

Sistema hemostático: desde la visión clásica al modelo celular

En estudios más reciente se demostró la importancia del componente celular en el proceso de coagulación. Es claro que la hemostasia no es posible sin el concurso de las plaquetas. Además, el FT es una proteína que está presente en la membrana de diversas células, como fibroblastos, y hoy sabemos que diferentes células expresan proteínas procoagulantes y anticoagulantes, además de receptores para diversos componentes de la hemostasia, lo que ha supuesto un nuevo paradigma para explicar las reacciones que tienen lugar durante el proceso hemostático.

Según la visión actual, la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas: La *fase de iniciación*, que tiene lugar a nivel de células productoras de FT, como fibroblastos o monocitos, y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. La *fase de amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Finalmente, en la *fase de propagación*, las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetar, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable (Figura 2)^{8,9}.

Fase 1 de iniciación: Exposición de Factor tisular tras la lesión vascular

El FT es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* y un componente integral de la membrana celular. Se expresa en numerosos tipos celulares, y está presente en monocitos circulantes y en células endoteliales en respuesta a procesos inflamatorios.

Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el Factor VII circulante y su posterior activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugarán un papel importante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase (Figura 2A)¹⁰⁻¹².

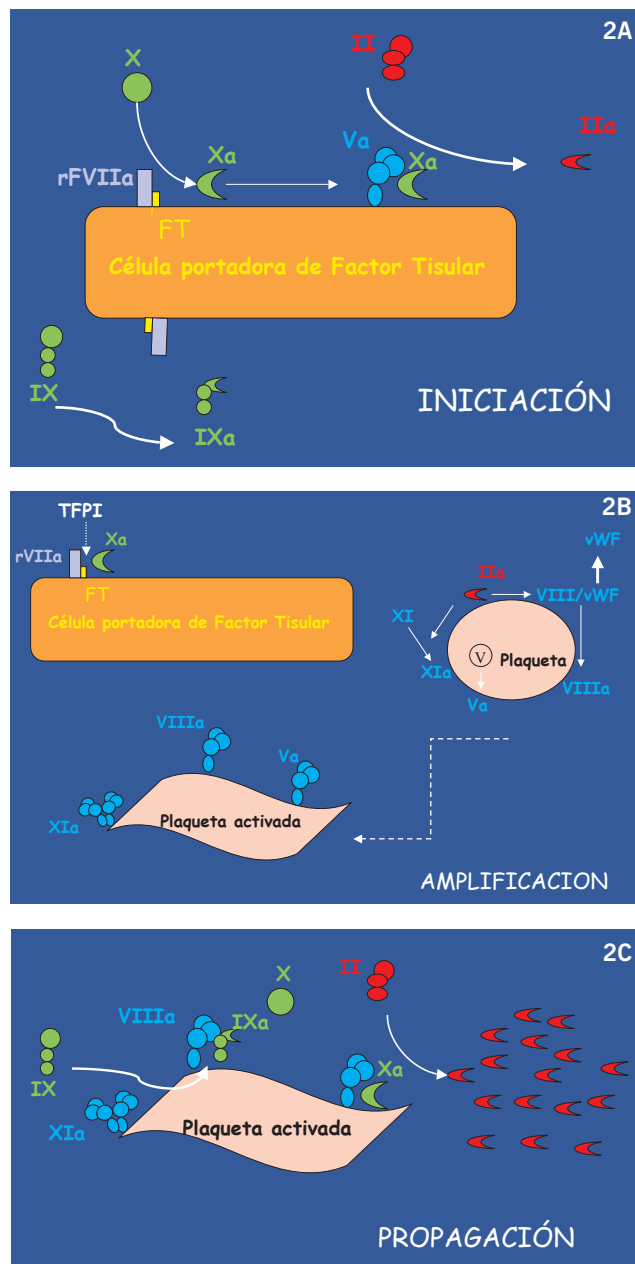
Fase de 2 de amplificación: trombina generada en células donde se expone el FT

El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, siendo activadas en lugares donde se ha expuesto FT. Las pequeñas cantidades de trombina generadas amplifican la señal procoagulante inicial activando los factores V, VIII y XI, que se ensamblan en la superficie plaquetar para promover ulteriores reacciones en la siguiente fase (Figura 2B)¹³⁻¹⁵.

