

Tema 14

Fisiología de la hemostasia. Funciones de las plaquetas. Cascada de la coagulación.

Índice

1. Introducción

2. Fase Vasular

3. Fase plaquetaria

3.1 Activación plaquetaria

4. Coagulación Sanguínea

4.1 Formación del activador de la protrombina

4.2 Formación de la trombina

4.3 Formación de fibrina.

5. Control de la coagulación sanguínea

6. Fibrinólisis

6.1 Estimulación de la Fibrinólisis

6.2 Inhibición de la fibrinólisis

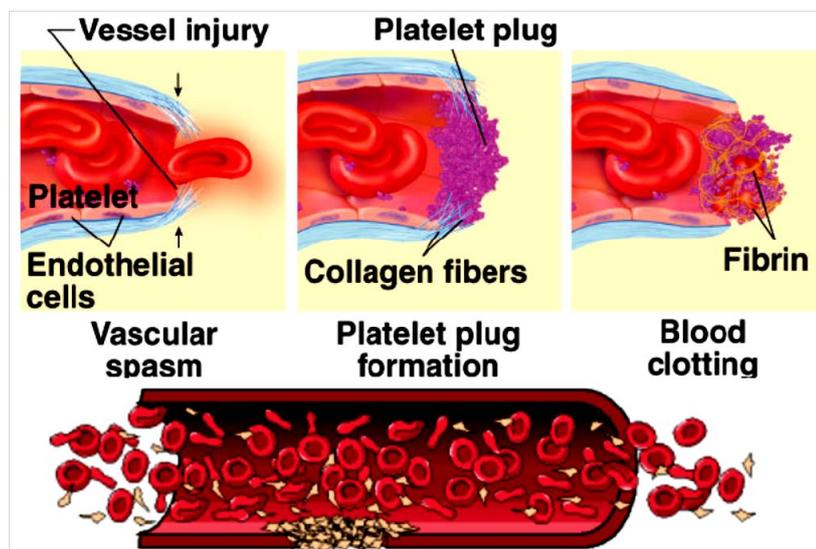
1. Introducción.

El riesgo de muerte por pérdida de sangre está presente en todos los animales con un sistema cardiovascular en el que la sangre circula por diferencias de presión. El sistema de seguridad que permite detener el derrame sanguíneo producido por la lesión de un vaso sanguíneo se denomina **hemostasia** y utiliza entre otros el método de la coagulación. La hemostasia puede reparar lesiones de vasos de calibre reducido (capilares, arteriolas o vénulas), pero otras lesiones vasculares requerirán cirugía. Es importante no confundir **hemostasia** (cantidad de sangre constante en el sistema cardiovascular) como **homeostasia**, que es el mantenimiento correcto del medio interno.

En la hemostasia participan numerosos procesos: – Los vasos sanguíneos cuya pared ha sido dañada se contraen, dificultando el derrame de sangre. Las plaquetas acuden al lugar dañado, donde la agregación plaquetaria sella el punto de fuga. – Diversos mecanismos bioquímicos ocluyen completamente la abertura. Estos procesos actúan con gran rapidez. De hecho, se pone en marcha varias veces al día para reparar pequeños vasos lesionados por la actividad normal sin que tengamos conciencia de ello. La hemostasia consta por tanto de diversas fases:

- **Fase vascular**
 - **Fase plaquetaria**
 - **Fase plasmática o coagulación.**
 - **Fibrinólisis o destrucción del trombo.**
- Hemostasia primaria**

La siguiente imagen muestra un esquema del proceso de hemostasia (coagulación).

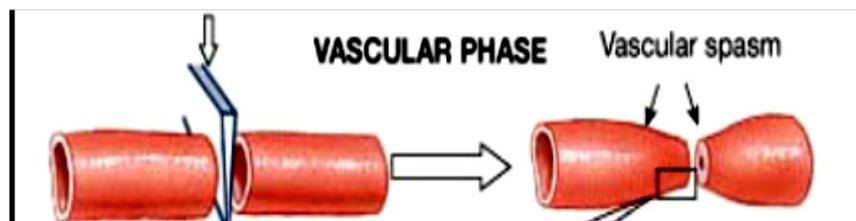


2. Fase vascular.

La fase vascular se inicia con una vasoconstricción transitoria refleja simpática por estimulación de nociceptores, es decir, la fase vascular se trata de un reflejo simpático que responde al dolor y restringe la llegada de sangre al vaso dañado temporalmente. Esta fase dura unos 30 minutos.

Esta vasoconstricción limita la pérdida de sangre y favorece la adhesión de las plaquetas, que se agrupan en torno a la brecha, ya que aumenta la presión dentro del vaso (la luz del vaso se estrecha). La vasoconstricción puede reducir la luz del vaso más de un 50 %, pero resulta insuficiente para detener la hemorragia. No obstante hay veces que con la vasoconstricción se repara la lesión (capilares, microroturas, etc.). Además del espasmo muscular que produce la vasoconstricción, se producen cambios en las células que contribuyen a la hemostasia:

- **Exposición de la membrana basal al flujo vascular:** esto produce la activación de diversos componentes de la sangre (plaquetas, cascada de la coagulación,...).
- **Liberación de mediadores químicos:** ADP, factor tisular, prostaciclina, etc...
- **Las membranas de las células endoteliales se hacen adherentes:** Esto contribuye a evitar que la herida se haga más grande y se cierre con mayor rapidez.



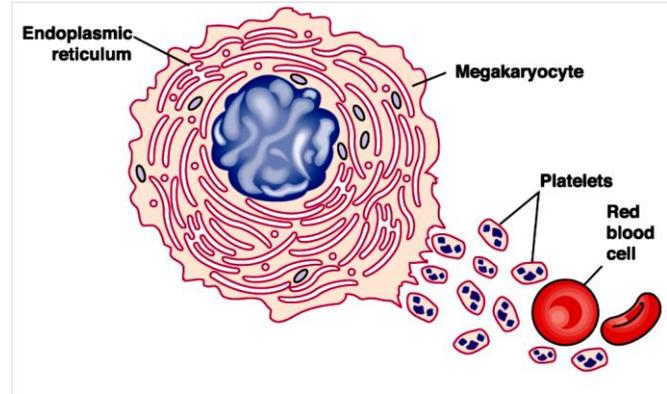
3. Fase plaquetaria.

