico; de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las características de la coagulación sanguínea requieren que las reacciones sean localizadas, amplificadas, reguladas, autolimitadas y transitorias en el tiempo. La coagulación sanguínea consiste de una serie de reacciones que finalizan con la formación de trombina, enzima proteolítica con la capacidad de transformar fibrinógeno a fibrina. En la actualidad se conoce la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) en la coagulación sanguínea. Las células tienen dos papeles básicos en la hemostasia normal; proporcionar los factores de la coagulación que no estén presentes en el plasma normal; y proporcionar una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. En esta interacción dinámica entre proteínas y células se genera un poderoso mecanismo de amplificación con objeto de generar el coágulo de fibrina y detener la extravasación de sangre. Por otra parte, este poderoso mecanismo de amplificación es controlado por un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que involucra la participación de diversas proteínas con funciones complejas y específicas tales como; proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina y más recientemente descritos, el inhibidor fisiológico de

la vía del factor tisular (IVFT), la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI) y las anexinas. Además de la importante participación del sistema de fibrinólisis cuya función es la de regular la formación de la fibrina.

El equilibrio dinámico entre los diferentes sistemas que componen la hemostasia permite que la sangre se mantenga fluida dentro de los vasos. En caso de existir una lesión en el endotelio vascular, se genera la activación de la hemostasia con la consiguiente obturación de la lesión; sin embargo, en condiciones patológicas donde exista la deficiencia de alguna proteína que participa en la hemostasia su traducción clínica puede ser hemorragia como en el caso de la Enfermedad de von Willebrand, cuya característica primordial es un defecto en la molécula del factor de von Willebrand que altera la interacción con las glucoproteínas plaquetarias. Por otro lado, en caso de existir una deficiencia de una proteína reguladora de la coagulación como la deficiencia de proteína C, esto genera una tendencia trombótica, sin embargo, existen defectos adquiridos más comunes como en la Coagulación Intravascular Diseminada que se caracteriza por una activación generalizada de la coagulación y la formación de microtrombosis en la microvasculatura.

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

I. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación

Sandra Quintana-González*

Los modelos de la coagulación *in vivo* se han descrito desde finales de los años 1800, las primeras descripciones estuvieron relacionadas con aquellos individuos que desarrollaban trombosis. Se postuló que la formación de trombos se generaba debido a procesos inflamatorios, así fue como se demostró que la formación del coágulo de fibrina se genera a partir de un precursor llamado fibrinógeno y que esta conversión era enzimática, que esta enzima era la Trombina que provenía a su vez de la

protrombina. Así fue como las investigaciones relacionadas con el mecanismo de la coagulación *in vivo* se hicieron en pacientes con trombosis. En los siguientes años más investigaciones fueron realizadas hasta conocer el factor que inicia la coagulación sanguínea para generar un coágulo de fibrina.¹⁻⁴

Morawitz en 1904³ fue el primero que describió una teoría de la coagulación sanguínea; observó que los tejidos vasculares liberan una tromboplastina tisular

* Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI, IMSS. México, D.F.

necesaria para el inicio de la coagulación, hoy en día esta tromboplastina tisular se conoce como; Factor tisular o Factor III. En el transcurso de los años se fueron descubriendo los factores de la coagulación y se les asignó un número romano de acuerdo al orden de su descubrimiento (Factor I al XIII), de éstos el Factor VI no ha sido asignado, el Factor IV es mejor conocido como iones calcio y otros no recibieron un número romano como el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína. En los 60 dos grupos por separado proponen un nuevo modelo de la coagulación,^{5,6} sugieren que la coagulación se lleva a cabo mediante un mecanismo en cascada por medio de la amplificación enzimática, en este modelo la coagulación es separada en dos vías; la intrínseca y la extrínseca. Le dan una mayor importancia a la vía intrínseca como la iniciadora de la coagulación (factor XII), ambas vías convergen en la vía común y son capaces de activar al factor X para la generación de trombina (Figura 1). Actualmente, la cascada de la coagulación es de utilidad en el laboratorio para explicar las alteraciones en el Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT).^{1,2,7}

La cascada de la coagulación no es útil para explicar la hemostasia *in vivo*, esto se debe a las observaciones clínicas en los pacientes con deficiencia del factor XII, el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína los cuales no causan hemorragia. En la actualidad está demostrado que estos factores intervienen principalmente en la respuesta inflamatoria, en la fibrinólisis y en la generación de cininas más que en la coagulación sanguínea,⁷ a diferencia de estos factores de contacto la disminución del factor VIII y IX que causan las hemofilias A y B respectivamente, se asocian con fenómenos hemorrágicos, al igual que estos factores las deficiencias de los factores X, V y VII también producen hemorragias.⁸ En relación con la deficiencia del factor XI es menos predecible para producir sangrados y conduce a un cuadro clínico menos severo que las deficiencias de los factores VIII y IX.

Basados en estas observaciones clínicas otros investigadores se dieron a la tarea de entender el mecanismo de la hemostasia *in vivo*, estas investigaciones se enfocaron en descifrar que factor de la coagulación inicia el mecanismo de la hemostasia proponiendo que el Factor Tisular (FT) de origen extravascular inicia la coagulación sanguínea y forma rápidamente el complejo FT/VIIIa.⁹⁻¹¹

El Factor Tisular (FT), es un receptor celular y cofactor de los factores VII y VIIIa. El Factor tisular está compuesto de 263 aminoácidos de los cuales 219 se localizan en el dominio extracelular, 23 en la porción transmembranal y 21 en el dominio intracelular.¹² El FT tiene una estructura única y es la única proteína

procoagulante integral de la membrana con homología al receptor de la citocina tipo-2, con una gran similitud con el de interferón-gama.¹³ El gen del FT está localizado en el cromosoma 1p21-p22 y consiste de 6 exones y 5 intrones. En 1994,^{14,15} fue descubierta la estructura cristaloides por rayos X del FT a una resolución de 2.2 o 2.4 Angstroms (Figura 2). El FT es de origen