Fase 3 de propagación: generación de trombina sobre la superficie plaquetar y “explosión” de trombina

Durante esta fase, el complejo “tenasa” (VIIIa, IXa, Ca++ y fosfolípidos) cataliza la conversión de factor Xa, mientras que el

Figura 2 (A-C). Etapas en el modelo celular de la coagulación



complejo “protrombinasa” (Xa, Va, Ca++ y fosfolípidos) cataliza, a nivel de la superficie plaquetar, la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina (“*explosión de trombina*”), necesarias para la formación de un coágulo estable de fibrina (Figura 2C). La protrombinasa es 300.000 veces más activa que el factor Xa en catalizar la activación de protrombina. La trombina generada activaría, asimismo, al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis (Figura 2C)¹⁶⁻¹⁸.

Por consiguiente, según el modelo celular actual de la

Tabla 1. Evaluación de alteraciones de la coagulación: TTPA y TP

Prolongación TTPA con TP normal	Prolongación TTPA y TP
<ul style="list-style-type: none"> - Con hemorragia <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A y B • Déficit Factor XI • Anticuerpos anti-factor VIII - Sin hemorragia <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de factor XII • Déficit de prekalicreína • Anticoagulante lúpico 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes CID Hepatopatía Deficiencia vitamina K Transfusión masiva Anticuerpos anti-factor V

Existen autoanalizadores que evalúan la hemostasia de forma global (Hemochrom, Tromboelastograma, Sonocron, etc) que contemplan la participación plaquetar y tienen la ventaja de poder ser empleados a la cabecera del paciente, pero no tienen en cuenta el efecto del FT en las membranas celulares, por lo que tampoco ofrecen una información precisa de la hemostasia²⁷.

Causas de hemorragia en un paciente previamente sano

Muchos pacientes presentan hemorragia sin una causa que justifique el sangrado, de forma que no pueden ser identificados fácilmente a través de la historia clínica, que sigue siendo la principal fuente de información para establecer el posible origen de la hemorragia, así como su intensidad y el carácter congénito o adquirido. En otros casos ésta se desencadena por un procedimiento quirúrgico, traumatismos o procesos médicos asociados con una coagulopatía adquirida^{28,29}.

Son causa de coagulopatía hemorrágica el consumo de factores de coagulación y plaquetas, la fibrinólisis excesiva y situaciones como hipotermia o acidosis, en el contexto de una hemorragia masiva.

Consumo de factores

El ejemplo más clásico viene representado por la coagulación intravascular diseminada (CID) en la que, en respuesta a muy diversos estímulos (traumatismos, infecciones, complicaciones obstétricas, cáncer, etc), se produce una activación masiva de la coagulación con generación de grandes cantidades de fibrina en la microcirculación, se consumen plaquetas y factores de coagulación, y ello conlleva un alargamiento de las pruebas de coagulación, así como descenso de fibrinógeno y plaquetas y un aumento del Dímero D²⁸.

Hiperfibrinólisis

Puede ser el resultado de tratamiento trombolíticos con activadores del plasminógeno (e.j. t-PA), que se administran en procesos trombóticos agudos, como infarto agudo de miocardio o ictus isquémico, o secundaria a cirugía o patología en órganos ricos en activadores del plasminógeno (e.j. útero, vejiga, pulmón, etc). Cursan, generalmente, con hemorragia profusa a nivel del órgano afectado²⁵.

Hemorragia crítica

La hemorragia grave incontrolada es responsable de hasta el 40% de las muertes en pacientes con politraumatismos o cirugía mayor y condiciona una profunda y compleja coagulopatía, que incluye: a) coagulopatía de consumo (CID) causada por una activación sistémica de la coagulación y fibrinólisis, b) coagulopatía dilucional, causada por la reposición inicial de fluidos que diluyen factores hemostáticos, c) transfusión masiva de hematíes sin reposición de factores de la hemostasia ni de plaquetas que pueden causar dilución, d) hipotermia que ralentiza los efectos hemostáticos de los factores de la hemostasia y altera la función de las plaquetas y e) anomalías metabólicas como la acidosis y la hipocalcemia. La triada coagulopatía, hipotermia y acidosis se considera la "triada letal" en la hemorragia crítica. La hipotermia puede interferir con el mecanismo hemostático enlenteciendo la actividad de los sistemas enzimáticos. También la adhesión y agregación plaquetar pueden alterarse por la hipotermia. La acidosis reduce a más de la mitad la actividad de la mayoría de las proteasas del sistema y contribuye a la CID^{28,29}.