Las plaquetas son elementos que surgen de los megacariocitos. No se sabe si están vivas ya que carecen de núcleo pero contienen mitocondrias y orgánulos y son activas (pensar en virus). Intervienen en procesos fundamentales de la homeostasia:

- Se adhieren a la superficie dañada del endotelio y forman un agregado compacto, iniciando la formación del coágulo hemostático (coágulo fisiológico).
- Liberan compuestos que aceleran la coagulación.
- Son necesarias para la retracción del coágulo. (retracción vascular)
- Contribuyen al mantenimiento de la integridad de las estructuras de los capilares.

Cabe decir que el ADP influirá mucho en el mecanismo plaquetario.

Las plaquetas o trombocitos son las “células” sanguíneas más pequeñas, con un diámetro que oscila entre 1-4 μm (tamaño medio 2 μm). Como ya se ha dicho carecen de núcleo y tienen forma de disco (inactivadas). Surgen de los megacariocitos, que son células inmunitarias de la serie mieloide. Cada megacariocito es una célula de núcleo multilobulado que libera de 2000-7000 plaquetas en 2-3 días. Las plaquetas son por tanto “trozos” de citoplasma megacariocitario que son liberados a la sangre.



Las plaquetas permanecen en la sangre de 9-12 días. O intervienen en un proceso de reparación, o son eliminadas por los macrófagos (principalmente en el bazo).

Las plaquetas poseen indentaciones (dientes) que les permiten comunicarse con el exterior. En la cara interna presentan un potente citoesqueleto que mantiene la forma de disco de las plaquetas en reposo e interviene en los procesos de activación plaquetaria, secreción, y retracción del coágulo.

En el interior de la plaqueta, encontramos lisosomas, mitocondrias y gránulos que contienen diversas sustancias químicas. Existen dos tipos de gránulos, los densos y los alfa α :

- **Gránulos densos:** hay pocos (2-10 plaqueta). Contienen ATP, ADP, serotonina y calcio (entre otros, también dopamina, epinefrina y norepinefrina)
- **Gránulos α :** hay más. Contienen proteínas, dos exclusivas de las plaquetas: β -tromboglobulina y el factor plaquetario (4) (y muchas otras pero no exclusivas).

Estas imágenes muestran la estructura básica de las plaquetas y la estructura química de la membrana de las plaquetas:

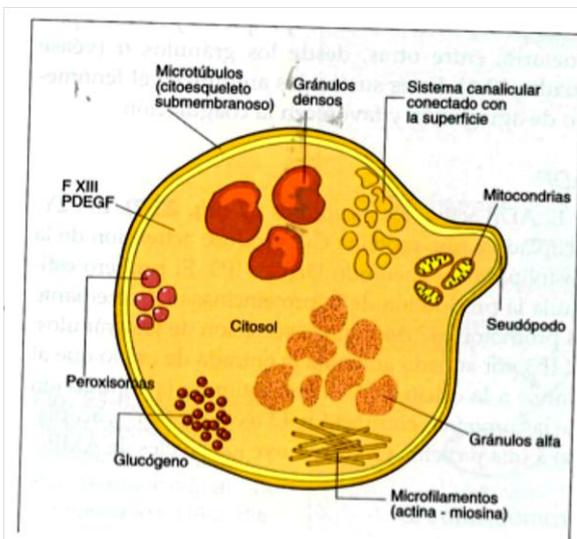
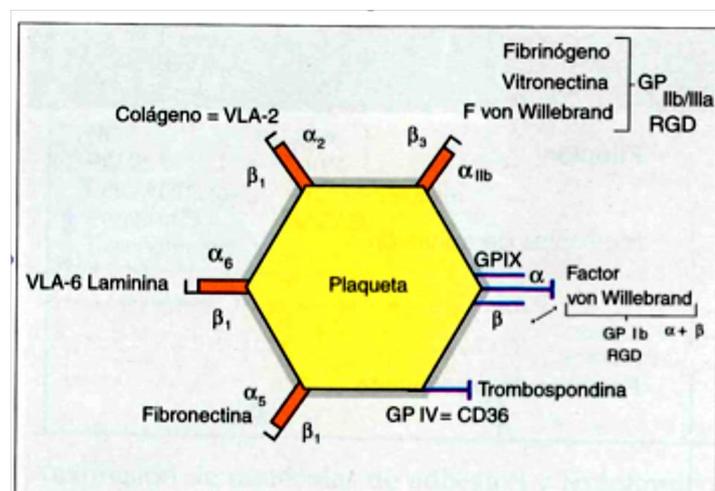


Fig. 23-4. Estructura general de las plaquetas.



En esta tabla se pueden ver los distintos compuestos químicos de la membrana y de los granulos. Tambien están los ligandos a los que se unen las sustancias (leer para tener una idea, luego algunos hay que saberlos). Sobretudo fijarse en los nombres coincidentes con la imagen de antes.

TABLA. Componentes de la membrana externa y de los gránulos plaquetarios			
Integrina	Ligando	Gránulos alfa	Gránulos densos
GPIIb/IIIa	fibrinógeno	Factor plaquetario 4 (PF4)	ATP
	vWF	b tromboglobulina (bTG)	ADP
	vitronectina	Factor de crecimiento (PDGF)	Calcio
	trombospondín	Fibrinógeno	Magnesio
GPIbIX	vWF	vWF	5 HT (Serotonina)
GPIaIIa	colágeno	Trombospondín	Epinefrina
GPIV	trombospondín	Fibronectina	Norepinefrina
GPVI	colágeno	P Selectina	Dopamina
GPIcIIa	fibronectina	Colagenasa	
		Elastasa	
		Inhibidores de proteasas	
Receptor		Ligando	
Receptor α_2 adrenérgico		Trombina	
S_2		Epinefrina	
P_2Y_1		Serotonina	
TP		ADP	
Receptor		tromboxano A_2	
Receptor		factor activante de plaquetas	
Enzimas		Fragmento Fc de Inmunoglobulinas	
Fosfolipasas C y A_2			
Adenil y Guanil ciclasas			
Fosfolípidos			

Como se ve, las plaquetas tienen muchos componentes y para mantener su integridad tienen un metabolismo muy activo, incluso cuando no han sido activadas.

