

Fisiología de la hemostasia. Introducción general

Normal haemostasis. Introduction

Ceresetto JM

Servicio de Hematología Hospital Británico de Buenos Aires

jceresetto@intramed.net



HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 4-6
Fisiología de la hemostasia normal
Agosto 2017

Palabras claves: hemostasia normal,
fisiología.

Keywords: normal haemostasis,
physiology

La hemostasia es el delicado equilibrio por el cual la sangre permanece en estado fluido mientras se encuentra en el compartimiento intravascular y se convierte al estado sólido cuando se produce una solución de continuidad del mismo. En este módulo intentaremos entender cómo ocurre esta compleja metamorfosis.

El médico hematólogo debe no sólo saber cómo funciona fisiológicamente este sistema único, también debe saber interpretar las diversas herramientas con las que contamos para evaluar qué está fallando en la hemostasia. La trascendencia de la patología de la coagulación no es menor. De hecho un trombo es la principal causa de muerte en el mundo occidental, ya sea por un infarto de miocardio o un evento isquémico cerebral. También un trombo, pero esta vez en el territorio venoso, (tromboembolismo de pul-

món) es la principal causa de muerte en pacientes internados y en cualquier tipo de cirugía.

La hemostasia es, en definitiva, un sistema de defensa del organismo que ha requerido 450 millones de años de evolución filogénica. Este sistema, fundamental para la vida, se ha transformado desde las primeras etapas del desarrollo de las especies. En los invertebrados el trombocito es el único protagonista del sistema y libera una sustancia denominada “coagulina” capaz de controlar una amenaza externa. En los vertebrados el sistema es mucho más complejo e involucra una primera fase de hemostasia primaria celular, una segunda etapa de refuerzo plasmático iniciada por el factor tisular, con una amplificación de la vía intrínseca que culmina con la formación de fibrina, y una tercera etapa de remodelación fibrinolítica. En estas etapas de la evolución más desarro-

lladas, la hemostasia no sólo involucra al sistema de la coagulación de la sangre que impide la pérdida de la misma al cerrar un vaso dañado. También interviene en la defensa del organismo al detener el pasaje de bacterias mediante el tapón de fibrina y plaquetas y participa en la remodelación del tejido dañado y en su revascularización. Cualquier falla en la hemostasia normal que afecte este equilibrio puede generar un trastorno hemorrágico con sangrados anormales, o un evento tromboembólico por la formación de un coágulo en el compartimento intravascular.

Entender la fisiología de la coagulación es una tarea difícil, pero nos permitirá no sólo pedir los estudios adecuados para determinar la causa de un sangrado o de un evento trombótico, también elegir el tratamiento apropiado para restablecer el equilibrio perdido en la balanza hemostática. Y, por supuesto, al entender mejor la forma en que se regula la formación de un trombo, tendremos la posibilidad de generar nuevos agentes terapéuticos que sean capaces de inhibir los diversos pasos de la coagulación. Así, gracias al conocimiento en profundidad de la hemostasia, hoy contamos con nuevos medicamentos que actúan en la etapa inicial por medio de antiagregantes de las plaquetas diferentes a la aspirina, en la etapa intermedia donde inhiben en forma específica a los diferentes factores de coagulación o en la etapa final de la fibrinólisis.

En los últimos 20 años ha cambiado radicalmente lo que sabemos de la hemostasia. Pero si lo vemos en perspectiva, ya en el siglo IV antes de Cristo, Platón había propuesto que la sangre contenía fibras (formadas por tierra) que hacían que ésta se transformara en un gel, cuando salía de la tibieza del cuerpo y se exponía al frío del ambiente.

Sólo a fines del siglo XIX se comienzan a conocer los diferentes componentes que integran al sistema de coagulación, y hace apenas 60 años se propone el modelo de la "cascada" de coagulación, donde los precursores que circulan en forma inactiva como plaquetas y proteínas del plasma, se activan en una serie de reacciones o pasos enzimáticos hasta finalizar en la red de fibrina. Este modelo tenía dos vías de activación independientes, una extrínseca o rápida iniciada por el factor tisular y que puede ser evaluada con la prueba de protrombina o tiempo de Quick. La otra vía, intrínseca, se activa a partir del

