

Hemostasia trombogénesis y aterogénesis

Claudio Cañizares

Servicio de Hematología y Banco de Sangre, Hospital Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS, Quito-Ecuador.

Resumen

La Trombogénesis es la formación del coágulo. Este se forma por los mecanismos de la hemostasia. En este proceso participan los vasos con vasoconstricción, secreción de sustancias vasoactivas, activadores de las plaquetas y de la coagulación. Las plaquetas que se activan, agregan y secretan sustancias vasoactivas, agregantes y con la acción en el proceso de la coagulación y el plasma con las sustancias coagulantes, desencadenan la formación, limitación y lisis del coágulo. La trombogénesis puede ser fisiológica y patológica, la fisiológica para cohibir las hemorragias que se producen por heridas de los vasos, este es un proceso localizado, forma el coágulo de fibrina que luego desaparece, como es un proceso puntual microscópico no produce marcadores detectables del proceso hemostático, mientras que la patológica es la que se produce anormalmente en forma sistémica, multifocal, forma el coágulo que permanece, causa obstrucción circulatoria, potencializa la aterogénesis y desprende marcadores detectables de la hemostasia como la tromboglobulina de las plaquetas, el fragmento 1+2, el complejo trombina-antitrombina, el dímero D y los fibrinopeptidos de la coagulación. La trombogénesis patológica está ligada al proceso aterogénico y de la coagulación intravascular, que se inicia con el despulimiento del endotelio, oclusión de la vasa vasorum, coagulación intravascular, activación endógena de la coagulación por hiperfusión plaquetaria, hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis (coagulación intravascular diseminada, síndrome de los anticuerpos fosfolípidicos, púrpura trombótica trombocitopénica, trombofilia constitucional).

Palabras clave: Trombogénesis, Coágulo, Hemostasia.

Summary

Thrombogenesis is the process that takes place through hemostasis in the formation of clots. Three mechanisms are involved the vascular structure, the platelets and the blood coagulation. The vessels respond with vasoconstriction, secretion of vasoactive, aggregative and coagulative substances. The activated platelets secrete vaso-active, coagulative and mitogenic products. Blood coagulation acts producing, limiting and dissolving fibrin clots. All these mechanisms also produce by products named hemostatic markers, such as thromboglobuline from the platelets, fragment 1+2, thrombin-antithrombin complex, dimer D, fibrinopeptide A from coagulation. The thrombogenesis could be physiologic, in case of a spot clot formation

Dirección para correspondencia: Dr. Claudio Cañizares, Servicio de Hematología y Banco de Sangre, Hospital Carlos Andrade Marín, Portoviejo y Ayacucho, Teléfono 564939, Quito-Ecuador.

due to a vascular wound, in which no markers could be detected, or pathologic if it is a multifocal activation of the hemostasis, as in the atherogenic denudation of the endothelium, or the systemic activation of coagulation as in the disseminated intravascular coagulation, the thrombophilia or the thrombotic thrombocytopenic purpura, in which cases it is possible to find markers.

Key words: Thrombogenesis, Clot, Hemostasis.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central 1997; (22)1: 2-4.

Introducción

La Hemostasia es el conjunto de mecanismos para formar el coágulo de fibrina y lisarlo cuando haya cumplido su función. Dentro de este mecanismo se ponen en juego tres mecanismos: vascular, plaquetario y de la coagulación.²

Normalmente la sangre debe circular en forma fluida, es necesario que el equilibrio dinámico hemostático se conserve (hemostasia-Antihemostasia).

Los vasos deben permanecer dilatados (tono vascular), las plaquetas deben circular marginalmente y en estado de reposo (plaquetas discoides), el plasma debe permanecer en estado líquido. Cuando cualquiera de estos factores se altera, el equilibrio hemostático sufre un desbalance, de manera que cuando predominan los mecanismos prohemostáticos se producen los trombos, y cuando los mecanismos antihemostáticos son los que se activan, entonces se desencadenan las hemorragias.