3.1 Activación plaquetaria.

La activación es el proceso en el que se dan cambios necesarios en las plaquetas para que puedan intervenir en la hemostasia, es decir, detener una hemorragia. Cuando se rompe la pared endotelial y la sangre entra en contacto con la membrana basal, las plaquetas se aproximan rápidamente al punto dañado. El factor de von Willebrand es fundamental en las fases iniciales de la hemostasia. Este vWF es una glucoproteína que se fija a la pared endotelial y a las plaquetas, facilitando la adhesión a la pared subendotelial y entre ellas. Cuando una plaqueta entra en contacto con el colágeno subendotelial pierde su forma y el citoesqueleto se adapta para formar una plaqueta esférica con muchos pseudópodos (forma estrellada). Si hay una deficiencia de vWF se puede producir un sangrado continuo (enfermedad de von Willebrand).

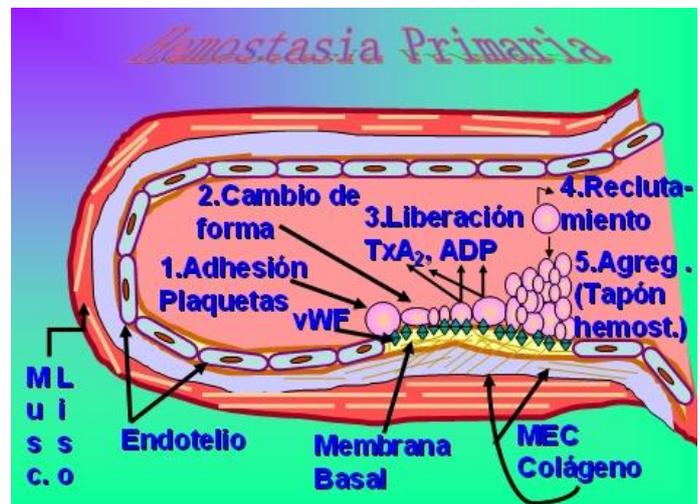
Las sustancias que más influyen en la activación plaquetaria (estimular agregación/secreción), de más a menos capacidad activadora son:

1. **Trombina**
2. **Colágeno**
3. **Tromboxano A2 (TXA2)**
4. **Factor de Activación plaquetaria (PAF)**
5. **ADP**
6. **Adrenalina**

Proceso de activación

Cuando las plaquetas entran en contacto con el colágeno se adhieren a este y comienzan a agregarse. Este proceso es mediado por el ADP, que es liberado por las plaquetas activadas (agregación primaria).

En ocasiones, el contacto con el colágeno no es suficiente, no se libera suficiente ADP y el agregado no prospera las plaquetas se desacoplan y recuperan su forma original. No obstante, cuando si es suficiente crece el número de plaquetas en el agregado hasta que cubre toda la superficie expuesta y el agregado se vuelve irreversible (agregación secundaria).



Las plaquetas no se adhieren al endotelio porque este libera prostaciclina, que inhibe la adhesión de las plaquetas.

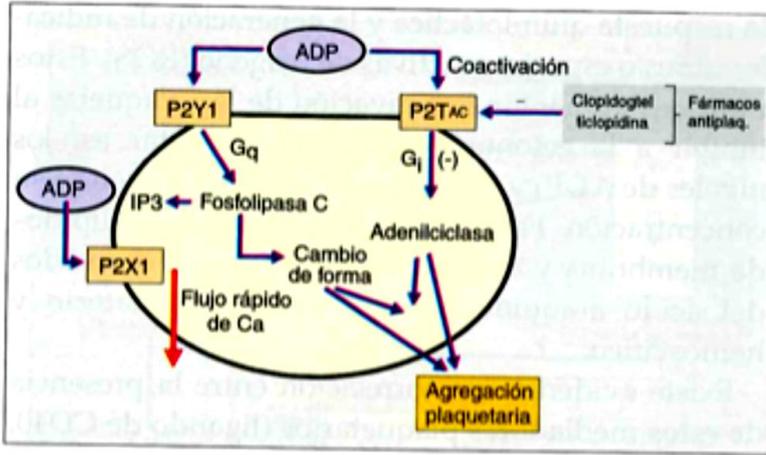
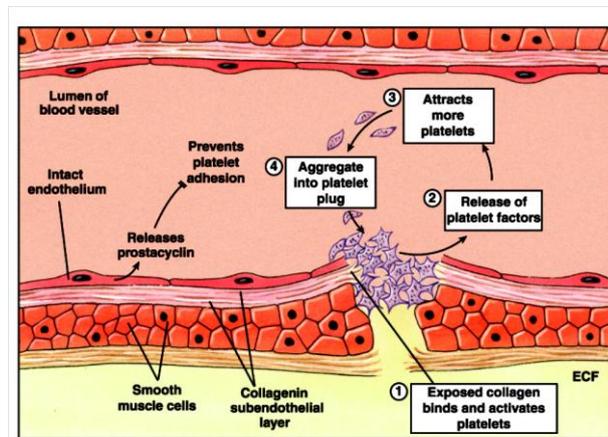


Fig. 23-7. Esquema de activación de receptores plaquetarios para el ADP.

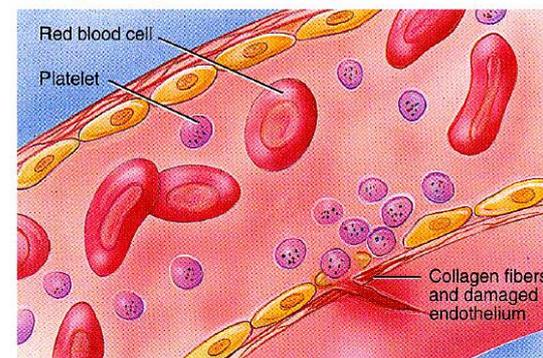
El proceso de secreción de sustancias de las plaquetas es mediado por exocitosis. El contenido de los gránulos se libera al torrente sanguíneo y permite que se continúe el proceso hemostático. Las sustancias que se liberan son:

- **Serotonina:** Aumenta la vasoconstricción local.
- **ADP y TXA₂:** Incrementan la extensión del agregado plaquetario.