Una de las estrategias terapéuticas en pacientes con hemorragia incoercible, que no responde a las medidas quirúrgicas o médicas convencionales, es la administración de factor VIIa recombinante, el cual, siguiendo el modelo celular expuesto actuaría localmente a nivel del vaso lesionado, uniéndose al FT expuesto, generando grandes cantidades de trombina para estabilizar el coágulo^{30,31}.


Conclusión

El modelo clásico de coagulación que contemplaba 2 vías independientes no permite explicar los procesos fisiopatológicos que ocurren cuando se produce una lesión vascular. Dicho modelo ha sido sustituido por un modelo celular, más acorde con los mecanismos que tienen lugar *in vivo*. Dicho modelo contempla el papel crucial de las plaquetas y de otros elementos celulares que, de forma coordinada, favorecen la generación de trombina a nivel de la superficie lesionada y la formación de suficientes cantidades de trombina para estabilizar el coágulo y detener la hemorragia.

Bibliografía

1. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-949.
2. Furie B, Furie BC. Molecular basis of blood coagulation. En: Hematology. Basic principles and practice. 5th Edition. Hoffman R et al (eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, USA 2009; pp1819-1836.
3. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964;202:498-499.
4. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310-1312.
5. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.
6. Hoffman M, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep* 2005;4: 391-396.
7. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115:3355-62

8. Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:47-56.
9. Monroe DM, Key NS. The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1097-105.
10. Mackman N, Tilley R, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1687-93.
11. Gomez K, McVey JH. Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci.* 2006;11:1349-59.
12. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1687-93.
13. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Transmission of a procoagulant signal from tissue-bearing cells to platelets. *Br J Haematol* 1994;88:364-371.
14. Müller F, Renné T. Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation. *Curr Opin Hematol* 2008;15:516-21.
15. Oliver J, Monroe D, Roberts H, Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:170-177.
16. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all thrombin for ?. *J Thromb Haemostas* 2003;1:1504-1514.
17. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make a perfect clot?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:41-48.
18. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, et al. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:95-101.
19. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003;124(3 Suppl):26S-32S.
20. López-Sagaseta J, Montes R, Puy C, Díez N, Fukudome K, Hermida J. Binding of factor VIIa to the endothelial cell protein C receptor reduces its coagulant activity. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1817-24.
21. Medina P, Navarro S, Zorio E et al. Nuevas acciones biológicas del sistema de la proteína C. *Haematologica* (Ed Española) 2008; 93 (Extra 1):161-8.
22. Dalhåbäck B, Stenflo J. Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. En: *Hematology. Basic principles and practice.* 5th Edition. (Hoffman R et al (eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, USA 2009; pp1843-1849.
23. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005;129:307-321.
24. Fay W, Garg N, Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1231-1237.
25. Rijken DC, Lijnen R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemostas* 2009;7:4-13.
26. Nesheim M, Bajzar L. The discovery of TAFI. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2139-46.
27. Sorensen B, Ingerslev J. Tailoring haemostatic treatment to patient requirements - an update on monitoring haemostatic response using thrombelastography. *Haemophilia.* 2005 ;11 Suppl 1:1-6.
28. Páramo JA. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin (Barc)* 2006;127:785-789.
29. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg.* 2007;31:1055-64.
30. Lecumberri R, Páramo JA, Hidalgo F, Feliu J, Iglesias R, Rocha E. Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante. *Med Clin (Barc)* 2005;125:252-253.
31. Páramo JA, Monedero P, Hidalgo F, Hernández M. Fundamentos básicos para el empleo de hemoderivados y estrategias de ahorro de sangre en cirugía. *Rev Med Univ Navarra* 2008;52:9-14.



Laura Hernández
20 años. Alumna de Medicina
Universidad de Navarra
Sueña con ser cirujana

BECAS ALUMNI

Recursos para el talento

Laura se esfuerza para lograr su objetivo. ¿Puedes ayudarla a conseguirlo? Las Becas Alumni se conceden a estudiantes con un expediente académico excelente y que desean estudiar en la Universidad de Navarra pero no podrían hacerlo sin tu ayuda.

Si deseas colaborar, llama al 948 425 608
www.unav.es/alumni/becas