

Fisiología del sistema de coagulación

Jaime García-Chávez^a, Raúl Carrillo-Esper^b y Abraham Majluf-Cruz^{c,*}

^aDepartamento de Hematología, UMAE Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

^bColegio Mexicano de Anestesia, México, D.F., México

^cUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS, México, D.F., México

RESUMEN

El endotelio intacto mantiene la sangre en estado líquido por diversos mecanismos. Ante una lesión, la hemostasia detiene la hemorragia en dos fases. La hemostasia primaria controla la hemorragia por vasoconstricción y activación plaquetaria y es temporal. A la formación de fibrina se le llama hemostasia secundaria. La formación del coágulo plaquetario requiere de diversos pasos comprendidos en la fisiología plaquetaria incluyendo la adhesión plaquetaria, su conversión en esferas con pseudópodos y la secreción de agonistas que permiten la agregación. La hemostasia requiere de una red de fibrina para fortificar al coágulo plaquetario. La fase fluida convierte al fibrinógeno en fibrina mediante trombina. La formación de esta depende de dos vías que difieren en la manera de activar al factor X (FX) ya que comparten una vía común después de activarlo. El fibrinógeno activado o monómero de fibrina se polimeriza y forma fibrillas. Además, la trombina activa otros factores; se autoactiva y activa y agrega plaquetas. La activación directa por la vía extrínseca es breve e insuficiente para sostener la hemostasia por lo que la intrínseca es indispensable para la persistencia hemostática. La fibrinolisis y hemostasia se relacionan estrechamente formando y degradando fibrina. La fibrinolisis previene el depósito de fibrina en el vaso e impide la obstrucción del flujo sanguíneo y depende de la enzima plasmina la cual hidroliza al fibrinógeno (fibrinolisis) y a la fibrina (fibrinolisis) produciendo productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina. La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario. Su inicio, crecimiento y mantenimiento están estrechamente regulados, temporal y espacialmente. El plasma tiene agentes que inhiben la actividad de factores hemostáticos y fibrinolíticos, los cuales limitan y localizan la hemostasia y la fibrinolisis.

ABSTRACT

The endothelium has several functions. While intact it maintains blood in a fluid state due to the action of several anticoagulant mechanisms. After wound occurred, hemostasis stops bleeding in two steps. The first is not permanent but helps controlling hemorrhage by vasoconstriction and platelet activation. Secondary hemostasis encompasses the fibrin formation process. Platelet cloth requires platelet adhesion, conversion of platelets into spheres, and secretion of agonists that allow platelet aggregation. Hemostasis requires a fibrin network in order to strength the platelet cloth. Fluid phase of hemostasis converts fibrinogen into fibrin by using thrombin at the end of these reactions. Thrombin generation depends on two pathways that differ in the way they activate FX although they follow a common pathway after activation of this last factor. Activated fibrinogen, also called fibrin monomer, polymerizes and forms fibrils. Moreover, thrombin auto-activates and activates several other hemostatic factors and platelets. Direct activation of secondary hemostasis through extrinsic pathway is brief and insufficient to hold hemostasis properly. Therefore, intrinsic pathway is a condition to achieve an adequate hemostatic function. Both, fibrinolysis and hemostasis deeply interact each other forming and degrading fibrin. Fibrinolysis prevents fibrin deposition in the vessel impeding obstruction of blood flow. It depends on plasmin which hidrolyses fibrinogen (fibrinolysis) and fibrin (fibrinolysis). Cloth formation occurs and persists only when and it is necessary. Starting, growing and maintenance of cloths are closely regulated in time and space. Human plasma has several agents that inhibit the activity of hemostatic and fibrinolytic factors and that may localize and regulate the hemostatic and fibrinolytic processes.

Palabras clave

Hemostasia, fibrinolisis, plaquetas, trombina, plasmina.

Key words

Hemostasis, fibrinolysis, platelets, thrombin, plasmin.