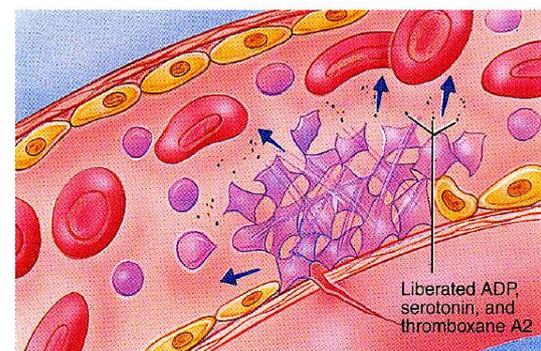
La cohesión entre las plaquetas se refuerza con la formación de puentes entre ellas. Estos puentes se forman gracias al fibrinógeno (probablemente). El fibrinógeno es una proteína que se forma en hígado y es liberada al torrente sanguíneo. Lo activa la trombina, y pasa a ser fibrina. La fibrina contribuye a formar el trombo hemostático, ya que forma una malla que aprisiona las plaquetas y mantiene el agregado. En las siguientes imágenes se muestra la fase plaquetaria.



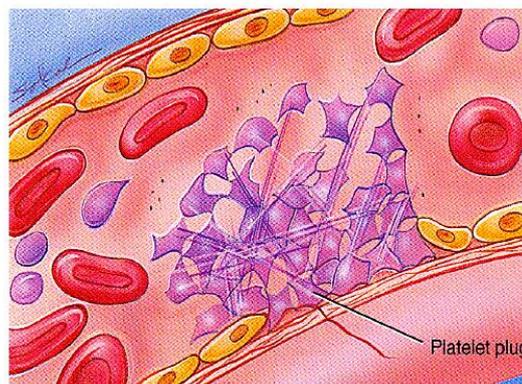
1. Agregación primaria



2. Secreción



3. Agregación secundaria



4. Coagulación sanguínea.

Es el proceso por el cual la sangre se hace muy espesa y luego sólida, formado bloques llamados coágulos. Se debe a que el fibrinógeno de la sangre se convierte en fibrina, deja de ser soluble y forma agregados con otras moléculas formando los coágulos.

La coagulación sanguínea refuerza el trombo hemostático de la fase plaquetaria y garantiza una hemostasia completa y definitiva. La fase final del control de la hemorragia es la formación del coágulo fisiológico en la zona de la lesión vascular. Como ya se ha dicho, la formación del coágulo requiere la agrupación de los filamentos insolubles de fibrina. Este agregado atrapa todo tipo de componentes sanguíneos, salvo el suero (el coágulo se retrae (se aprieta)).

Hay 13 factores de coagulación que se nombran por un N° romano y por una “a” minúscula si están activados. Estos son los factores de coagulación. La mayor parte de estos factores se encuentran como proenzimas en el plasma y todos ellos se producen en el hígado menos el III (tromboplastina tisular (en los tejidos)) y el IV (Calcio). Para sintetizar los factores II, VII, IX y X se necesita potasio. Por eso una deficiencia de K se asocia a, entre otros, problemas con la coagulación. La precalicreína (interviene en la formación de tromboplastina) y los factores II, VII, IX, X, XI, XII y XIII son proenzimas que deben ser activadas para ejercer su función.

Tabla 19-1. Nomenclatura internacional de los factores de la coagulación

<i>Clasificación internacional</i>	<i>Denominación habitual</i>
I.	Fibrinógeno.
II.	Protrombina.
III.	Tromboplastina. Factor tisular.
IV.	Calcio.
V.	Proacelerina. Factor lábil.
VI.	Acelerina**.
VII.	Proconvertina. Factor estable.
VIII.	Factor antihemofílico A.
IX.	Factor Christmas. Factor antihemofílico B.
X.	Factor Stuart.
XI.	Antecedente plasmático de la tromboplastina (PTA).
XII.	Factor Hageman.
XIII.	Factor estabilizador de la fibrina (FSF), fibrinasa.

Que os suenen todos los nombres de los factores porque luego hay que saberse la mayoría.

Aunque existen dos mecanismos de la coagulación, existen tres fases comunes a ellos y que siempre se dan en procesos coagulatorios:

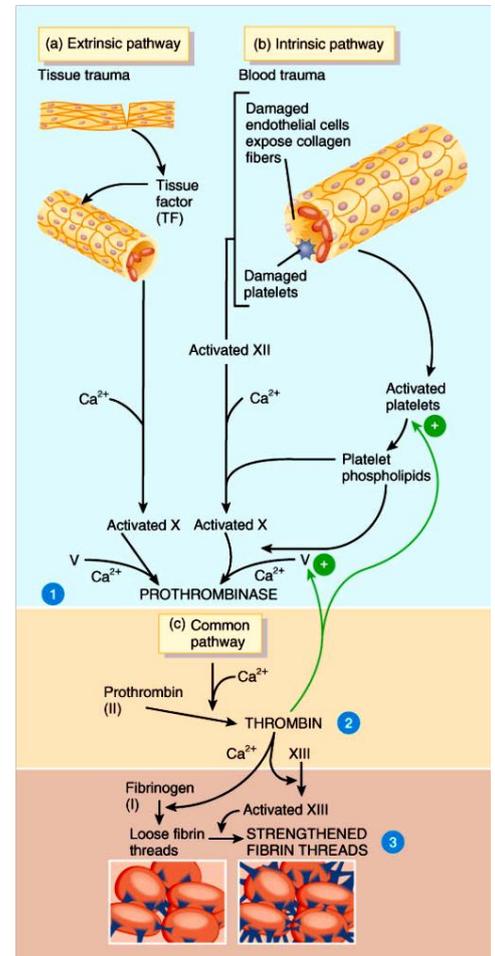
- **Formación del activador de la protrombina.**
- **Formación de la trombina.**
- **Formación de fibrina.**

En la imagen de la derecha se muestra el mecanismo de la coagulación intrínseco y extrínseco. Como se ve, solo se diferencian en la formación del activador de la protrombina, la protrombinasa.