En la trombogénesis se ponen en juego los factores antihemostáticos. Las hemorragias pueden ser de dos tipos, local, causada por heridas y sistémica causada por fragilidad capilar, plaquetopenia o coagulopatías. (Figura 1)

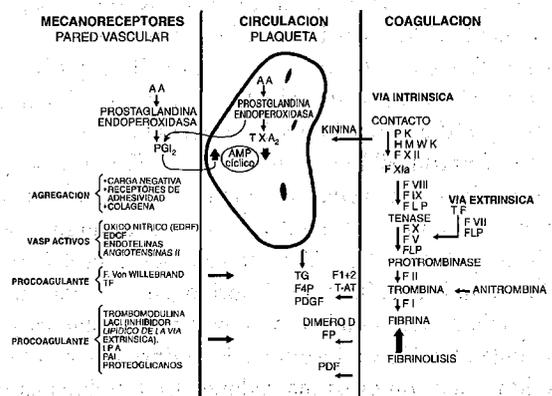


Figura 1.- Trombogénesis - Hemostasia

Trombogénesis fisiológica

Sirve para cohibir una hemorragia. En este proceso se pone en juego un factor exógeno local, mecanismos hemostáticos para producir el trombo de fibrina y como el proceso es microscópico, la producción de marcadores en estos casos es mínima, no detectable. Cuando se produce la herida se ponen en juego los tres mecanismos hemostáticos y su acción es progresiva y concomitante entre sí.

En primer lugar se produce la reacción vascular con vasoconstricción axónica, secreción de endotelina que refuerza la vasoconstricción, exposición de las fibras de colágena y secreción de trombospodina que activan las plaquetas (agonistas), secreción del factor Von Willebrand que produce adhesividad plaquetaria, secreción de PGI2 antiagregante, vasodilatadora, secreción de oxido nitrico (EDRF) antiagregante, vasodilatador, pérdida de carga negativa que desencadena la coagulación de contacto y la vía intrínseca, secreción del Factor Tisular (TF), que desencadena la vía extrínseca de la coagulación, secreción del activador tisular del plasminógeno (Tpa) que desencadena la fibrinolisis, secreción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) que inhibe la fibrinolisis y secreción de trombosmodulina que inhibe la coagulación activando la proteína C. y S.²

Inmediatamente se activan las plaquetas que desencadenan la adhesividad al endotelio por los receptores GPIIb/III, GPIb, secreción de tromboxano A2 que causa aglutinación plaquetaria, secreción de serotonina, ADP que refuerzan la vasoconstricción y aglutinación (agonistas), secreción de fibrinógeno (factor I), factor V y factor VIII de la coagulación, que refuerzan las vías de la coagulación, secreción de factor 3 plaquetario (F3P), o fosfolípido plaquetario (FLP), activador de la coagulación, secreción del factor 4 plaquetario (F4P) que inhibe la coagulación, secreción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que es mitogénico, secreción del factor transformador de crecimiento (TGFB), que tiene actividad antimitogénica y secreción de trombosglobulina, marcador de la coagulación.²

Activación de la coagulación

Vía Intrínseca. Se produce la activación de los factores de contacto Prekalicreína (PK), Kininógeno de alto peso molecular (HMWK), factor XII y XI de la coagulación, dando F XIa más bradikina, activador de la inflamación. El factor XIa con los factores VIII, IX y FLP, dan la TENASE la cual activa el FX y empieza la vía común, el factor VIII es frenado por la proteína C y S.

Vía Común. El F Xa con el F V y el FLP producen la protrombina que actúa sobre la protombina (F II) para dar trombina, mas el fragmento 1+2, que es un marcador de la coagulación. El F V es frenado por la proteína C y S. La trombina actúa sobre el fibrinógeno (FI) dando como resultado los monómeros y polímeros solubles y finalmente el polímero insoluble de la fibrina mas fibrinopéptidos, que son otros marcadores. La trombina es frenada por la antitrombina III y forma el complejo trombi-

na-antitrombina, que es otro marcador.

Vía Extrínseca. Se caracteriza por la producción del factor tisular (TF) que actúa sobre el F VII y el FLP dando como resultado el F VIIa, que actúa sobre el FX, entrando a la vía común. La vía extrínseca es frenada por el inhibidor de la vía extrínseca (EPI).