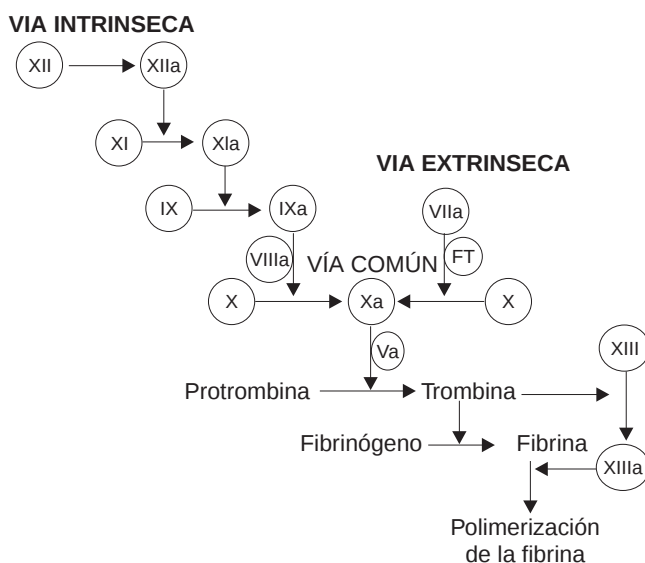


Fig. 1. Cascada de la Coagulación (1960's). Vía intrínseca iniciada por el Factor XII, Vía extrínseca iniciada por el Factor Tisular (FT) y el factor VIIa, las dos vías convergen en la vía común en donde ambas vías activan al factor X y forman el complejo Factor Xa y Va. La cascada de la coagulación aún sigue siendo útil y aplicable en el laboratorio para explicar las alteraciones de los tiempos de la coagulación.

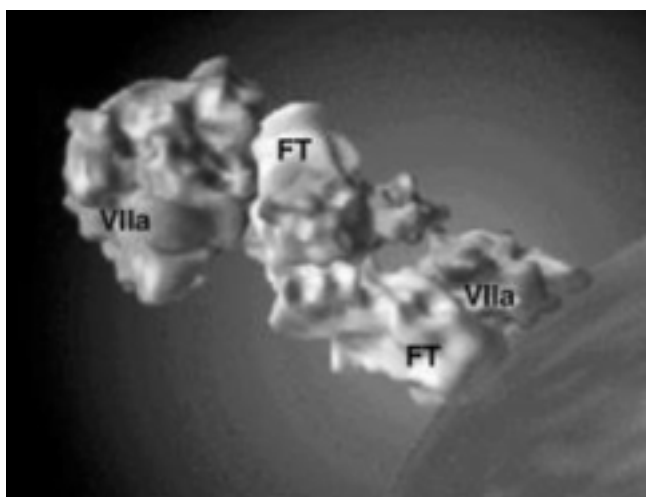
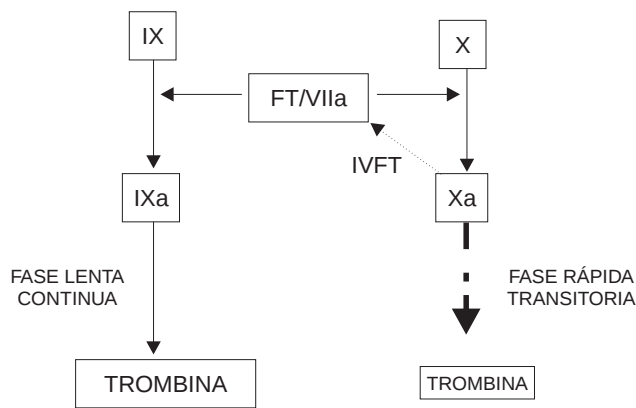


Fig. 2 Estructura cristaloides del complejo iniciador de la coagulación; Factor Tisular/Factor VIIIa.



..... Inhibición

IVFT: Inhibición de la Vía del factor Tisular

Fig. 4. El Factor Tisular (FT) es el iniciador de la coagulación. Al formar el complejo FT/VIIIa actúa sobre el factor X y el factor IX. La activación del factor X genera la fase rápida de la formación de trombina sin embargo es transitoria por la presencia del IVFT que bloquea la activación y la generación de mayores dosis de trombina. Por lo que se requiere de una vía alterna que se genera sobre la superficie de las plaquetas, fase lenta pero continua y en esta vía alterna se producen grandes cantidades de trombina, suficientes para producir el coágulo de fibrina.

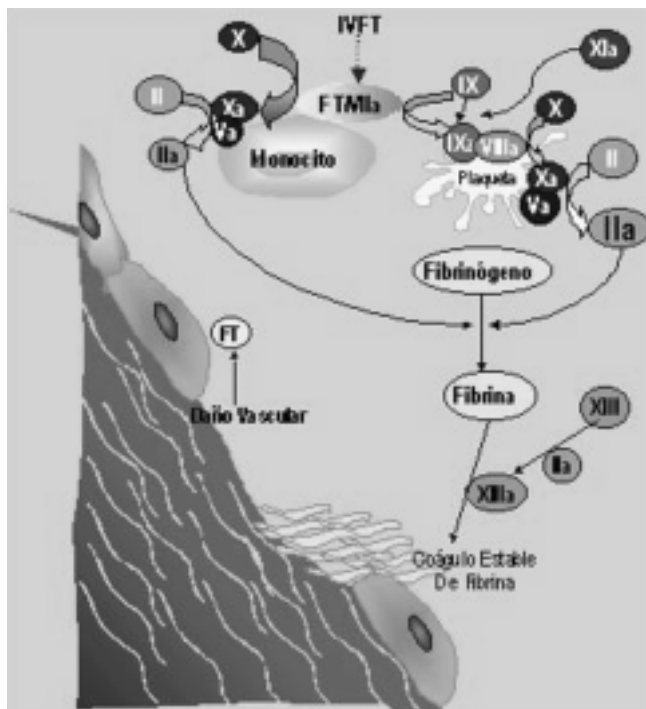


Fig. 5. Modelo Actual de la coagulación. El complejo FT/VIIIa inicia la hemostasia sobre los monocitos, la vía de amplificación de la hemostasia se genera sobre las plaquetas en donde no actúa el IVFT y por lo tanto, genera dosis altas de trombina suficientes para formar el coágulo estable de fibrina.

(IVFT) que se produce cuando el factor Xa es generado sobre el monocito, de esta manera se forma el complejo cuaternario; factor Xa, FT/VIIIa e IVFT y se bloquea la generación de trombina^{1,7,16} (Figuras 3 y 4).