Introducción

El endotelio tiene numerosas funciones. El endotelio intacto expresa anticoagulantes y profibrinolíticos; vasodilatadores que inhiben a las plaquetas (prostaciclina y óxido nítrico); expresa glicosaminoglicanos semejantes a la heparina que activan a la antitrombina (AT) para inhibir factores hemostáticos activados; expresa trombomodulina

(Tm) que se une a la trombina para hacerla antihemostática (el exceso de trombina intravascular se une a la Tm y activan a la proteína C (PC), la cual detiene la generación de trombina).

Hemostasia

Ante una lesión la hemostasia se activa para detener la hemorragia. Tiene dos fases. La hemostasia primaria controla la

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Majluf Cruz. Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS Apartado Postal 12-1100, México 12, D.F., México

hemorragia mediante vasoconstricción y activación plaquetaria y es temporal. Al fenómeno de la formación de la fibrina se le denomina hemostasia secundaria y su función es reforzar el tapón hemostático. La vasoconstricción es crucial en el control rápido de la hemorragia.¹ El endotelio controla todo el sistema. Luego de una lesión, el endotelio antihemostático se vuelve prohemostático: secreta factor tisular (FT), genera trombina, permite la adhesión plaquetaria y produce activadores de plaquetas, leucocitos y monocitos.² El flujo sanguíneo cambia la fluidez y hemostasia normales,³ facilita el transporte de plaquetas y factores a la lesión y limpia el área de plaquetas y factores activados. Los leucocitos y los eritrocitos intervienen en la hemostasia; estos últimos influencian la hemostasia al liberar adenosín difosfato para la adhesión plaquetaria y aumentan la reactividad plaquetaria. Los neutrófilos inhiben la activación plaquetaria y su reclutamiento, modulando el tamaño del coágulo.

Plaquetas

Son restos citoplasmáticos de los megacariocitos. Tienen gránulos que contienen múltiples factores hemostáticos e inflamatorios y actina que retrae el coágulo y que permite el cambio de forma y contracción plaquetarias. El sistema canalicular citoplasmático le permite intercambiar sustancias con el plasma. Su membrana activada acelera la hemostasia. La formación del coágulo plaquetario tiene varias etapas. Primero se adhieren al subendotelio expuesto a la sangre, se unen al colágeno vascular y luego se convierten en esferas con pseudópodos. Despues inicia la secreción de sustancias que aceleran la formación del coágulo y la reparación tisular. Los agonistas se unen a sus receptores plaquetarios y permiten la unión a otras plaquetas haciendo crecer el coágulo (agregación). El fibrinógeno y su receptor, la glicoproteína IIb/IIIa, son necesarios para la agregación. Las plaquetas activas aceleran la formación de fibrina al proveer los fosfolípidos de las reacciones de la fase fluida. La membrana activada expone fosfolípidos negativos, expresa ligandos para los factores V_a, VIII_a, IX, IX_a y X_a y ofrece una superficie ideal para las reacciones hemostáticas.

Fase fluida de la hemostasia

La hemostasia requiere de una red de fibrina insoluble formada en la fase fluida de la hemostasia para fortificar al coágulo plaquetario. Los factores permanecen en la sangre aunque algunos son extravasculares en concentraciones mínimas. El FT extravascular se activa al contacto con la sangre. Los factores II, VII, IX y X, dependen de la vitamina K para su síntesis hepática. Tienen diez a doce ácidos γ -carboxiglutámico que se unen al calcio, puente entre los factores y la superficie de fosfolípidos.⁴ Si los factores no tienen completos sus ácidos γ -carboxiglutámico por deficiencia de vitamina K, son inútiles hemostáticamente. Los anticoagulantes orales inhiben el reciclaje hepático de la vitamina K lo que resulta en una deficiencia de ácido γ -carboxiglutámico en los factores dependiente de la vitamina K.

El objetivo de la fase fluida es convertir una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina.

