



Actualidades en coagulación

Dra. Paulina Espitia-Huerter´O*

* Anestesióloga adscrita en UMAE del Hospital de Traumatología «Dr. Victorio de la Fuente Narváez».

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que protege al organismo de la pérdida sanguínea ante una lesión en la pared de los vasos sanguíneos; su objetivo es el cierre del vaso dañado a través de acciones procoagulantes y anticoagulantes que deben de estar en equilibrio una vez limitada la lesión^(1,2).

El sistema hemostático consiste en una compleja red de componentes cuya acción culmina con la formación de un coágulo sanguíneo.

Los conceptos y definiciones de este proceso datan de más de dos mil años; Platón fue el primero en utilizar el término fibrina para referirse a la formación de fibras en la sangre que perdía contacto con el cuerpo. En 1865 se descubrieron las plaquetas y su función en el proceso hemostático, así como la acción de la proteína denominada trombina como precursora de la formación de fibrina.

En el siglo XX, en 1905, Morawitz construye el primer modelo de coagulación, en el cual la tromboplastina, ahora conocida como factor tisular, es liberada ante un daño en los vasos sanguíneos para convertir protrombina en trombina, actuando sobre el fibrinógeno para obtener fibrina, que resultará en la formación del coágulo sanguíneo.

En 1950 el factor V, VII, VIII, IX y XI fueron identificados, así como el factor de Von Willebrand (FVW). En 1960 dos grupos independientes construyeron el modelo denominado «*cascada de la coagulación*», que comprende una serie de etapas secuenciales en las que la activación de un factor en la coagulación activa al que sigue, lo que favorece la generación de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina, constituyente principal del coágulo. Según el modelo clásico, existen dos vías de activación: 1) intrínseca; en la cual todos los componentes se encuentran en la sangre, y 2) extrínseca; que requiere de un factor externo; las cuales inician por el factor XII y el complejo factor tisular FT/FVIIa respectivamente, que convergen en una vía común a nivel del factor X.

El complejo protrombinasa, compuesto por el factor Xa, Va y Ca⁺, favorece la generación de trombina y fibrina⁽²⁾.

Actualmente se sabe que ambas vías no operan de forma independiente; el complejo FT/FVII no sólo activa el FX sino también el FIX; la hemostasia no es posible sin plaquetas y otras células que también expresan FT y otras sustancias procoagulantes y anticoagulantes, es decir, el componente celular es de suma importancia en el proceso de coagulación.

MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN

De acuerdo con el modelo celular de la coagulación, la vía intrínseca es un amplificador iniciada por la vía extrínseca a través de la expresión del factor tisular y la subsecuente cadena de eventos propiciados por la expresión de macropartículas en las superficies celulares que favorecen la unión, activación e inhibición de las proteasas procoagulantes y anticoagulantes.

El modelo celular identifica a la membrana de células expresadoras de FT (fibroblastos, monocitos y neutrófilos), principalmente las plaquetas, como los sitios donde la activación de la coagulación tiene lugar, enfatizando en la interacción entre los factores y los receptores celulares. Así mismo determina la importancia del complejo TF/FVIIa en la activación del sistema, considerando un proceso en tres fases simultáneas⁽³⁾:

- a) Iniciación: pequeñas cantidades de factores de coagulación son generados.
- b) Amplificación: la cantidad de factores se eleva y se activan.
- c) Propagación: los factores se adhieren a las plaquetas y se forman los coágulos de fibrina

FASE DE INICIACIÓN

Esta fase inicia cuando la vasculatura es dañada y las células endoteliales como las células musculares lisas, los fibroblas-

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

CÉLULAS DE LA COAGULACIÓN

Células endoteliales: tras una lesión, las células endoteliales secretan localmente factores anticoagulantes y profibrinolíticos como el FVW, TXA₂, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), factor tisular (FT), moléculas de adhesión P y E selectinas, moléculas de adhesión vascular (VCAM 1) y de adhesión intercelular (ICAM) importantes en su interacción con neutrófilos y plaquetas en el proceso hemostático y de la inflamación. Así mismo contribuyen a la activación plaquetaria, iniciación y regulación de la generación de trombina mediada por FT y en la regulación de la actividad de anticoagulantes como la vía de la proteína C y el inhibidor del factor tisular (TFPI).