La generación de trombina a partir del FT/VIIIa (Fase rápida pero transitoria) activa los cofactores VIII y V, activa al factor XI y activa a las plaquetas (Figura 3) Estas últimas proporcionarán la superficie necesaria para que se lleve a cabo la fase de amplificación de la hemostasia (Figura 4). La fase de amplificación y propagación que se lleva a cabo sobre las plaquetas, es posterior a la activación del factor IX por el complejo FT/VIIIa, el factor IXa se une al factor VIIIa (que fue activado por la trombina) y forman el complejo Xasa que actúa sobre su sustrato el factor X. El factor Xa se une a su cofactor el factor Va formando el complejo protrombinasa (Xa/Va/ Fosfolípidos y calcio) que activa a la protrombina para formar trombina (Figura 5). En fase de amplificación o fase lenta y continua no participa el IVFT y por lo tanto, se generan dosis altas de trombina.^{1,2,7,16}

La pregunta que siempre se genera con los nuevos conceptos sobre la coagulación sanguínea es ¿porque los hemofílicos sangran? y la respuesta es simple, la iniciación de la hemostasia con el complejo FT/VIIIa genera dosis insuficientes de trombina para lograr producir un coágulo estable de fibrina, esto es debido a la inhibición rápida de esta vía por el IVFT el cual frena la producción de trombina, por lo que se requiere de una vía de amplificación y propagación con la generación elevada de trombina, la cual no es inhibida por el IVFT, esta vía se lleva a cabo sobre las plaquetas a partir de los factores IXa y VIIIa, estos factores se encuentran disminuidos en la hemofilia A y B, respectivamente, por lo tanto, estos dos factores son indispensables para producir dosis altas de trombina para generar un coágulo de fibrina estable^{1,6}(Figuras 3 y 5).

Factor tisular en enfermedad

La expresión anormal del FT juega un papel importante en algunas situaciones patológicas como en pacientes con sepsis, trombosis arterial y cáncer entre otros. En las lesiones ateromatosas el FT se localiza alrededor del centro necrótico rico en lípidos, es posible que la LDL y los lípidos oxidados inducen la expresión del FT. La Proteína C Reactiva (PCR) también induzcan la expresión del FT sobre los monocitos.¹⁸ Asimismo, el FT se ha implicado en el proceso de la neo-angiogénesis y tumorigénesis.^{19,20}

La asociación del FT con malignidad se ha reconocido desde muchos años, la expresión del FT se ha correlacionado con la invasión y metástasis del tumor.¹⁹⁻²² Los eventos proteolíticos que se generan en el cáncer son dependientes de la iniciación del FT que se encarga

de la formación de una cubierta de fibrina sobre la superficie de células malignas que entran a la circulación sanguínea después de desprenderse de un tumor primario,²³ esta cubierta de fibrina se cree que protege las células tumorales circulantes de la actividad inmunológica hasta que se puedan adherir al endotelio de un lecho capilar y entonces establecerse como una lesión metastásica.²⁴ Se ha demostrado que en el melanoma metastásico existe un incremento en la expresión del FT que correlaciona con el grado de metástasis, por lo que se ha demostrado que la incubación con anticuerpos monoclonales contra el FT inhiben las metástasis.²⁵

Referencias

1. **Quintana GS, Martínez MC, Ambríz F Raúl.** Fisiología de la coagulación. En: Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambríz FR, Kasper C, editors. Hemofilia. México: Ed. Prado. 2001. p. 19-42.
2. **Quintana GS, Martínez MC.** Fisiología de la hemostasia secundaria. En: Manual de hemostasia y trombosis. México: Editorial Prado; 1996. p. 23-48.
3. **Miale JB.** Hemostasis and blood coagulation. In: Laboratory medicine hematology. 3rd ed. St. Louis, The CV Mosby Company; 1967. p. 999.
4. **Waalder BA.** Simultaneous contribution to the formation of thrombin by the intrinsic and extrinsic blood clotting systems. Scand J Clin Lab Invest 1957; 9:322-330.
5. **MacFarlane RG.** An enzyme cascade in blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964;202:498-499.
6. **Davie EW, Ratnoff OD.** Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964;145:1310-1312.
7. **Hoffman M, Monroe DM.** The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. Sem Hematol 38 (suppl 12): 6-9.
8. **Mannucci PM, Tuddenham EGD.** Medical Progress: The Hemophilias-From Royal genes to gene therapy. N Engl J Med 2001;344(23):1773-1779.
9. **Osterud B, Rapaport S.** Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII. Additional pathway for initiating blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:5260-5264.
10. **Davie EW.** Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. Thromb Haemost 1995;74:1-6.
11. **Rapaport SI, Rao LVM.** The tissue factor pathway: How it has become a "prima ballerina". Thromb haemost; 74: 7-12.
12. **Morrissey JH, Fakhrai H, Edgington TS.** Molecular cloning of the cDNA for tissue factor, the cellular receptor for the initiation of the coagulation protease cascade. Cell 1987;50:129-135.
13. **Bazan JF.** Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:6934-6938.
14. **Harlos K, Martin DMA, O'Brien DP, Jones EY, Stuart DI, Polikarpov I, Miller A, Tuddenham EGD, Boys CWG.** Crystal structure of the extracellular region of human tissue factor. Nature 1994;370: 662-666.
15. **Muller YA, Ultsch MH, de Vos AM.** Structure of the extracellular domain of human tissue factor: location of the factor VIIa binding site. Biochemistry 1994;33:10864-10870.
16. **Jurlander B, Thim L, Klausen NK, Persson E, Kjalke M, Rexen P, Jorgensen TB, Ostergaard PB, Erhardtson E, Bjorn SE.** Recombinant activated factor VII (rFVIIa): characterization, manufacturing, and clinical development. Sem Thromb Haemost 2001;27:373-383.
17. **Osterud B.** The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. Sem Hematol; 2001;38:2-5.
18. **Versteeg HH, Peppenlenbosch MP, Spek CA.** The pleiotropic effects of tissue factor: a possible role for factor VIIa-induced intracellular signaling? Thromb Haemost 2001;86:1353-9.
19. **Dvorak HF, Senger DR.** Fibrin as a component of the tumor stroma: origins and biological significance. Cancer Metastasis Rev 1983;2:41-73.
20. **Fidler IJ.** Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. Cancer Res 1978;38:2651-2660.
21. **Rickles FR, Edwards RL.** Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1983;62:14-31.
22. **Hu T, Bach RR, Horton R, Konigsberg WH, Todd MB.** Procoagulant activity in cancer cells is dependent on tissue factor expression. Oncol Res 1994;6:321-327.
23. **Murray JC.** Coagulation and cancer. Br J Cancer 1991;64:422-424.
24. **Constantini S, Kornowski R, Pomeranz S, Rappaport ZH.** Thromboembolic phenomena in neurosurgical patients operated upon for primary and metastatic brain tumors. Acta Neurochir 1991;109:93-7.
25. **Konigsberg W, Kirchhofer D, Riederer MA, Nemerson Y.** The TF:VIIa complex: clinical significance, structure-function relationships and its role in signaling and metastasis. Thromb Haemost 2001;86:757-771.