La conversión depende de la trombina. La formación de trombina depende de dos vías o cascadas de reacciones. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación (extrínseco), es el FT. La vía intrínseca se llama así porque todos sus factores se encuentran en la sangre; se inicia al contacto del FXII con superficies extrañas. Las vías difieren en la manera de activar el FX ya que comparten una vía común después de activarlo. Existen mecanismos de retroalimentación e interacción entre ambas por lo que es difícil identificar un factor como perteneciente a una sola vía.

En la fase fluida los zimógenos se convierten en enzimas y esta enzima activa al zimógeno siguiente en la cascada.⁵ Se amplifica un estímulo pequeño inicial que progresó hasta trombina. Las reacciones hemostáticas ocurren sólo en presencia de membranas activadas de plaquetas, leucocitos o endotelio lo que limita la hemostasia al sitio de lesión. El fibrinógeno se convierte en fibrina por efecto de la trombina.⁶ El fibrinógeno activado o monómero de fibrina se polimeriza y forma fibrillas que se degradan fácilmente por la plasmina. El FII se convierte en trombina al final de la fase fluida. La conversión del FII depende del FXa en presencia de FV activado (FVa), fosfolípidos y calcio (complejo de protrombinasa).⁷ La trombina cumple varias funciones hemostáticas. Rompe al fibrinógeno y produce fibrina; activa a los factores XIII, V, VIII, XI y PC; se autoactiva; y activa y agrega plaquetas. Realmente, la fase fluida se inicia por la vía extrínseca, sin embargo, la intrínseca se requiere para mantener y amplificar la formación de fibrina. Luego de una lesión el FT se pone en contacto con la sangre donde se une inmediatamente al FVII convirtiéndolo en FVIIa.⁸ La vía extrínseca se inicia con el complejo FT-FVII⁹ que activa al FX y al FIX.¹⁰ En el FX convergen las vías intrínseca y extrínseca; la activación directa depende del complejo FT-FVIIa y la indirecta del FIXa pero ambas vías son necesarias en la hemostasia normal. La activación directa por la vía extrínseca es breve e insuficiente para sostener la hemostasia por lo que la vía intrínseca es indispensable para la persistencia hemostática.¹¹ La vía intrínseca se inicia al contacto de la sangre con células no hemáticas o con superficies extrañas al vaso (12). El FIX se activa por ambas vías de la fase fluida y se convierte en FIXa que a su vez convierte al FX en FXa en presencia del VIII_a, fosfolípidos y calcio (complejo "diezasa").^{13,14}

Fibrinolisis

Aunque opuestos aparentemente, fibrinolisis y hemostasia se relacionan estrechamente formando y degradando fibrina. La fibrinolisis o disolución de coágulos fibrinoides previene el depósito de fibrina en el vaso e impide la obstrucción del flujo sanguíneo. La lisis prematura del coágulo produce hemorragia o su reactivación en la lesión. La fibrinolisis depende de la enzima plasmina que se encuentra en el plasma como plasminógeno. La fibrinolisis es una cascada de zimógenos, enzimas activas y sus inhibidores. Normalmente, se encuentra en reposo. Como se activa y regula para disolver la fibrina circulante sin lisar el coágulo verdadero depende de la producción y liberación endotelial del activador tisular del plasminógeno (aTP) y su inhibidor (laTP-1); de la depuración de aTP; de la

activación del plasminógeno; y de la inhibición de la activación y efecto de la plasmina.¹⁵ La activación de la fibrinolisis ocurre sobre la membrana celular en donde la plasmina queda protegida de la inactivación. El plasminógeno se encuentra en el plasma y otros fluidos. La plasmina hidroliza al fibrinógeno (fibrinógenolisis) y a la fibrina (fibrinolisis) produciendo productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina.¹⁶ Existen activadores del plasminógeno intrínsecos y extrínsecos. Los primeros actúan cuando la sangre contacta superficies extrañas. Los extrínsecos están fuera de la sangre en casi todos los tejidos: aTP, el activador del plasminógeno tipo urocinasa y la urocinasa. El aTP liberado del endotelio tiene una gran afinidad por la fibrina y es clave en la fibrinolisis. La urocinasa se excreta por orina y activa al plasminógeno del endotelio urogenital.¹⁷ La estreptocinasa, derivada del cultivo de estreptococos b-hemolíticos, activa al plasminógeno cuando hace complejo con él.