Plaquetas: en condiciones normales las plaquetas circulan en estado de reposo protegidas de la activación por mediadores inhibitorios como el óxido nítrico y prostaciclina PG12, liberada por células endoteliales intactas. Tras la lesión endotelial aumenta su actividad debido al incremento en la producción de TxA₂, FvW y disminución de PG12, lo que produce su adhesión a la matriz subendotelial, la cual contiene micromoléculas adhesivas como colágeno, FvW, fibronectina y trombospondina que actúan como ligandos para los diferentes receptores de superficie de las plaquetas. La relación entre el receptor glicoproteína 1b alfa, FvW y el receptor glicoproteína VI (GPVI) con el receptor de colágeno $\alpha_1\beta_1$ son esenciales para la firme adhesión plaquetaria. La trombina considerada el activador plaquetario más importante la activa a través de dos receptores específicos PAR1 y PAR4 (ligados a proteína G), expresando en su superficie gran cantidad de sustancias proinflamatorias, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas e integrinas, entre las cuales, la $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) es considerada el receptor más importante para la firme adhesión mediante su unión con FvW y el fibrinógeno, factores de coagulación, PAI1, «micropartículas» y polifosfato, un polímero inorgánico que resalta la generación de factor Va, del factor XIa y se opone a la actividad anticoagulante del TFPI y sobre todo el factor tisular que favorece al estado protrombótico^(1,6,7).

Micropartículas: son pequeñas vesículas membranosas derivadas de células apoptóticas que regulan la comunicación intercelular mediante la transferencia de cargas a los receptores de la superficie celular, mRNAs y micro mRNAs de sus células de origen. Todas las micropartículas (MPs) son procoagulantes, ya que proveen una superficie para la unión de los componentes de la cascada de coagulación, gracias a los fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina (PS) y el factor tisular (FT). La unión entre la PS y factores como el VII, IX, X y protrombina es a través de la interacción electrostática con un dominio carboxiglutámico (GLA) contenido en estos factores.

Estas micropartículas se han identificado en otras células que intervienen en el proceso hemostático, como los monocitos que parecen ser la mayor fuente de MPs y FT intravascular. En cuanto a los neutrófilos, se ha encontrado una rápida unión a las MPs de los monocitos, lo que podría explicar la expresión de FT en su superficie. En las células endoteliales parecen generarse MPS con FT en ciertas patologías; sin embargo, se cree que al igual que en las plaquetas, las MPS de los monocitos son las responsables de la expresión del FT⁽⁵⁾.

INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN

La principal función de los inhibidores de la coagulación es mantener la coagulación sanguínea bajo condiciones fisiológicas y en control la cascada de coagulación después de un daño vascular.

1. Proteasas inhibitorias circulantes como la antitrombina, cofactor de heparina II, TFPI (inhibidor del factor tisular) e inhibidor C1, eliminan los factores de la coagulación atacando sus sitios activos de acción.
2. Vía de la proteína C/ proteína S.
3. Sistema fibrinolítico.

La proteína C es una glucoproteína dependiente de vitamina K, que es activada en la superficie de las células endoteliales por la trombina a través de la unión con su receptor (EPCR) y la glucoproteína transmembrana la trombomodulina con su cofactor la proteína S. Ejerce sus acciones anticoagulantes inactivando los factores V y VIII que actúan como cofactores en la activación de los factores X y II; y promoviendo la fibrinólisis por la inhibición del inhibidor de activador del plasminógeno PAI-1⁽⁴⁾.

Recientes estudios han descrito que la proteína C sólo inactiva el FVa cuando la trombina es generada por células endoteliales, no así cuando proviene de las plaquetas, por lo tanto, la clave para la activación de la proteína C se restringe a las superficies vasculares endoteliales donde la expresión de trombomodulina es alta⁽²⁾.

La proteína S por sí sola tiene actividad anticoagulante en ausencia de la PCa por varios mecanismos, compitiendo con la protrombina por la unión al FVa, inhibiendo al factor Xa, o favoreciendo la interacción de FXa-TFPI.

