



Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

Clínica de Especialidades y Anestesia

Coagulopatías

Bioq. Patricia Suarez

HEMOSTASIA

MECANISMOS PRO-COAGULANTES Y ANTICOAGULANTES FISIOLÓGICOS

Bioquímica: SUAREZ PATRICIA

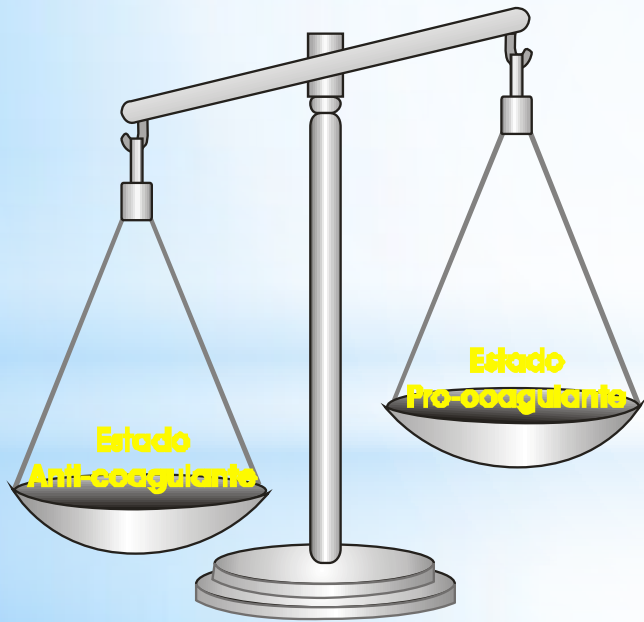
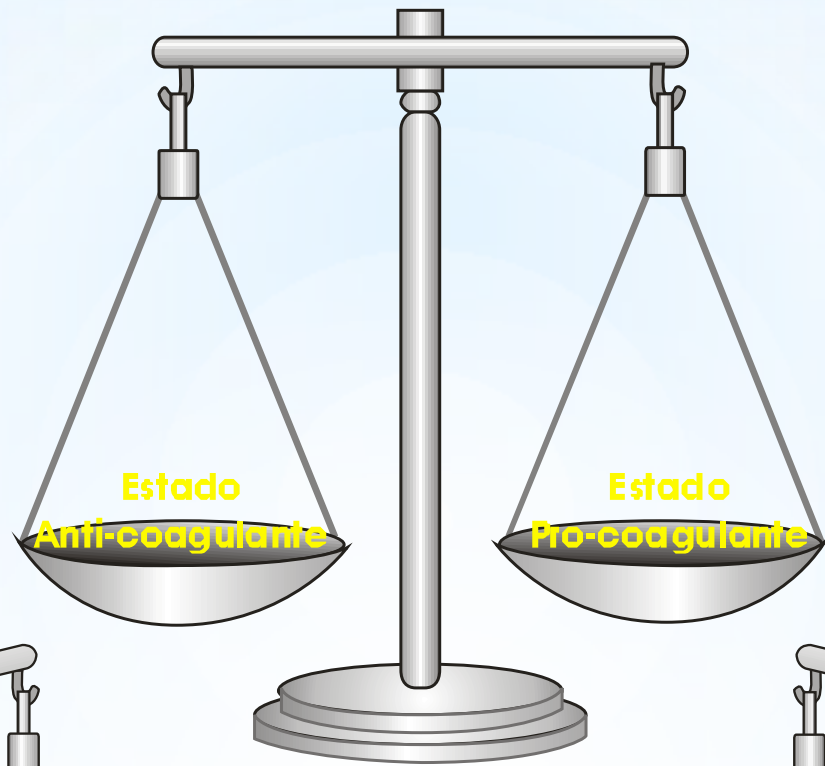
pa_bsuar@yahoo.com.ar

