

# Hemostasia: modelo celular

Magali de los Ríos de Acevedo, MD.

Si bien cada época tiene su forma de expresar conceptos, en la nuestra la hemostasia muestra una nueva imagen. Es más moderna y acorde con el desarrollo tecnológico, y permite que las pruebas diagnósticas, la investigación y la terapéutica se organicen y renueven ideas. Se trata de una remodelación que presenta con solidez el enfoque del proceso de coagulación, como uno que se adelanta en el tiempo al mostrar un rediseño lógico, dinámico, acertado y completo.

Este original propósito exhibe al «modelo celular» como un proceso afín con la realidad. Expone los eventos de manera dinámica, al interrelacionarlos para aprovechar al máximo la información.

Representa una imagen fresca en la que se destacan células, proteínas coagulantes, receptores celulares, proteasas y cofactores como los artifices del cambio.

La responsabilidad de la oclusión vascular inicial con reparación de una lesión hemorrágica, recae en la actividad plaquetaria. Las plaquetas se reconocen como el primer mecanismo hemostático con formación de un trombo plaquetario. De otra parte, las patologías de número o calidad de plaquetas, afectarán la formación del trombo de manera definitiva.

Este evento temprano es temporal y está coordinado con el sistema de iniciación de la coagulación, que se desarrollará a continuación.

Desde 1999 se dio comienzo a un nuevo proyecto con la intención de cambiar el esquema tradicional en cascada de la coagulación. Los doctores Hoffman, Monroe, Walsh y Mann hasta 2003, son los responsables de la propuesta del enfoque de la hemostasia desde el punto de vista celular. Este modelo realza la importancia de los receptores específicos activados por proteasas, el factor tisular y la trombina, y las consecuencias de esta interacción. La secuencia de procesos renueva la información y transforma el proceso en fases o estados que *inician, amplifican, propagan y terminan*, con el objetivo de mantener la fluidez sanguínea.

El factor tisular (FT), *inicia* el proceso cuando es liberado de una célula proveedora y se une al factor VII activado (FVIIa) circulante, dando como resultado la activación del factor IX (FIX) y el factor X (FX), lo cual genera poca cantidad de trombina. Ésta a su vez

sirve para que, en el proceso de activación de plaquetas, se expresen los receptores glicoproteicos transmembrana que permiten la activación de los cofactores V (FV) y VIII (FVIII) para generar más trombina *amplificando* así la información.

Las proteínas coagulantes FV y FVIII circulan en la sangre como pro-cofactores inactivos de alto peso molecular. Ellos se convierten a sus formas activas en presencia de trombina (FIIa) o FX.

Tanto el FVa como el FIBA, se unen a fosfatidil serinas de membranas celulares y forman complejos con el FIXa y FXa.

Cuando se produce mayor cantidad de trombina y hay gran saturación en el torrente circulatorio, se activa el proceso de retroalimentación que permite que el factor XI (FXI) ocasione una formación masiva y adicional de trombina que *propaga* la información, llegando a la formación de mallas de fibrina que atrapan células en su interior y forman un trombo permanente.

De manera simultánea y con el propósito inhibitorio, la *terminación* o etapa de freno a este sistema, se dispara. En modo selectivo utiliza la actividad conjunta de potencializar la función del inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI) más el sistema trombomodulina proteína C activada (PCA), y por otro lado, la actividad del inhibidor TFPI más antitrombina III (ATIII). Éstos actúan como un sistema interruptor, que permite o no la continuación del proceso de generación de trombina.

Como constituyentes fundamentales de este proceso figuran:

1. Proteínas-vitamina K dependientes distribuidas en:
  - Procoagulantes (FIX, FX, FVII, trombina) y anticoagulantes (proteína C).
  - Factor XI: retroalimentador de la generación de trombina.
  - Otras proteínas coagulantes.
2. Inhibidores:
  - Antitrombina III.
  - TFPI.
  - Trombomodulina y proteínas C y S.
3. Superficies fosfolipídicas: membranas celulares (fosfatidil serina).

## La trombina

El estudio de la molécula de trombina ha permitido, a través del reconocimiento de su estructura espacial, demostrar el sitio activo donde se une a través de secuencias establecidas de enlace con la antitrombina III. La función de los exocitos I y II, el sitio de unión al sodio y el acoplamiento con el sistema inhibitorio TM/PC, son aún motivo de descubrimiento de actividades adicionales en el desarrollo de anticoagulantes.