La unión del complejo proteína C/proteína S al FVa disminuye la actividad de la protrombina.

Además de controlar la vía de la proteína C, la trombomodulina afecta a la coagulación de otras maneras; altera la lisis del coágulo mediante la supresión de la actividad fibrinolítica, se une al activador del inhibidor de fibrinólisis (TAFI), que posteriormente es activado por la trombina (TAFIa), éste elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y la degradación del coágulo.

El TAFI inhibe la unión del plasminógeno al coágulo de fibrina, disminuye al activador del plasminógeno (tPA) y reduce la capacidad del fibrinógeno de proteger a la plasmina de la activación por la antiplasmina. Por lo tanto, el complejo trombina-trombomodulina es considerado como el principal activador del TAFI.

Las proteínas más importantes que ejercen efecto negativo en la coagulación, son la antitrombina y el inhibidor del factor tisular (TFPI). El TFPI está presente en las plaquetas y en el endotelio microvascular en donde se relaciona pobremente con la superficie celular; actúa de dos maneras en la coagulación imitando sus sustratos, inhibiendo el FXa y mediante una interacción transitoria con el complejo TF/FVIIa/FXa. La proteína S ha sido identificada como un cofactor importante para la inhibición del FXa.

La antitrombina, una serina plasmática, es considerada una de los más importantes inhibidores de la generación de trombina y su función, debido a su alta afinidad a los glucosaminoglicanos de las células endoteliales cuya unión lleva a la rápida inactivación de tres proteasas clave de la coagulación: FIXa, FXa y trombina⁽²⁾ (Figura 4).

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La plasmina es una enzima producida por la acción de activadores como tPA y la urokinasa activadora del plasminógeno (uPA), que al ser liberados desde el endotelio activan al plasminógeno; la plasmina se une a la fibrina donde degrada el coágulo en productos de degradación (PDF y dímero D). El principal inhibidor de estos activadores es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es inhibida por la antiplasmina alfa2, lo que evita la fibrinólisis⁽¹⁾.

Anticoagulantes naturales

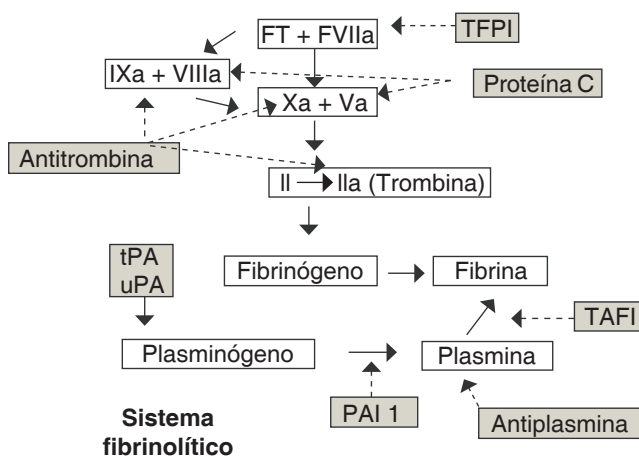


Figura 4. Acción de las proteasas inhibitorias y el sistema fibrinolítico en el control de la coagulación.

CONCLUSIÓN

El modelo celular de la coagulación se puede resumir como sigue: tras el daño en las células vasculares endoteliales, las plaquetas se adhieren y agregan en el sitio de la lesión mediante su interacción con receptores extracelulares y proteínas solubles. La lesión induce la exposición subendotelial de FT a través de micropartículas de células endoteliales como monocitos y plaquetas, que al unirse al FVIIa generan cantidades de trombina con múltiples efectos en otros factores de coagulación, con la consecuente formación de grandes cantidades de fibrina que estabilizan la acción de la trombina y forman el coágulo.

REFERENCIAS

1. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica* (Zagreb). 2012;22:49-62.
2. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:327-358.
3. Galvez K, et al. Tromboelastography: new concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2012;40:224-230.
4. Maegle M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014;41:21-25.
5. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res*. 2011;108:1284-1297.
6. Broos K, Feys H, De Meyer S, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*. 2011;25:155-167.
7. Smith S, Morrissey JH. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:388-394.