Fibrinolisis. Una vez consolidado el coágulo e iniciada la cicatrización, este debe desaparecer activándose la fiobrinolisis, en donde el Tpa actúa sobre el plasminógeno produciendo plasmína que actúa sobre la fibrina produciendo lisis, dando productos de degradación de la fibrina (PDF) que son marcadores de la fibrinolisis. La fibrinolisis es frenada por los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI).²

Trombogénesis patológica

Es el proceso por el cual se desencadena la hemostasis multifocalmente en forma anormal, se produce por dos factores sistemicos: el despulimiento del endotelio, ya sea arterial, la aterogénesis, dando trombo-embolias intra arteriales o venosa de tipo tromboflebitis, que produce las tromboembolias intravenosas; y la activación endógena de la coagulación que es la coagulación intravascular.

Como son procesos sistémicos, la producción colateral de marcadores de la coagulación es importante y detectable, fundamentalmente se pueden detectar trombosglobulina, fragmento 1+2, dímero D, monómero soluble del fibrinógeno, fibrinopéptido A.

En caso de coagulación intravascular, cuando esta es diseminada, a más de la activación de la coagulación y formación de trombos, se produce también consumo de los procoagulantes, plaquetas y activación de la fibrinolisis, produciendo hemorragias y la presencia de marcadores tanto de la coagulación, ya señalados, como de la fibrinolisis, que son los productos de degradación del fibrinógeno.^{8,10,15} (Figura 2).

Aterogénesis

Como ya señalamos, en la aterogénesis se produce despulimiento vascular y proliferación muscular lisa que puede estar causada por varios factores que actúan concomitantemente: tensión de rozamiento, LDL, inflamación de la pared vascular, oclusión de la vasa vasorum, hipoxia me-

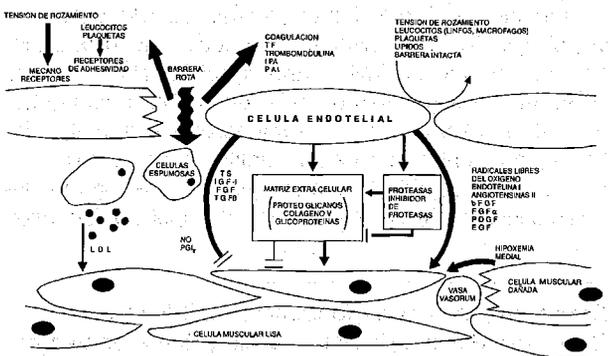


Figura 2.- Aterogénesis

dial, hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis, hiperactividad plaquetaria, fibrinógeno, citocinas mitogénicas (PDGF, VEGF, dFGF), angiogénesis: integrinas, trombospodina, PF4, EGF, IL1B, receptores de la tirosin-kinasa, TNF y carcinogénesis y hemocistinuria.

Cuando se produce la lesión endotelial, se activan los receptores de la adhesividad de los monocitos y linfocitos T, así como también de las plaquetas, los monocitos y linfocitos T se agrupan, forman ovillos membranosos entre las células endoteliales y la membrana basal, asociados a partículas de lipoproteínas que se las conoce como liposomas, parece que este material actúa como activador de los receptores de membrana que son glicoproteínas. Los mononucleares penetran por las fenestraciones del endotelio o por las uniones interendoteliales y se localizan en el espacio subendotelial donde se convierten en macrófagos o células rapaces (scavengers). Estas células pueden interiorizar las lipoproteínas oxidadas y toman la forma de células espumosas, la formación de estas células pueden llevar a la estimulación de la expresión genética que produce citoquinas y moléculas estimuladoras de la reacción inflamatoria (IL 1, TNF), del crecimiento celular (PDGF, INSULIN LIKE GF, HEPARIN-BINDING EGF), así como también frenadoras del crecimiento celular como el TGF β . Los linfocitos T pueden activar la expresión del IF γ .