Regulación del sistema de coagulación

Al lesionarse un vaso se forma el coágulo que no se extiende a lo largo del lumen ni tampoco lo ocuye. La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario. Con el tiempo, se reemplaza por tejido conectivo. El inicio, crecimiento y mantenimiento del coágulo están estrechamente regulados, temporal y espacialmente. Dos fenómenos limitan la propagación del coágulo, el endotelio anticoagulante y la dependencia de hemostática y fibrinolítica de una superficie celular. El movimiento de la sangre limpia el sitio de lesión del exceso de factores y plaquetas activados. Para que el trombo se forme se requieren estasis venosa y estado protrombótico. Además, el plasma tiene agentes que inhiben la actividad de factores hemostáticos y fibrinolíticos. Los naturales son la AT, el cofactor II de la heparina, la α_2 -antiplasmina, laTP-1, el inhibidor de la PCa y el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) los cuales limitan y localizan la hemostasia y la fibrinolisis. La AT es el inhibidor más importante de la trombina y de los factores XIIa, Xla, Xa, IXa, TF-VIIa, calicreína y plasmina.¹⁸ Su efecto es acelerado por la heparina. El IVFT modula la vía extrínseca inhibiendo al complejo FT-FVIIa. La fibrinolisis se considera como el principal modulador de la hemostasia. La generación de trombina está regulada por mecanismos que regulan las cascadas siendo el más importante el de la PC, compuesto por dos proteínas K-dependientes, PC y S (PS), y

por un receptor endotelial para trombina, la Tm. Ésta inhibe la activación del fibrinógeno, FV y plaquetas por trombina; permite la activación de la PC por trombina; y aumenta la inhibición de la trombina por AT.¹⁹ La PC activada se une a la PS e inhibe a los factores Va y VIIa en un fenómeno anticoagulante trascendental.

Referencias

1. Zucker MB. Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized, and hypothrombinemic rats. *Am J Physiol* 1947;148:275-278.
2. Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, Kim JM, et al. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature* 1990;343:757-760.
3. Slack SM, Cui Y, Turitto VT. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:129-134.
4. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roeprstorff P. Vitamin K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:2730-2733.
5. Furie B, Furie C. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806.
6. Blombäck B, Blombäck M. The molecular structure of fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 1972;202:77-97.
7. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem* 1988;57:915-956.
8. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984;160:618-623.
9. Yamamoto M, Nakagaki T, Kisiel W. Tissue factor-dependent autoactivation of human blood coagulation factor VII. *J Biol Chem* 1992;267:19089-19094.
10. Osterud B, Rapaport SI. 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.
11. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30:10363-10370.
12. Majluf-Cruz A, DeLa Cadena R. El sistema de contacto: su papel en la hemostasia y su relación con otros sistemas biológicos. En: Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Manual de hemostasia y trombosis. Editorial Prado, 1996.
13. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Hawiger JJ, Rosenberg RG. Factor IX is activated *in vivo* by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990;76:731-736.
14. Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. *FASEB J* 1993;7:308-316.
15. Loskutoff DJ, Sawdey M, Keeton M, Schneiderman J. Regulation of PAI-1 gene expression *in vivo*. *Thromb Haemost* 1993;70:135-137.
16. Marder VJ, Shulman NR, Carroll WR. High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. I. Physicochemical and immunological characterization. *J Biol Chem* 1969;244:2111-2119.
17. Sappino AP, Huarte J, Vassalli J-D, Belin D. Sites of synthesis of urokinase and tissue-type plasminogen activators in the murine kidney. *J Clin Invest* 1991;87:762-770.
18. Rosenberg RD, Rosenberg SJ. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984;74:1-6.
19. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989;264:4743-4746.