II. Proteína Z, TAFI y Anexinas como proteínas reguladoras de la coagulación sanguínea

Carlos Martínez-Murillo*

La hemostasia es un sistema biológico básico en los mamíferos que vigila la integridad de los vasos sanguíneos por medio de la interacción de elementos celulares y plasmáticos y mantiene la sangre fluida dentro de los vasos.^{1,2} El sistema se pone a prueba cuando en respuesta a la ruptura de un vaso sanguíneo, la sangre se expone al tejido extravascular iniciando las diferentes fases que lo componen.

La hemostasia se compone de las siguientes fases:

La hemostasia se divide en hemostasia primaria y hemostasia secundaria o coagulación. Cuadro I.

Cuadro I. Fases de la hemostasia y elementos que la integran.

Hemostasia Primaria	Hemostasia Secundaria
Endotelio	Endotelio
Plaquetas	Plaquetas
Proteínas:	Proteínas:
- Factor von Willebrand	- Factor von Willebrand/F.VIII:C
- Fibronectina	- Factores de la Coagulación:
- Osteonectina	I, II, V, VII, IX, X, XI, XII
- Trombospondina	
	Monocitos

Coagulación sanguínea

La coagulación constituye un sistema que forma parte del sistema de la hemostasia donde participan principalmente los factores de coagulación, plaquetas, endotelio y leucocitos, cuadro I. En la coagulación sanguínea la trombina es la enzima efectora del sistema de la coagulación, que además tiene una variedad de importantes funciones biológicas tales como: activación de plaquetas, conversión de fibrinógeno a fibrina, mecanismos de retroalimentación de amplificación e inhibición de la coagulación. La generación precisa y equilibrada de trombina en los sitios de daño vascular resulta en una serie de reacciones referidas colectivamente como coagulación sanguínea. El sistema de la coagulación es activado sobre la superficie de las células extravasculares por la exposición del factor tisular a la sangre.³ Cuadro II.

Recientemente se ha enfatizado el efecto del factor tisular (FT) en la nueva teoría de activación de la coagulación denominada "*teoría del factor tisular*", lo que ha proporcionado una visión coherente del fenómeno de la coagulación "*in vivo*". El FT es una proteína integral de la membrana presente en el endotelio y monocitos, esta proteína tiene la capacidad de unirse al Factor VII de la coagulación ya sea como zimógeno o en su forma activa (factor VIIa), al unirse el factor VIIa, el cual circula en pequeñas cantidades, al factor tisular se genera la activación del factor IX y del factor X (IXa y Xa), la reacción de amplificación existe cuando se genera a través del factor tisular factor VIIa, IXa, Xa, y los factor IXa y Xa pueden permanecer unidos a la superficie celular o diseminarse y unirse a superficies plaquetarias cercanas al sitio del daño vascular. Estas enzimas tienen el potencial de generar la activación de la trombina al actuar sobre su zimógeno, la protrombina, a través del complejo llamado protrombinasa, el cual consiste en un complejo enzimático unido a fosfolípidos integrado por Factor Xa, calcio, y un cofactor, el factor Va, quien es activado por factor Xa y la trombina. Una vez que se ha generado la trombina, esta enzima tiene la capacidad de activar al factor Va, factor VIIIa que integrarán dos complejos enzimáticos importantes. La activación del factor XI (XIa) por trombina constituye otro mecanismo de amplificación que resulta en la generación de más factor IXa, que a su vez activará factor X (Figura 1).

La máxima generación de trombina ocurre después que se ha generado el coágulo de fibrina. Esta trombina es importante por la generación adicional de fibrina y en la activación del factor XIII, el factor XIIIa es una transglutamidasa que estabiliza el coágulo a través de la formación de enlaces covalentes de la fibrina.

Regulación de la coagulación sanguínea

La regulación de la coagulación sanguínea se ejerce en cada nivel de la activación, ya sea por inhibición enzimática o por modulación de la actividad de los cofactores. La presencia de un sistema igualmente poderoso y equilibrado de anticoagulación o de regulación antitrombótica resulta del poder de amplificación y efector de la coagulación. Muchas de las enzimas de la coagulación son

* Clínica de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología (Unidad 103 y 204), Hospital General de México.

Cuadro II. Factores que participan en la coagulación

FACTOR	SINÓNIMO
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor hístico, factor tisular.
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina, factor lábil
Factor VI	No asignado
Factor VII	Proconvertina, autprotrombina I
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica
Factor IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma, autprotrombina II, factor antihemofílico B.
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocinasa, autprotrombina III.
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa, fibrinolisasa
Precalicroína	Factor de Fletcher
Ciníngeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc

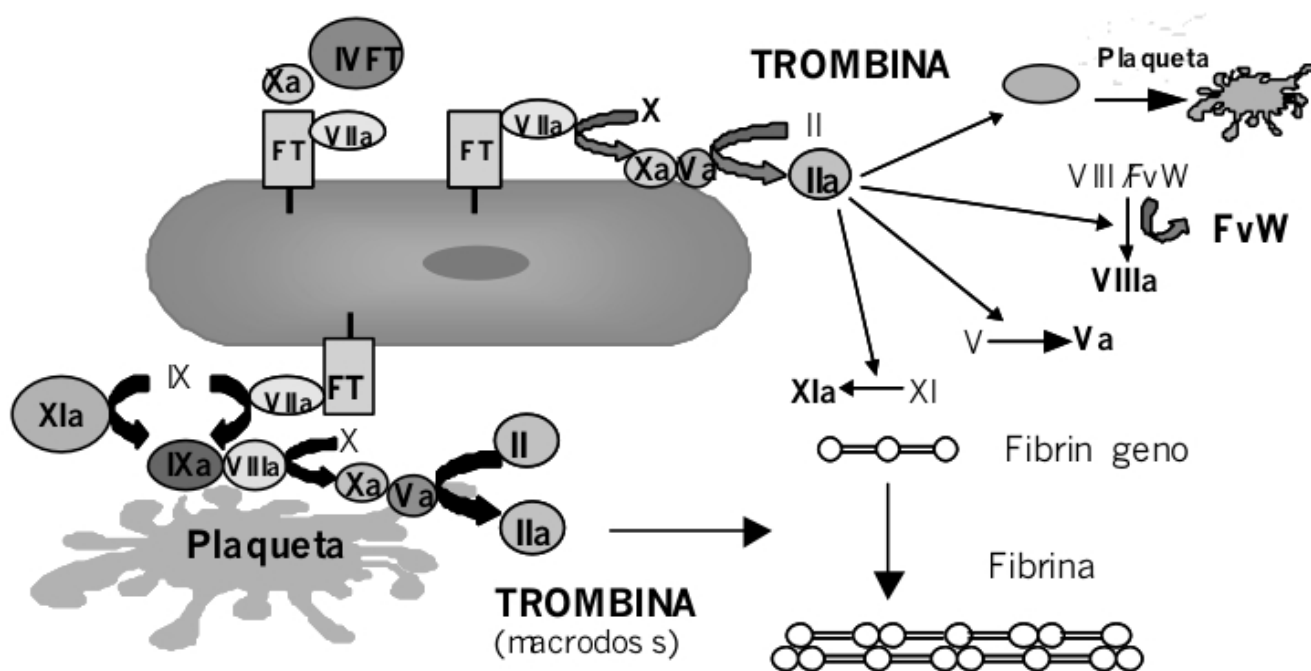


Figura 1. Esquema de activación de la coagulación sobre la superficie celular. FT- factor tisular, IVFT-inhibidor de la vía del factor tisular.

inhibidas por inhibidores de proteasa de serina también denominadas serpinas, como en el caso específico de la antitrombina, que inhibe específicamente a la trombina y otras proteasas de serina. La proteína C regula la coagulación por modulación de la actividad de los cofactores, factores VIIIa y IXa de la coagulación.

La existencia de nuevos reguladores de la actividad procoagulante como el caso del inhibidor de la vía del FT (IVFT), constituyen una nueva generación de inhibidores con un gran potencial en la salud y enfermedad.

Proteína Z

La proteína Z es un factor dependiente de la vitamina K que juega un papel importante en la regulación de la coagulación al ejercer la inactivación del factor Xa. Es una proteína de síntesis hepática con un peso molecular de 62,000 daltons; en plasma su vida media es de 2.5 días. La estructura de esta proteína tiene una considerable homología con factores proteasas de serina como el factor IXa y la proteína C; sin embargo, mantiene sus

diferencias porque la proteína Z no es una proteasa de serina. El gene que codifica para la proteína Z se encuentra en el cromosoma 13 y tiene 8 exones.⁴

Debido a los hallazgos de altas concentraciones de proteína Z en el endotelio vascular en sujetos sanos y también en el endotelio lesionado, se sugiere que esta proteína puede ser útil como marcador de proliferación endotelial.

Han y cols⁵ han demostrado que la proteína Z forma un complejo dependiente de calcio con el factor Xa sobre la superficie de fosfolípidos, y esta interacción genera la inhibición del factor Xa por un inhibidor de proteasa dependiente de la proteína Z.

Desde hace años⁶ se ha documentado que la trombina se une a las superficies de fosfolípidos en presencia de proteína Z; sin embargo, esta unión no ocurre en la ausencia de la proteína Z, esto explica la tendencia a la hemorragia en pacientes con disminución de proteína Z, incluso en pacientes con tendencia hemorrágica de origen no conocido se ha identificado disminución importante en la concentración de proteína Z. Por otra parte Yin y cols.⁷ identificaron una mayor tendencia protrombótica en pacientes homocigotos para la mutación Leiden en asociación con bajos niveles de proteína Z.

Es extraño como los defectos de una proteína pueden ocasionar tanto una tendencia hemorrágica como trombótica; sin embargo, otras proteínas presentan esta dualidad como las disfibrinogenemias, los defectos en protrombina y de factor V.

Inhibidor Fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI)

Es una proteína plasmática de 60 kDa que circula en el plasma en concentraciones de 75 nM, es un zimógeno que es activado a una enzima tipo carboxipeptidasa B mediante una ruptura del aminoácido arginina (92),

reacción que es catalizada por la trombina. Esta enzima denominada TAFI (Thrombina Activable Fibrinolysis Inhibitor)⁸ cataliza la ruptura en los residuos de arginina y de la región carboxiterminal de la fibrina lisina, como consecuencia de esto la retroalimentación positiva sobre la activación del plasminógeno es eliminada y el proceso de fibrinólisis suprimido.

A altas concentraciones de trombina que se generan al formarse el coágulo de fibrina se une al cofactor celular, trombomodulina que puede activar al TAFI en cantidades suficientes, con una eficiencia catalítica 1250 veces mayor que la trombina sola. El TAFI activado (TAFIa) *in vitro* puede romper los residuos carboxi terminales de varios péptidos, incluyendo péptidos biológicamente activos como bradicinina y anafilotoxinas.

Normalmente los residuos de lisina de la región carboxiterminal de la fibrina se unen con una elevada afinidad al plasminógeno y al activador tisular del plasminógeno (t-PA) generando plasmina sobre el coágulo de fibrina. La activación del TAFI durante la formación del coágulo de fibrina resulta en la eliminación de los residuos de lisina y en consecuencia en una menor producción de plasmina.

La importancia del TAFI radica en que las variaciones en sus concentraciones pueden generar un potencial efecto protrombótico al perderse su capacidad antifibrinolítica.⁹

Anexinas. Las anexinas constituyen una superfamilia de proteínas que se caracterizan por la presencia de una endonexina que media la unión del calcio con los fosfolípidos. Al momento actual más de 90 anexinas han sido encontradas en 45 especies.¹⁰ Las anexinas son consideradas primariamente como una proteína intracelular, compuestas de una superficie cóncava y una convexa de acuerdo a la imagen de cristalografía.

Las anexinas tienen una particular predilección a unirse a fosfolípidos de carga negativa y aunque son intracelulares, algunas de ellas se exteriorizan y ejercen