4.1 Formación del activador de la protrombina.

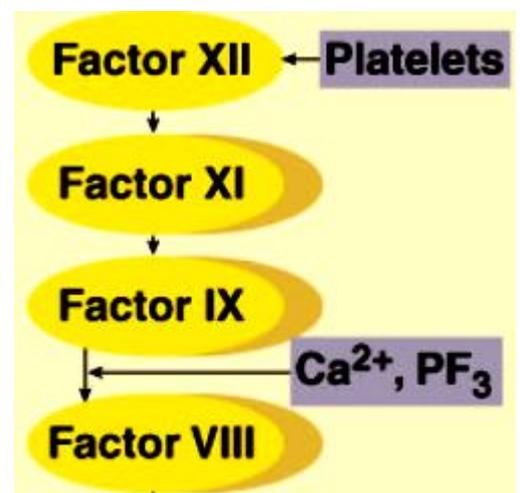
La protrombinasa o activador de la protrombina es un complejo enzimático formado por el factor Xa, Ca^{2+} , fosfolípidos (provenientes de plaquetas) y el factor V. Este complejo mediante el uso de Ca^{2+} activa la protrombina a trombina. El complejo enzimático puede originarse mediante dos procesos distintos muy relacionados:

- **Vía/mecanismo intrínseco:** solo precisa de factores plasmáticos. La coagulación es más lenta (se da por ejemplo en sangre extraída del cuerpo o cuando se dañan células endoteliales sin exponer la membrana basal).
- **Vía/mecanismo extrínseco:** es más rápido y requiere la tromboplastina tisular (Factor III). Es la típica en el cuerpo humano.



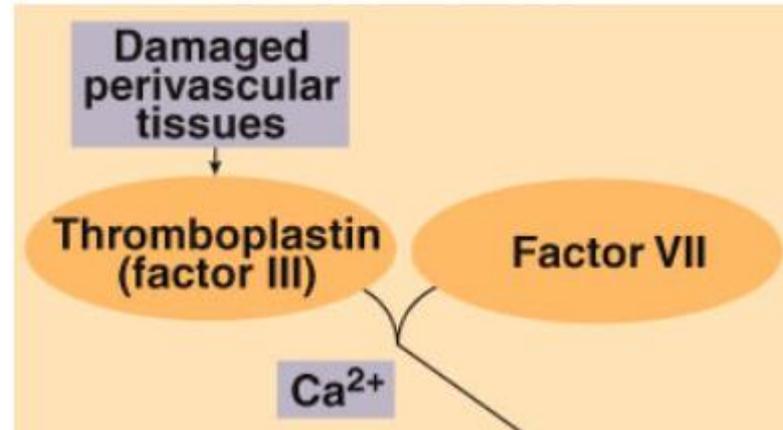
Mecanismo intrínseco.

La sangre se coagula cuando entra en contacto con una superficie que no es la pared endotelial. Cuando entra en contacto con estas superficies (colágeno, cristal, plástico,...) se inicia una cascada de activación que conducen a formar la protrombinasa. Las plaquetas detectan los cambios y activan el factor XII (Hageman), este al XI (antecedente plasmático de la tromboplastina (PTA)), este al IX (Factor Christmas, Componente plasmático de la tromboplastina (PTC)) y este con Ca^{2+} y PF3 (factor plaquetario 3, fosfolípidos) activan el factor VIII (factor antihemofílico A). El factor VIIIa, IXa, PF3 y Ca^{2+} activan el factor X (factor Stuart).



Mecanismo extrínseco.

Es más rápido y sencillo. Se inicia cuando la sangre entra en contacto con la tromboplastina tisular (factor III). El factor III activa el VII (Proconvertina, Factor estable) y este utiliza el Ca^{2+} para activar el X (Stuart). El factor Xa es igual al de la vía intrínseca.

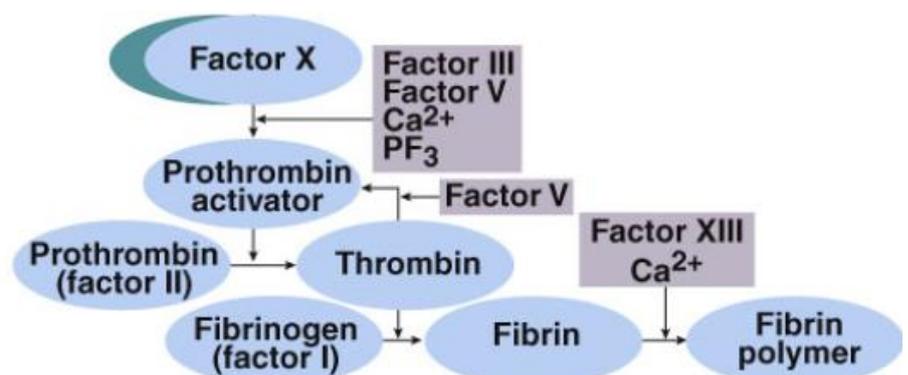


4.2 Formación de trombina.

La trombina se forma a partir de la protrombina (factor II) por acción de la protrombinasa. El único factor conocido que es capaz de activar la protrombina es el Xa (Stuart), que forma parte del complejo protrombinasa. Si el Xa actúa solo, es muy lento. No obstante si actúa junto a Va (Proacelerina, Factor lábil), PF₃ (fosfolípidos), y Ca^{2+} , actúa mil veces más rápido y genera una cantidad de trombina adecuada para la homeostasia.