Año 2019

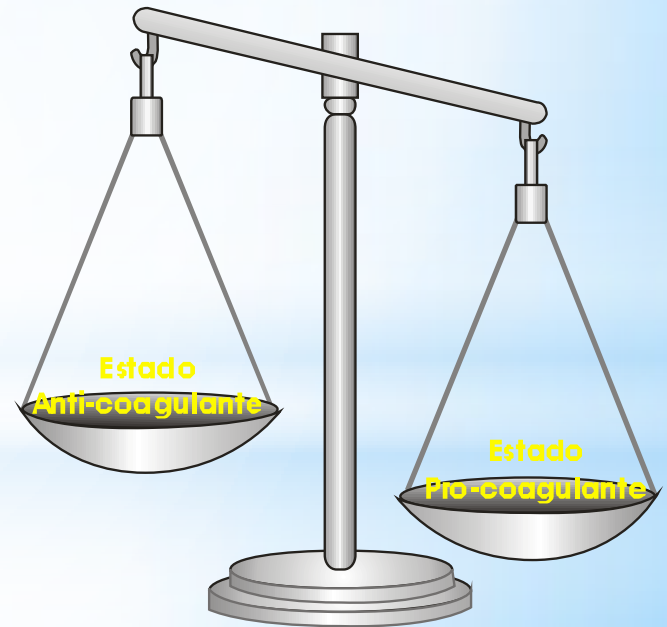
*HEMOSTASIA

“Proceso mediante el cual los componentes celulares y plasmáticos interactúan en respuesta a una lesión vascular con la finalidad de mantener la integridad vascular y promover la resolución de la herida.”





HEMORRAGIA

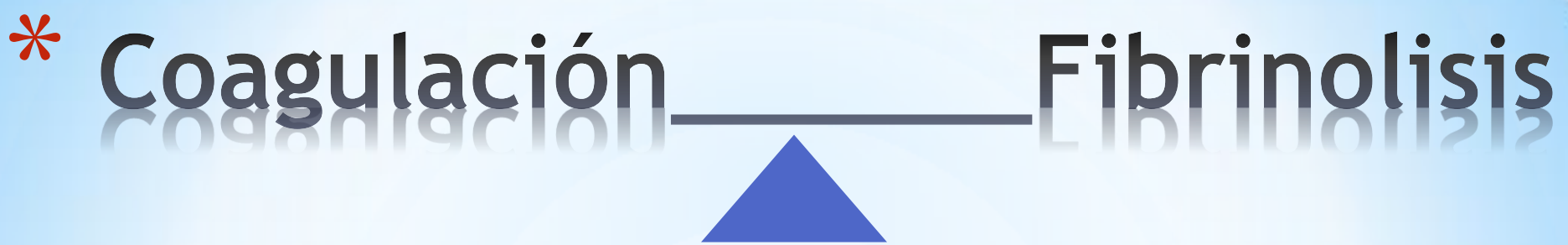


TROMBOSIS

HEMOSTASIA

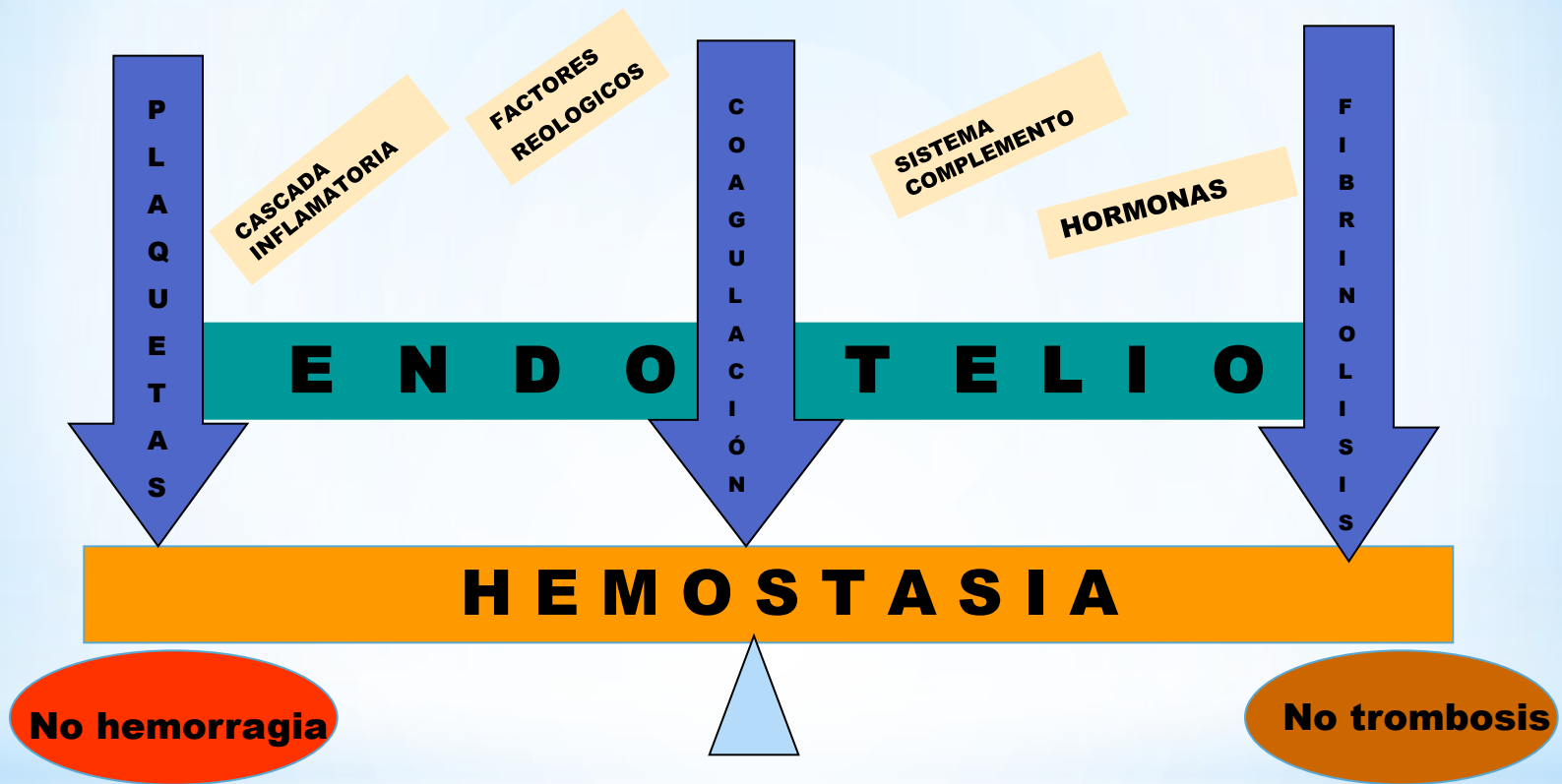
- La hemostasia requiere la formación de un tapón impermeable de fibrina y plaquetas localizado en el sitio de la injuria
- El coagulo ideal se forma en el sitio de la injuria para evitar el sangrado pero no se propaga a través del árbol vascular.
- Idealmente el coagulo no debe impedir el flujo a otros tejidos , es el lugar donde se asienta la reparación tisular y debe ser fácilmente removible.