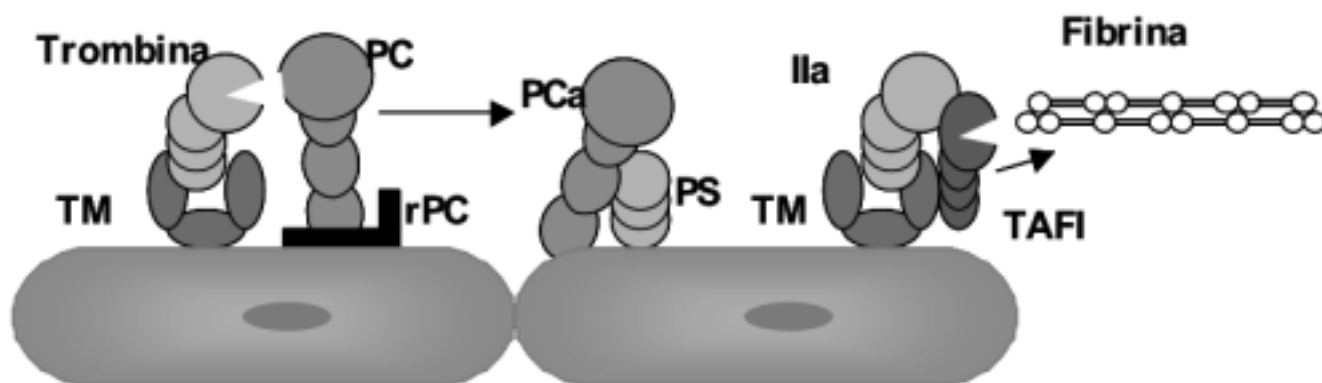


Figura 2. Activación del TAFI por el complejo trombomodulina-trombina

diferentes actividades biológicas como; la anexina A1 inhibe la inflamación, la Anexina A2 funciona como receptor de t-PA y regula la formación de plasmina sobre la superficie celular.

La importancia de las anexinas ha quedado demostrada recientemente al encontrarse que las anexinas A2 y A5 juegan un papel importante en la fisiopatología de la fibrinólisis en la leucemia aguda promielocítica,¹¹ donde se han encontrado altos niveles de anexina A2, por su parte la deficiencia de Anexina A5 se ha asociado con trombosis. Es por ello que los defectos en la expresión de anexinas se denominan "Anexinopatías".¹²

Referencias

1. **Martínez-Murillo C, Quintana González S.** Fisiología de la hemostasia primaria. Manual de hemostasia y trombosis. México, D.F.: Editorial Prado; 1996. p. 5-22.
2. **Quintana-González S, Martínez-Murillo C.** Fisiología de la hemostasia secundaria. Manual de hemostasia y trombosis. México, D.F.: Editorial Prado; 1996. p. 23-48.
3. **Dahlbäck B.** Blood coagulation. The Lancet 2000; 355:1627-1632.
4. **Kemkes-Matthes B, Matthes KJ.** Protein Z. Sem Thromb Haemost 2001;5:551-556.
5. **Han X, Fiehler R, Broze GJ.** Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. Blood 2000;96:3049-3055.
6. **Ravi S, Mauron T, Lammle B, Wuillemin W.** Protein Z in healthy human individuals and in patients with a bleeding tendency. Br Haematol 1998;5:1219-1223.
7. **Yin ZF, Huang ZF, Cui J.** Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. Proc. Natl Acad Sci USA 2000;97:6734-6738.
8. **Nagashima M, Yin ZF, Zhao L, White K, Zhu Y, Lasky N, Halks-Miller M, Broze GJ, Fay WP, Morser J.** Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) deficiency is compatible with murine life. J Clin Invest 2002;110:101-110.
9. **Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y.** Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;2:660-665.
10. **Chris P, Reutelingsperger M.** Annexins: key regulators of haemostasis, thrombosis and apoptosis. Thromb Haemost 2001;86:413-419.
11. **Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, Lev EA, Hajjar KA.** Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 1999;340:994-1004.
12. **Rand JH.** "Annexinopathies" a new class of diseases. N Engl J Med 1999;340:1035-1036.

III. Actualidades en el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Von Willebrand

Rafael Jiménez*

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un problema de sangrado que se caracteriza por ser un defecto hemostático complejo. La función plaquetaria anormal, expresada como tiempo de sangrado prolongado, es un hallazgo frecuente y puede estar acompañado de un defecto de la coagulación sanguínea, producto de una disminución del factor VIII coagulante (FVIIIc). Estas anomalías son producto de alteraciones cualitativas y/o cuantitativas del factor von Willebrand (FvW), una glucoproteína multimérica grande que circula en el plasma formando un complejo con el FVIIIc.

Por su frecuencia, la EvW es el primer defecto hereditario de la coagulación¹, seguido por las hemofilias y, aunque su prevalencia verdadera es difícil de establecer, debido a que po lo general los casos leves no son sometidos a pruebas diagnósticas, en la actualidad se conoce que los individuos heterocigotos tienen una frecuencia cercana al 1% en la población general,^{2,3} cifra que hemos corroborado en Costa Rica.

Esta enfermedad es un fiel reflejo de lo que el desarrollo científico puede lograr y es un buen ejemplo de la complejidad de un padecimiento médico que posee múltiples facetas y que afecta diferentes territorios anatómicos. Por otra parte, los criterios diagnósticos de este problema han variado mucho en los últimos años, precisamente por los adelantos sobre las bases moleculares de esta enfermedad. En el momento actual es, a veces, difícil establecer el diagnóstico correcto de esta entidad, sobre todo porque el conjunto completo de pruebas de certeza se realiza sólo en Centros muy especializados. Esto complica la correcta clasificación y por consiguiente el manejo clínico de los pacientes. Además, hay varios cuadros clínicos que pueden cursar temporalmente con tendencia al sangrado y que presentan hallazgos de laboratorio semejantes a los encontrados en la EvW, los cuales son considerados casos adquiridos de esta enfermedad. Como el diagnóstico de ellos es igual al de la enfermedad hereditaria, se hablará aquí de la EvW en forma general.

* Laboratorio de Investigación, Hospital Nacional de Niños, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Debe hacerse énfasis de que lo primero que hace sospechar que un paciente presente una EvW es una diátesis hemorrágica congénita, con manifestaciones clínicas de leves a severas, las cuales podrían haber pasado inadvertidas en muchos pacientes, en algunos de ellos sólo se presentan epistaxis o menorragias. Independientemente del sexo, la historia familiar positiva ayuda a pensar en este problema, pero una historia familiar negativa no la descarta porque los casos pueden haber pasado inadvertidos o ser mutaciones *de novo*. Por lo tanto, a todo paciente con historia de sangrado en mucosas en el que se sospeche una EvW, se le deberá realizar inicialmente una serie de pruebas generales de escrutinio, seguidas luego de pruebas específicas y de discriminación, dependiendo de la disponibilidad que tenga el Centro de trabajo.

La EvW puede presentar alteraciones en las plaquetas o en el tipo o cantidad del FvW y sobre ello diremos algunas cosas.