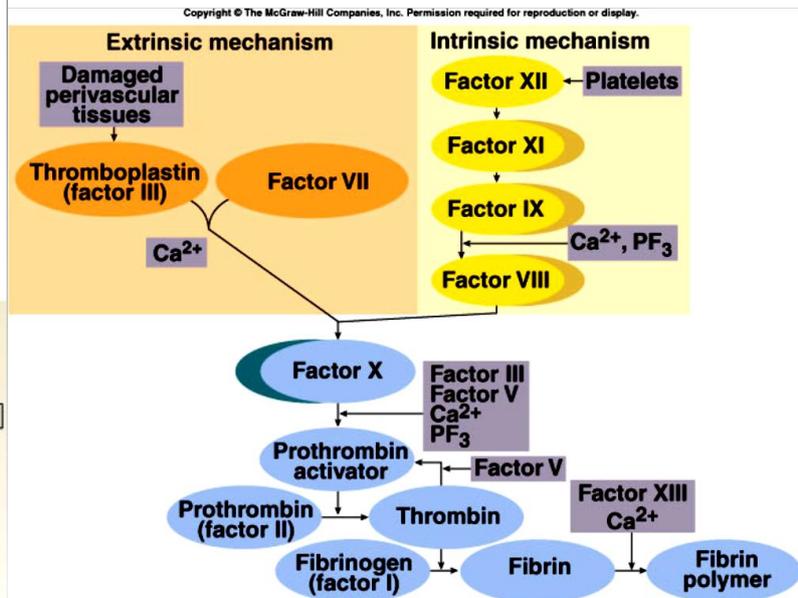
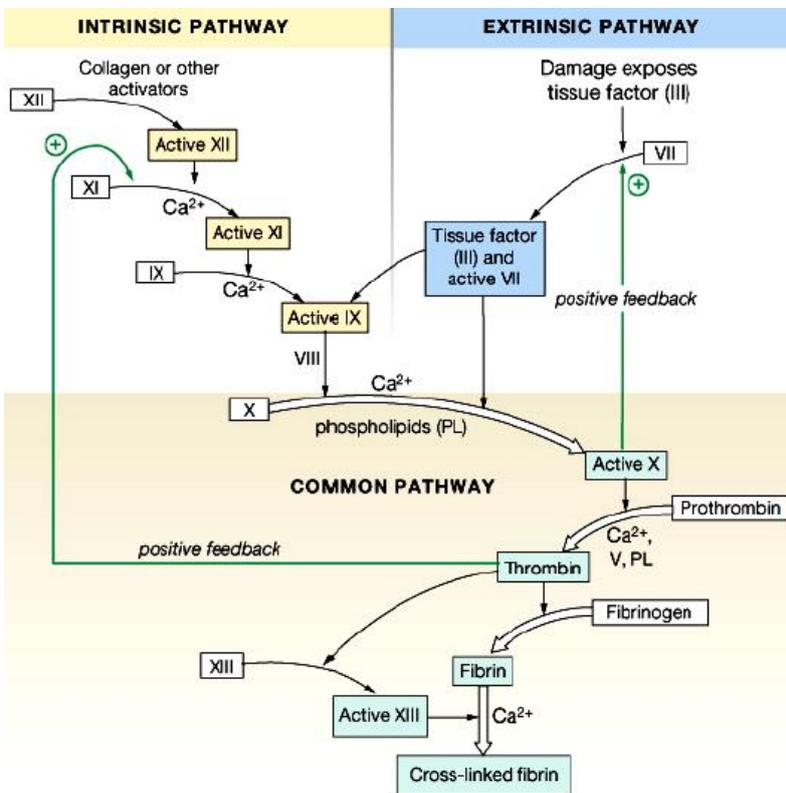
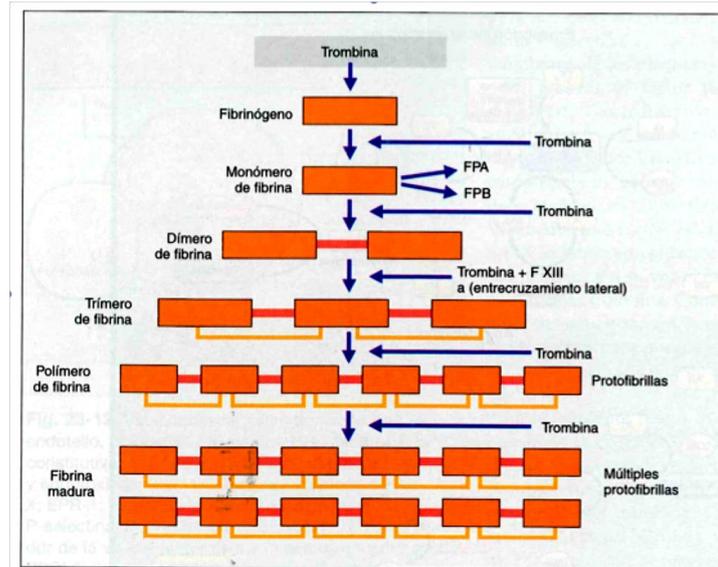
4.3 Formación de fibrina

La trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. El fibrinógeno es una macromolécula de 340 kDa que por la acción de trombina libera fragmentos peptídicos pequeños convirtiéndose en fibrina. Las moléculas de fibrina se unen mediante enlaces de hidrógeno en distintas posiciones moleculares, tanto lateral como longitudinalmente, formando una malla cada vez más compacta que deja pasar el flujo sanguíneo a través de ella. Esta malla se va compactando por la acción del factor XIII (Factor estabilizador de la fibrina, FSF, fibrinasa) que es activado también por la trombina. Cuando la malla se compacta las fibras de fibrina se vuelven insolubles. En la imagen describen el proceso de formación de protrombina, trombina, fibrina y en última instancia de los polímeros de fibrina.



El proceso de polimerización de la malla de fibrina es mediado por la trombina y el factor XIII (Factor estabilizador de la fibrina, FSF, fibrinasa). El FPA y el FPB son los péptidos rechazados del fibrinógeno (fibrinopéptido). Los monómeros de fibrina se van uniendo para formar la malla compacta.