denominado sistema de contacto desde el factor XII, cuenta con un mayor número de etapas y se puede monitorear mediante el tiempo parcial de trombo-plastina activada o aPTT. Ambas vías contaban con la presencia de factores o serino proteasas que circulan en la sangre en muy baja concentración y en forma inactiva. Para iniciar el proceso de formación de un trombo estos factores requerían activarse en una superficie fosfolipídica, por ejemplo de la pared celular del endotelio o de las plaquetas y, junto con la presencia simultánea de ciertos cofactores de la coagulación y de calcio, formar el complejo enzimático activo. Así se suceden las reacciones para componer primero el complejo tenasa que termina con el factor X activado y luego el complejo protrombinasa que finaliza en la trombina, enzima final de la cascada (1964 modelo de activación en cascada; vía del camino extrínseco e intrínseco, modelo de Mc Farlane).

Sin embargo este modelo no lograba explicar por qué un déficit de los iniciadores de la vía intrínseca como el factor XII, los quinínógenos de alto peso molecular y la pre-caliceína no generaba patología hemorrágica o por qué, si es que hay dos vías o caminos separados de la cascada (intrínseca y extrínseca), la activación de FX por la vía extrínseca no compensa el déficit de activación en el paciente hemofílico. Y por otro lado por qué la ausencia casi completa de ciertos factores de la vía intrínseca, como ocurre en la hemofilia A y B severa, no determinan el colapso del sistema hemostático, pero en cambio la ausencia completa de otros factores como el factor X o la protrombina son incompatibles con la vida.

Hoy se entiende a la cascada de la coagulación con otro modelo diferente denominado "modelo celular" (2001 - modelo celular de Hoffman y Engelman). Éste incorpora a las células en la activación del sistema de coagulación plaquetas, monocitos y células endoteliales. Estas células juegan diferentes roles en el proceso de activación y formación de un trombo. El proceso requiere la participación inicial de al menos 2 células: una, que es la fuente del factor tisular, y las plaquetas. En este modelo las proteínas y los factores de coagulación del sistema son necesarios para la respuesta fisiológica a la injuria, pero las células son las que regulan su duración, intensidad y localización de la formación del coágulo. Además, aquí se tiene en cuenta que la trombina actúa diferente de acuerdo a la concentración en que esté pre-

sente. En la primera etapa de iniciación se generan pequeñas cantidades de trombina que es insuficiente para formar un coágulo de fibrina estable, pero que, sin embargo, es imprescindible para activar el sistema. La segunda etapa de propagación ocurre sobre las plaquetas activadas. Aquí las plaquetas están especializadas para ensamblar los complejos de factores de coagulación del plasma denominados tenasa (FIXa - FVIIIa) y protrombinasa (FXa - FVa). La

última etapa es la de “explosión de trombina” y es cuando se produce suficiente cantidad de trombina para transformar el fibrinógeno en fibrina.

Desde el punto de vista docente posiblemente podamos comprender mejor a la hemostasia dividiéndola en tres etapas o períodos que se suceden uno después del otro.

Hemostasia primaria	Hemostasia secundaria	Fibrinólisis
<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción (inmediata). • Adhesión plaquetaria (segundos). • Agregación plaquetaria (minutos). 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de los factores de coagulación. • Formación de malla de fibrina (minutos). 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de la fibrinólisis (minutos). • Lisis del coágulo (horas).

La primera etapa es la denominada hemostasia primaria, que está compuesta por el componente vascular y por las plaquetas que formarán inicialmente el trombo plaquetario. Luego le sucede la etapa de la hemostasia secundaria, en la que participan los diferentes factores de coagulación hasta llegar a la trombina, enzima clave que transforma al fibrinógeno para que forme la malla de fibrina. Finalmente la tercera etapa la compone el sistema fibrinolítico, encargado de lisar a la fibrina por medio de la otra enzima fundamental del sistema, la plasmina. Este esquema que se nos presenta como escalonado

y de etapas o compartimentos estancos es en realidad un sistema dinámico donde simultáneamente se activan promotores e inhibidores, plaquetas e inhibidores, formando un intrincado proceso donde también participan otros protagonistas como el pH del medio, la temperatura, el endotelio y fenómenos reológicos que modificarán las reacciones enzimáticas y la capacidad para mantener el equilibrio hemostático.

De todo este mundo apasionante es de lo que hablaremos en los próximos capítulos.

Bienvenidos a la fisiología de la hemostasia.