Plaquetas

Las manifestaciones clínicas de la EvW son muy heterogéneas y el estudio de las variantes del FvW ha ayudado a entender la participación de las plaquetas en la adhesión y en la agregación de éstas a los vasos sanguíneos dañados, así como la participación de las plaquetas en la formación de trombos en la circulación arterial. De tal manera, estos estudios han clasificado al menos cuatro receptores plaquetarios llamados glicoproteínas (GP) e integrinas de membrana, que son indispensables para la adhesión de las plaquetas a las matrices endoteliales: GP Ib-IX-V, GP Ia-IIa, GP IIb-IIIa y GP Ic-IIa. Además, la agregación plaquetaria es mediada por el FvW y por el fibrinógeno, los cuales se unen a la GP Ib-IX-V.

Factor von Willebrand

El FvW es sintetizado en las células endoteliales y en los megacariocitos, y comprende una serie de cambios bioquímicos que transforman un precursor pro-FvW en una serie de multímeros, los cuales varían desde pesos moleculares gigantescos hasta pesos moleculares más pequeños. Estos multímeros son liberados desde los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, así como desde los gránulos alfa (de las plaquetas). Está confirmado que el acúmulo de las formas más activas de los multímeros del FvW en los sitios de daño vascular favorece la adhesión y la agregación de las plaquetas al endotelio vascular.

Por lo tanto, un aspecto que es importante definir es si un paciente en que se sospeche una diátesis hemorrágica posee FvW en cantidades normales o si el tipo de FvW que presenta es anormal desde el punto de vista bioquímico.⁴

Clasificación

La EvW se clasifica en tres categorías principales:⁵

Tipo 1: deficiencia cuantitativa del FvW.

Tipo 2: deficiencias cualitativas o mutaciones del FvW.

Tipo 3: deficiencia total del FvW.

Esta clasificación es la forma sencilla de definir las diferentes formas de la EvW debido a que en el Tipo 2 se señalan cuatro subtipos, producto de la diferente conformación de los multímeros del FvW. En este sentido podemos citar el subtipo 2A, que además de no tener multímeros de alto peso molecular presenta función plaquetaria disminuida. El subtipo 2B tiene además de alteraciones cualitativas concretas, un aumento de la afinidad plaquetaria por la GP Ib. El subtipo 2M es una variante del FvW con función plaquetaria disminuida y con la presencia de multímeros de alto peso molecular. El subtipo 2N es una variante con marcada disminución de la afinidad del FvW por el FVIIIc.

Debe decirse que la selección del tratamiento para cada caso en particular varía y que por eso cada paciente debe ser diagnosticado correctamente. Las diferentes pruebas diagnósticas se basan en las distintas acciones que tiene el FvW, conocidas por la caracterización molecular de esta molécula. Por lo tanto existen algunas pruebas que evalúan la funcionalidad plaquetaria, mientras otros análisis miden la función o la presencia del FvW.

Diagnóstico de laboratorio

Los pacientes que son sometidos a estudios de laboratorio para conocer si presentan EvW, deben ser diagnosticados correctamente con el fin de poder tratarlos en forma adecuada. En algunos casos las pruebas deben repetirse para definir si un paciente presenta EvW. Un problema frecuente es que hay gran cantidad de pacientes de ambos sexos que presentan síntomas leves de sangrado, sobre todo epistaxis, en los que se podría pensar en la posibilidad de una EvW. Los estudios de laboratorio se clasifican en pruebas de escrutinio, específicas y discriminatorias.⁶

Pruebas de escrutinio: entre ellas deben realizarse el cómputo plaquetario, el tiempo de sangrado estandarizado, el tiempo de cierre (una prueba relativamente nueva que permite una evaluación rápida y simple de la función plaquetaria dependiente del FvW), y el tiempo de tromboplastina parcial.

Pruebas específicas: es importante hacer notar aquí que tanto el FvW como el FVIIIc dependen del grupo sanguíneo del sistema ABO y que los sujetos tipo O presentan niveles más bajos de ambos factores. Por esta razón, algunos laboratorios utilizan diferentes valores normales para esos factores en el momento de definir si existe disminución de ellos. También la edad, el grupo étnico y el estatus hormonal tienen influencia sobre los niveles de ambos factores. Algunas de las siguientes pruebas miden fundamentalmente la presencia de las moléculas del FvW, sin importar si este es o no funcional. Entre las pruebas específicas tenemos el nivel de antígeno del FvW y la actividad del cofactor de la ristocetina.

Pruebas discriminatorias: estas pruebas a veces no son indispensables para hacer el diagnóstico general de EvW, pero son necesarias para definir algunos subtipos. Entre ellas tenemos la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), el análisis de los multímeros del FvW y la prueba de unión entre el FvW y el FVIIIc.

Tratamiento

Las dos principales modalidades de tratamiento son el uso de la desmopresina y la transfusión de productos sanguíneos que contengan el complejo FvW-FVIIIc.⁷ Sin embargo, debe recordarse que, dependiendo del subtipo de EvW, la desmopresina puede ser útil, es ineficaz o inclusive contraproducente. De ahí que la correcta clasificación de la EvW es estrictamente necesaria.

La EvW en los países en vías de desarrollo

En Argentina, México, Venezuela, Costa Rica y otros países, se han hecho esfuerzos por conocer la prevalencia real de la EvW. Sin embargo, el mayor problema de la EvW en nuestros países no es conocer el número de casos sino la forma de diagnosticarlos, debido a que en muchos lugares no se cuenta con pruebas diagnósticas específicas y por lo tanto los casos continúan sin ser

detectados. Además, las formas de tratamiento tienen a menudo limitaciones presupuestarias, lo que complica el manejo de estos pacientes.

Conclusiones

La EvW es una enfermedad compleja que produce sangrado en piel y mucosas y que gracias a la evolución de la biología molecular se han podido conocer a fondo sus múltiples variantes. Debido a que tanto las plaquetas como el FvW pueden estar implicados, las manifestaciones clínicas, las pruebas de laboratorio para el correcto diagnóstico y las variantes de tratamiento, hacen de ella una entidad difícil de diagnosticar. Por otra parte, como el tipo de tratamiento difiere según algunos subtipos, en los países en que no es posible diagnosticarla correctamente tampoco se tiene un manejo clínico adecuado.

Referencias

1. **Rodeghiero F, Castaman G, Dini E.** Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-59.
2. **Valverde BE, Jiménez R, Mora LA, Zúñiga ME.** Prevalencia de la enfermedad de von Willebrand en niños escolares costarricenses. Tesis, Universidad de Costa Rica 1991.
3. **Diez-Ewald M, Vizcaíno G, Arteaga-Vizcaíno M, Fernández N, Weir-Medina J, Gómez O.** Epidemiology of von Willebrand disease in the state of Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1991;32: 187-99.
4. **Ruggeri ZM.** Developing basis and clinical research on von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:147-9.
5. **Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, Meyer D, Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A.** Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.
6. **Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neuman C, Trossaert M, Meyer D.** Screening for von Willebrand disease with a new analyser using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-31.
7. **Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A.** Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:160-74.