Este es el esquema completo de la coagulación sanguínea:



5. Control de la coagulación.

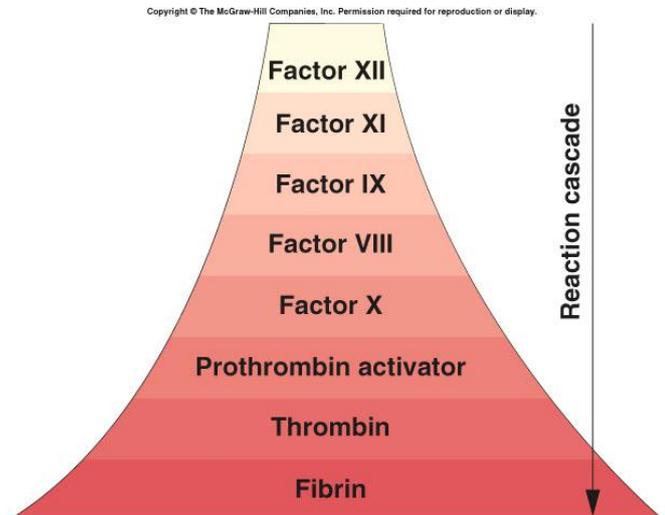
La eficacia del proceso de coagulación está asegurada por:

- **Vías alternativas en diferentes puntos de la cadena de reacciones.**
- **La velocidad del proceso.**

En cada paso de la cascada de la coagulación se activan más enzimas que en el paso anterior. La siguiente imagen muestra el esquema de la cascada de la coagulación.

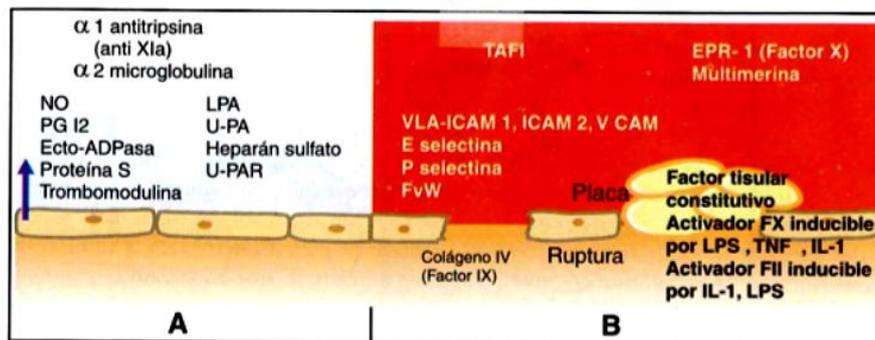
La hemostasia esta también sometida a controles que limitan el proceso e impiden que se agoten las reservas de plaquetas y de fibrinógeno. Los procesos que participan en esta regulación son:

- **Limitación de la agregación plaquetaria:** El endotelio produce prostaciclina (PGI_2) una prostaglandina que evita que se agreguen las plaquetas a la pared endotelial. Esta prostaciclina se genera a partir de la PGH_2 (es una prostaglandina derivada del ácido araquidónico y de ella se derivan la mayoría de prostaglandinas)
- **Limitación de la coagulación al espacio dañado:** Los factores XI (PTA) y XII (Hageman) se unen al endotelio y solo se da la reacción en el lugar en el que se encuentren estos dos factores. Si no se encuentran esos dos factores, el mecanismo intrínseco no se puede dar.



- **Otros componentes de la sangre:** los factores más destacados de la sangre que impiden la coagulación son:
 - Antitrombina III: inhibe la actividad de la trombina uniéndose a ella y también de los factores IXa (Christmas) y Xa (Stuart).
 - Heparina: inhibe la trombina.
 - Proteína C: inactiva VII (proconvertina) y Va (proacelerina).
 - Proteína S.
 - Trombomodulina.
- **Rápida eliminación de los factores activados:** los factores son eliminados rápidamente por el sistema monocito-macrófago (los macrófagos captan los factores y los eliminan).

En la imagen se ven el conjunto de sustancias químicas en la sangre en el momento de la lesión endotelial y el resto del tiempo.



Endotelio normal:
Antitrombótico y
profibrinolítico

Endotelio alterado:
Protrombótico y antifibrinolítico

6. Fibrinólisis.

Es un mecanismo para destruir el coágulo sanguíneo una vez se ha cerrado la lesión. El plasma contiene plasminógeno, que por acción de la calicreína (que es estimulada por el factor XIIa) se convierte en plasmina. Esta plasmina lisa la fibrina, produciendo fragmentos solubles de tamaño cada vez más pequeños (productos de degradación de la fibrina). La plasmina degrada también el fibrinógeno y la protrombina.