El mecanismo de interacción de la trombina con el endotelio, las plaquetas, citoquinas y células inflamatorias, así como el reconocimiento de ligandos como la P-selectina, la E-selectina y las moléculas de adhesión vascular demuestran que la inflamación y la trombosis tienen estrechos puntos de unión y que los leucocitos (reconocidas células inflamatorias) son partícipes de los eventos moleculares de la hemostasia.

Tabla 1	MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA		
FASES	CÉLULAS	PROTEÍNAS COAG	INHIBIDORES
Iniciación	Macrófagos Fibroblastos Endotelio	Factor tisular, FXa, FIXa, FIIa	TFPI
Amplificación	Plaquetas	FV, FVIII, FX, FIIa	ATIII
Propagación	Plaquetas	FXI, FIX, FIIa	Proteasas Nexin
Terminación	Endotelio	FXIII fibrinógeno	t PA

Tabla 2	SITIO DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES
FASES	MEDICAMENTOS
I Iniciación	TFPI, NAPc2, warfarina.
II Amplificación	HNF, HBPM, pentasacáridos, razaxabán, warfarina, inhibidores FIXa y FXa (apixabán, Bay 597939, YM 150).
III Propagación	Hirudina, bivalirudina, desirudín, lepirudina, argatrobán, antagonistas de par 1, ximelagatrán, warfarina.
IV Terminación	Inhibidores FXIII a: depabilaze, tridegín.

Independiente del papel que tiene la trombina en la formación del trombo y depósito de fibrina, ésta regula la activación de receptores activados por proteasas (PAR) que se encuentran en un gran número de células. Es también un potente mitógeno con actividad de factor de crecimiento y activador efectivo de la angiogénesis.

### Tratamiento de la trombosis venosa en el 2005

Con la anterior información se realiza un acercamiento válido a la oportunidad de intervención terapéutica farmacológica en cada fase de la hemostasia con miras a corregir alteraciones que desencadenan la tendencia trombótica.

El desarrollo de anticoagulantes organiza las posibilidades terapéuticas según su función; de manera que se tienen los siguientes:

1. Heparina/heparinoides: son anticoagulantes de efecto indirecto sobre la molécula de trombina ya que utilizan el efecto inhibitorio de la antitrombina; privando únicamente a la trombina libre y no a la unida a la fibrina y al FXa: heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos y razaxabán.

2. Inhibidores directos de la trombina: argatrobán, hirudina, bivalirudina, desirudín, lepirudina, inhibidor al-terno de la trombina (hemadín), melagatrán/ximelagatrán, dabigatrán, heparinas de absorción oral y la nueva generación de inhibidores directos de la trombina BIDR-048.

3. Proteína C activada con actividad inhibitoria sobre los factores Va y VIIIa resultante de la unión de un receptor

endotelial (trombomodulina) más trombina. Recomendado en terapéutica de trombosis en el paciente séptico: proteína C activada y trombomodulina recombinante.

4. Inhibidores de la síntesis de las proteínas vitamina K dependientes: warfarina, dicumarol e indandionas.

5. Inhibidores de las vías del FT/FVIIa: TFPI, NAPc2, FVIIa.

6. Inhibidores del factor XIIIa: depabilaze y tridegín.

### Bibliografía

- Engelmann B, Luther T, Muller I. Intravascular tissue factor pathway, a model for rapid initiation of coagulation with/on the blood vessel. *Thromb Haemost* 2003; 89 (1): 3-8.
- Buller HR, Sohne M et al. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 154-1560.
- Kolde JH. *Haemostasis: physiology, pathology, diagnostics*. 2004 2<sup>nd</sup> edition. Switzerland Publisher: Pentapharm Ltd, Basel.
- Wagner D. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1321-1324.
- Bick RL. Thrombosis and thrombophilia, diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17 (1).
- Mann KG. University of Vermont Burlington. *Thombin. Physiology and pathophysiology*. *Chest* 2003; 124 (3) (Suppl).
- Hirsh J, Odonell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105: 453- 463.
- Coughlin SR. Protease- activated receptors in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 1800-1814.
- Hoppener MR, Buller H. New anticoagulants and thromboprophylaxis. *British J Surg* 2005; 92: 259-261.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J. *Guide to warfarin therapy*, American Heart Association. American College of Cardiology Foundation. *Circulation* (2003); 107: 1692-1711
- Kessler CH. Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of haemorrhagic complications, *Sem.Hematol.* (2004); 41 (suppl 1): 44-50.