IV. Coagulación intravascular diseminada

José Diego Flores-Chapa*

El estado coloidal condiciona la vida; la destrucción de este estado, es decir, la floculación, determina la enfermedad y la muerte" Auguste Lumiere.

Siendo la coagulación intravascular diseminada (CID) un síndrome caracterizado por la activación anormal de la hemostasia, que ocasiona producción y consumo exagerado de plaquetas y factores de la coagulación, originando aumento en la formación y destrucción de la fibrina, Lumiere, mas conocido por el cinematógrafo que por sus teorías biológicas, definió sin saber, el comportamiento de esta entidad, basándose en la teorías humorales.¹ Actualmente se define a la CID, como un proceso patológico de etiología múltiple, debido a la presencia de trombina en la sangre, lo que ocasiona aumento en la producción de fibrina, microtrombosis y por consiguiente hipofibrinogenemia, trombocitopenia, fibrinolisis y hemorragia.² Existen mecanismos primarios y secundarios de la enfermedad¹ que se relacionan entre si:

A. Primarios

1. Sustancias tromboplásticas (daño tisular): Activación de la vía extrínseca, Inhibición de antitrombina III (ATIII).
2. Efecto de contacto (daño endotelial): Activación de la vía intrínseca, generación de calicreína y bradiquinina (vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular).
3. Plaquetas: Liberación de factores plaquetarios (activación de la vía intrínseca).
4. Proteasas: Exacerbación función plaquetaria, activación del factor X, activación de la protombina, desfibrinación.

B. Secundarios

1. Hemodinámica: Estimulación efecto de contacto, activación de plaquetas-
2. Hiperproteinemia: Repercusión sobre hemodinámica, activación plaquetaria-
3. Acidosis: Inhibición de cofactor II y ATIII, hiperactividad plaquetaria-

La etiología de la CID¹ es basta y se relaciona con los mecanismos primarios y secundarios de su producción. Los estadios de la CID van de acuerdo a la evolución en las alteraciones de la hemostasia:^{1,3}

Estadio I: Actividad tromboplástica: Isocoagulabilidad, actividad de sistemas de Inhibidores, actividad del sistema mononuclear fagocítico.

Estadio II: Compensado: Hipercoagulabilidad / fibrinolisis, no trombosis.

Estadio III: Descompensado: Hipercoagulabilidad / fibrinolisis, trombosis, daño orgánico.

Estadio IV: Clínico: Hipocoagulabilidad: consumo de factores, falla orgánica.

La CID se clasifica de acuerdo al tiempo en aguda y crónica y en cuanto a la localización en generalizada y localizada. Para hacer el diagnóstico de CID se requiere: causa que lo justifique, cuadro clínico compatible y alteraciones de laboratorio características. Estas últimas son diferentes, de acuerdo al estadio en que se encuentre la CID:

Estadio I: Actividad tromboplástica: Pruebas de hemostasia normales.

Estadio II: Compensado: Fibrinógeno normal o disminuido, productos de degradación de la fibrina (PDF) y Dímero D (DD) aumentados, TTPa, TP, TT: cortos, normales o prolongados, Factores V, X y XIII: normales o disminuidos, Plaquetas normales o disminuidas.

Estadio III: Descompensado: TTPa, TP, TT: normal o prolongados, disminución de factores V, X y XIII, AT III disminuida, hipofibrinogenemia, plasmina elevada, plasminógeno disminuido, lisis de euglobulina positiva, PDF y DD aumentados, trombocitopenia.

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

A través de estudios moleculares, se puede hacer diagnóstico de la CID, midiendo la actividad protrombínica, con el Fibrinopéptido A (FPA), el Fragmento de la protrombina (F1+2) y Complejo trombina-antitrombina (TAT), o bien la actividad fibrinolítica, con el Complejo plasmina-antiplasmina (PAP), donde todos ellos se encuentran elevados. Existen controversias en el tratamiento de la CID, dadas las alteraciones encontradas;⁴⁻⁶ sin embargo, los siguientes puntos son útiles a tomar en cuenta para su manejo: corrección de la causa, terapia

* Servicio de Hematología, Centro Médico "20 de Noviembre", México DF, México.

intensiva de apoyo, terapia de reemplazo, disminución en la formación de trombina, inhibición de la trombina, antifibrinolítico. Para el manejo de reemplazo, deberá realizarse cada 4 a 8 horas, dependiendo de la intensidad de la hemorragia y se suspenderá al corregirse el sangrado o tendencia a la normalización de las pruebas de coagulación. Para disminuir la formación de la trombina se utiliza la heparina, sin embargo, por las desventajas que presenta su actividad, está indicada en las siguientes entidades: púrpura fulminante, leucemia promielocítica aguda, Sx. Huevo muerto y retenido, aneurisma aórtico prequirúrgico, carcinoma metastático, septicemia, falla al manejo sustituto, septicemia. En caso de inhibir a la trombina, se utiliza ATIII, por vía endovenosa, a una dosis de 70 U/Kg, para elevar la actividad de la ATIII al 70%. Los antifibrinolíticos se utilizan cuando hay falla al manejo con heparina o ATIII, no recuperación de niveles de factores de coagulación, incremento de DD o PDF, disminución del plasminógeno, incremento de PAP o plasmina; se utiliza el ácido épsilon-amino-caproico a 100 mg/Kg, IV lenta ó el ácido tranexámico a 1 mg/Kg, IV. En la actualidad se están utilizando heparinas de bajo peso molecular, que disminuyen el riesgo de trombocito-

penia sin incrementar el sangrado. La administración de inhibidores de proteasas o del sistema tisular. Concentrados de proteína C activada o péptidos inhibitorios de citocinas.

Referencias

1. **Paby C.** Coagulación intravascular diseminada y localizadas. 1st ed. Toray-Masson; 1976.
2. **Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors.** Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott Company, 1994.
3. **Toch CH.** Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001 Dec;27(6):653-6.
4. **Maxson JH.** Management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2000 Sep;12(3):341-52.
5. **de Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J, Levi M.** Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: rationale for use and clinical experience. *Semin Thromb Hemost* 2001 Dec;27(6):667-74.
6. **Opal SM.** Clinical impact of novel antocoagulation strategies in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2001 Oct;7(5):347-53.