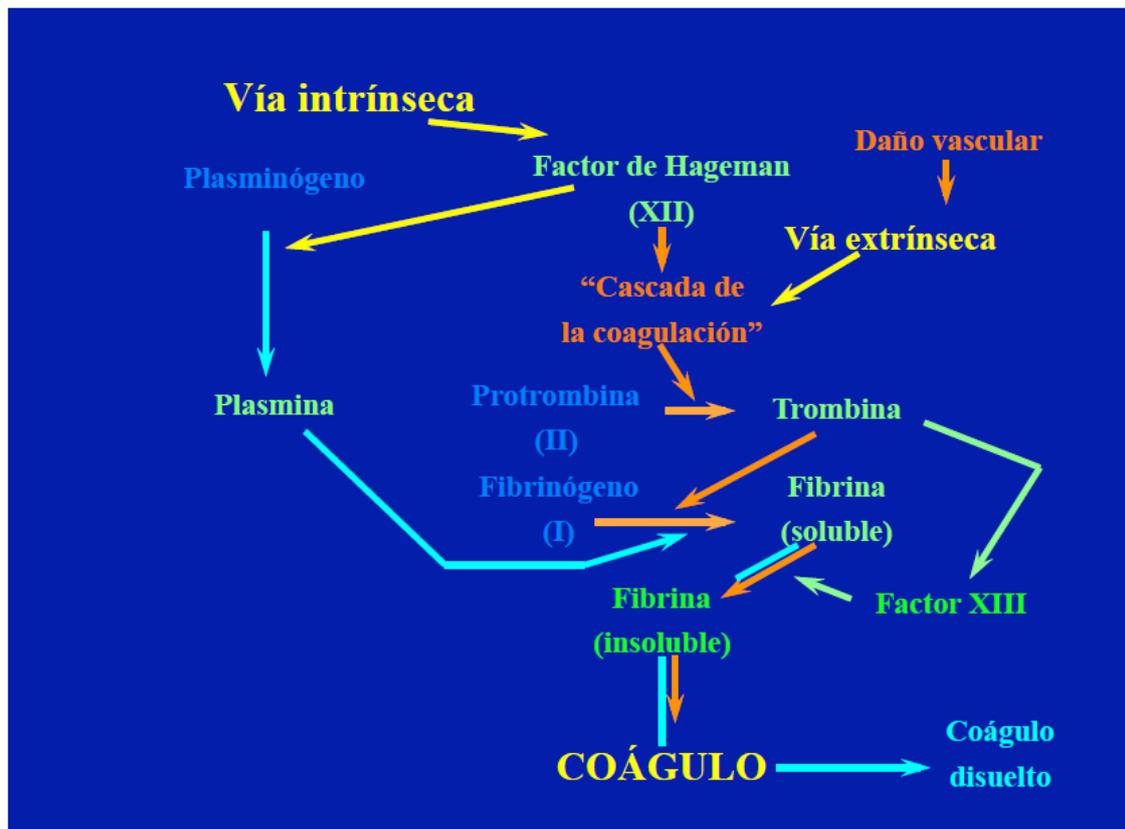
6.1 Estimulación de la fibrinólisis.

El plasminógeno se convierte en plasmina al unirse a la fibrina. La activación del plasminógeno requiere de proteasas activadoras (PA), que son producidas por el endotelio. En condiciones normales, estos activadores se encuentran en un nivel muy bajo. Una vez aparece la trombina y otros estímulos (estrés, oclusión venosa, vasopresina,...), estos niveles se disparan y se produce la fibrinólisis.

6.2 Inhibición de la fibrinólisis.

Para que la coagulación sea efectiva, es necesario que la fibrinólisis no se active con su máxima intensidad en el momento en el que se comienza la formación de fibrina. Para ello existen inhibidores de la fibrinólisis. La inhibición se lleva a cabo fundamentalmente por las proteínas inhibitorias de las proteasas activadoras del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2). Existen también inhibidores directos de la plasmina, como la α_2 -antiplasmina, que inactiva la plasmina cuando esta libre uniéndose a ella o impidiendo su actividad cuando se encuentra unida a la fibrina.

Este es un esquema del tema:



Y en esta imagen se muestra el conjunto de componentes inhibitorios (en la última imagen de la coagulación sanguínea aparecen todos los componentes de la imagen. Están nombrados en la parte de debajo de la imagen).

En la imagen:

1. La calicreína estimula la creación del activador del plasminógeno tipo urinasa.
2. El U-PA es captado por el receptor de activador simil urocinasa (U-PAR) de una célula endotelial.
3. El activador tisular del plasminógeno (tPA)(liberado por los tejidos) cataliza el paso de plasminógeno a plasmina. Este paso lo inhibe la PAI-1 y la PAI-2.
4. La plasmina se une a la fibrina. Este paso es inhibido por la alfa2-antiplasmina y por la alfa2-macroglobulina.
5. Se producen productos de degradación de la fibrina. Estos pueden usarse para estimular más la plasmina (proceso inhibido por el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina-trombomodulina(TAFI) o para generar fragmentos de fibrinógeno y fibrina (por acción del factor XIIIa)

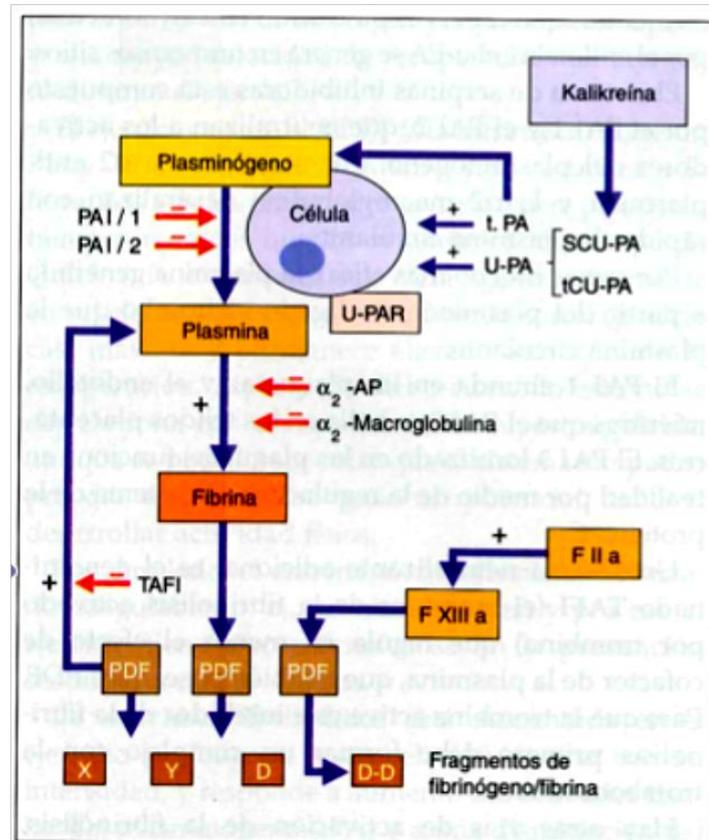


Fig. 23-16. Mecanismo de la fibrinólisis. tPA: activador tisular del plasminógeno; U-PA: activador del plasminógeno tipo urocinasa (de cadena simple (s) y doble (t)); PAI-1 y 2: inhibidor de plasminógeno (el PAI-2 es placentario); α_2 -AP: α_2 -antiplasmina; PDF: productos de degradación de la fibrina; U-PAR: receptor de activador simil urocinasa; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina-trombomodulina.