Las células subyacentes del músculo liso se estimulan con los factores de crecimiento, proliferando y migrando de la capa media a la íntima, con formación de tejido conectivo, dando una respuesta fibrosa, y posteriormente con calcificaciones que es la placa de aterosclerosis.^{3,4,6,7,9}

También se ha señalado que los factores aterogénicos pueden causar lesión endotelial por trombosis del vasa vasorum que causa isquemia de la capa media arterial, que da como resultado la proliferación de células musculares lisas y acumulación de ésteres de colesterol, la hipoxia aumenta el RNA mensajero para PDGF y aumenta la actividad de la acetil coenzima A. Una vez producida la lesión endotelial se desencadena la adhesividad y activación plaquetaria y de la coagulación, con la formación de un coágulo que irá reduciendo progresivamente la luz vascular.^{11-14,16-18}

Coagulación intravascular

En estos casos se produce una activación endógena generalizada de la hemostasia, produciendo la formación de múltiples trombos en la microcirculación causando fenómenos de isquemia tisular, consumo de plaquetas y factores de la coagulación y activación de la fibrinólisis, que traen como consecuencia paradójica, la presencia de hemorragias generalizadas producidas por activación endógena de la coagulación, paso de procoagulantes a la cir-

culación, coagulación intravascular diseminada por accidentes obstétricos (paso de líquido amniótico, ruptura de placenta, óbito fetal retenido, eclampsia, abortos), cirugía, traumatismos aplastantes, quemaduras, transfusión de sangre incompatible, inyección de procoagulantes como trombina, septicemia, carcinomas generalizados, leucemia mielomonocítica, venenos de serpientes, activación plaquetaria inespecífica, púrpura trombótica trombocitopénica con depósito de trombos hialinos en la microcirculación, produciendo consumo de plaquetas y severa anemia hemolítica mecánica, presencia de anticoagulantes sistémicos, síndrome de antifosfolípidos (Lúpicó), que se presenta con trombosis a repetición y abortos repetidos, se lo consideraba ligado al lupus eritematoso diseminado, ahora se sabe que puede estar presente en otros cuadros, trombofilia constitucional, fundamentalmente por deficiencia de anticoagulantes fisiológicos como la proteína C o la alteración del factor V, que no permite la acción de la proteína C, produciendo cuadros de trombosis repetidas desde temprana edad y tendencia al aborto. También se han descrito, en raras ocasiones, este tipo de cuadros por deficiencia constitucional de los inhibidores de la fibrinólisis.^{1,2}

Bibliografía

1. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation. *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* 1992; 6(6): 1259-1286.
2. Cañizares C: El síndrome de la coagulación intravascular diseminada. *Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, Revista Médica IESS*, 1989; 11: 79-89.
3. Chersesh DA: The role of integrin avb3, avb5 in angiogenesis and disease. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
4. Damato R: Quantification of angiogenesis inhibitors in animal models. *Angiogenesis IBC'S Conference, San Francisco USA*, 1996.
5. Davis MG: The vascular endothelium a new horizon. *Ann. Surg.* 1993; 218: 593-609.
6. Faha B: Vitaxin, a humanized antibody inhibitor of avb3. *Angiogenesis IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
7. Ferrara N: Therapeutic applications of humanized anti-vegf monoclonal antibody. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
8. Heinrich J: Fibrinogeno y factor VII en la predicción del riesgo coronario. *Atheros Thromb.* 1994; 14: 1-6
9. Hunt TK: Regulatory aspects of neovascularization: blood vessels grow where they are needed, but how do they know? *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
10. Lopez-Jaramillo P, Félix C, Ruano C, Rivera J, Terán E, Paez J: Nuevos conceptos en aterogénesis. *Pem*, 1992; 1: 7-16.
11. Maione T: Natural anti-endothelial and neovascular targeting mechanisms of platelet factor 4 (pf4) angiostatic activity. *Angiogenesis. IBM'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
12. Mosher D: Extracellular matrix proteins in angiogenesis. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
13. Platika D: The role of yolk sac endothelial stem cells and the development endothelial locus-1 (del-1) in angiogenesis and their therapeutic applications. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
14. Rice GC: Endogenous angiogenic lipids. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
15. Rudeford C, Martin W, Salame M, Carrier M, Anggard E, Fems G: Substantial inhibition of neo-intimal respond to balloon injury in the rat carotid artery using a combination of antibodies to platelet-derived growth factor-bb and basic fibroblast growth factor. *Artherosclerosis*, 1997; 130: 45-52.
16. Shawver LK: FLK-1 Antagonists for inhibition of angiogenesis. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.
17. Weidner N: Tumor angiogenesis: Review of current applications in tumor prognosis. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco. USA*, 1996.
18. Witte LD: Identification of receptor/ligand interactions invalid in angiogenesis. *Angiogenesis. IBC'S Conference. San Francisco USA*, 1996.