* Coagulación — Fibrinólisis



Sistema en constante equilibrio dinámico

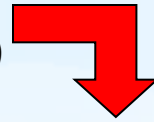
- adecuada perfusión del sistema vascular
- nivel adecuado de síntesis hepática de proteínas
- adecuada cantidad y calidad de inhibidores fisiológicos de ambos mecanismos
- adecuada producción de megacariocitos en médula ósea
- adecuada función del sistema mononuclear fagocítico.



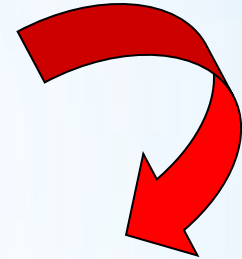
Hemostasia: conjunto de mecanismos que actúan para mantener la fluidez de la sangre

* PROCESO HEMOSTÁTICO

Iniciación y Propagación
(Plaquetas- Sist. de Coagulación)



Formación del
coágulo

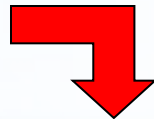


Finalización de
formación del coágulo

Inhibición
(Sist. Inhibidores)

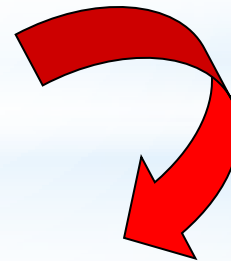


Eliminación



Sist.
Plasminógeno-
Plasmina

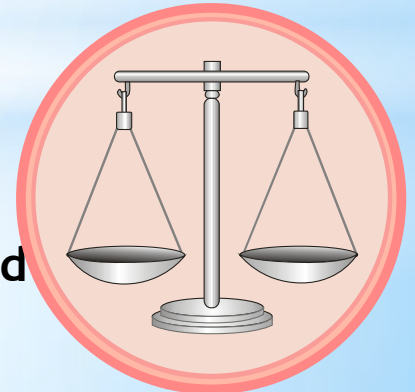
Disolución del
coágulo



Reparación



Recuperación de integridad
vascular



* MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA

Iniciación

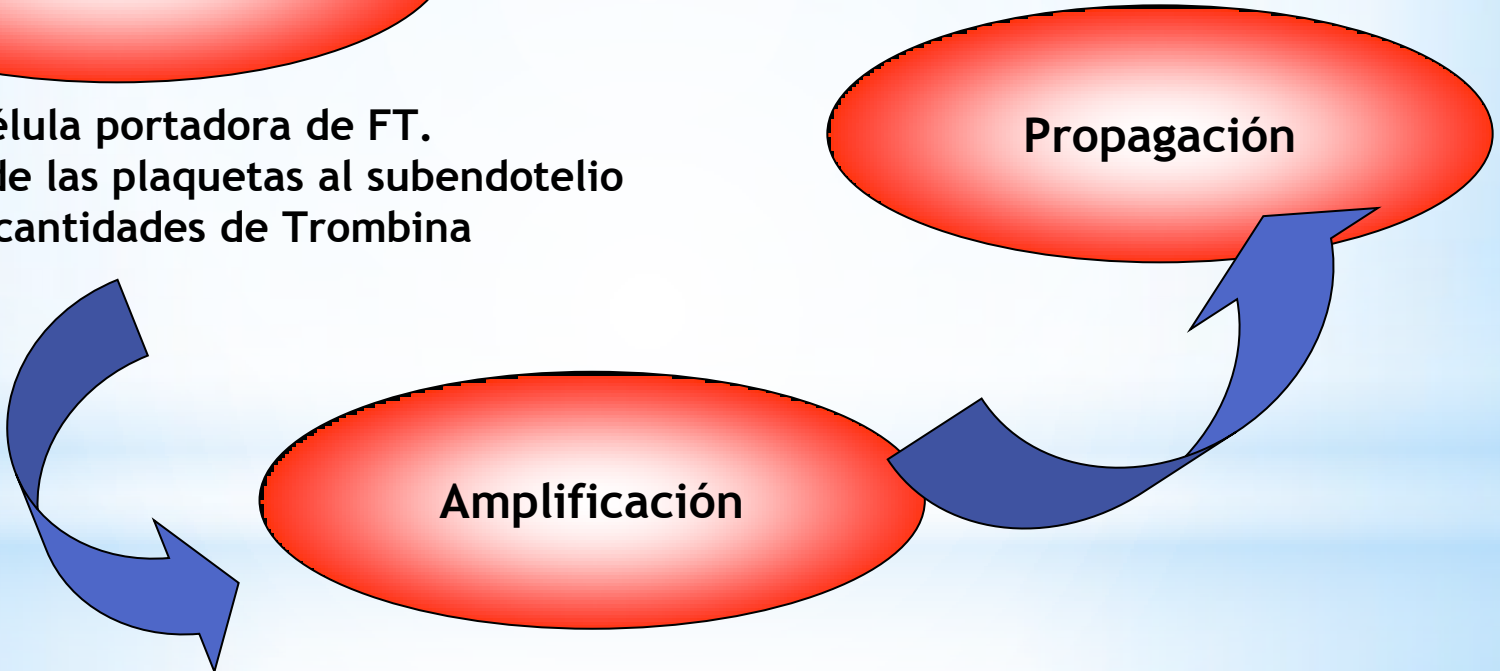
Sobre la célula portadora de FT.
Adhesión de las plaquetas al subendotelio
Pequeñas cantidades de Trombina

Plaquetas activadas!!!
Ensamble de complejos Tenasa y Protrombinasa.
“*Estallido*” de Trombina sobre la plaqueta

Propagación

Amplificación

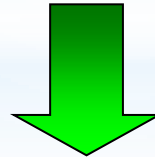
Se activan Plaquetas y Cofactores (FV, FVIII),
iniciando la generación de Trombina a gran escala.



* MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA

- ❖ Las propiedades de las superficies celulares regulan la coagulación
- ❖ Receptores celulares específicos para las proteínas del SC (células con memb. de composición lipídica similar muestran distintas propiedades en el SC).
- ❖ Diferentes células juegan diferentes roles en el proceso de activación.

CÉLULAS (PLAQUETAS, CÉLULA ENDOTELIAL, MONOCITOS, FIBROBLASTOS..)



Expresión de
Receptores

Composición
lipídica de la
membrana

Expresión de
GAGs

Síntesis y
Almacenamiento
de Proteínas

* PROCESO HEMOSTÁTICO

- ❖ *Vasoconstricción localizada*
- ❖ *Adhesión de las plaquetas al subendotelio*
- ❖ *Formación del tapón plaquetario*
- ❖ *Depósito de fibrina*
- ❖ *Fibrinolisis*

* FASES DE LA HEMOSTASIA

❖ FACTOR VASCULAR

❖ FACTOR PLAQUETARIO

❖ SISTEMA DE COAGULACION

FACTOR VASCULAR

ENDOTELIO VASCULAR



SUPERFICIE NO TROMBOGENICA



**EVITA LA
HEMORRAGIA**

**PREVIENE LA
TROMBOSIS**

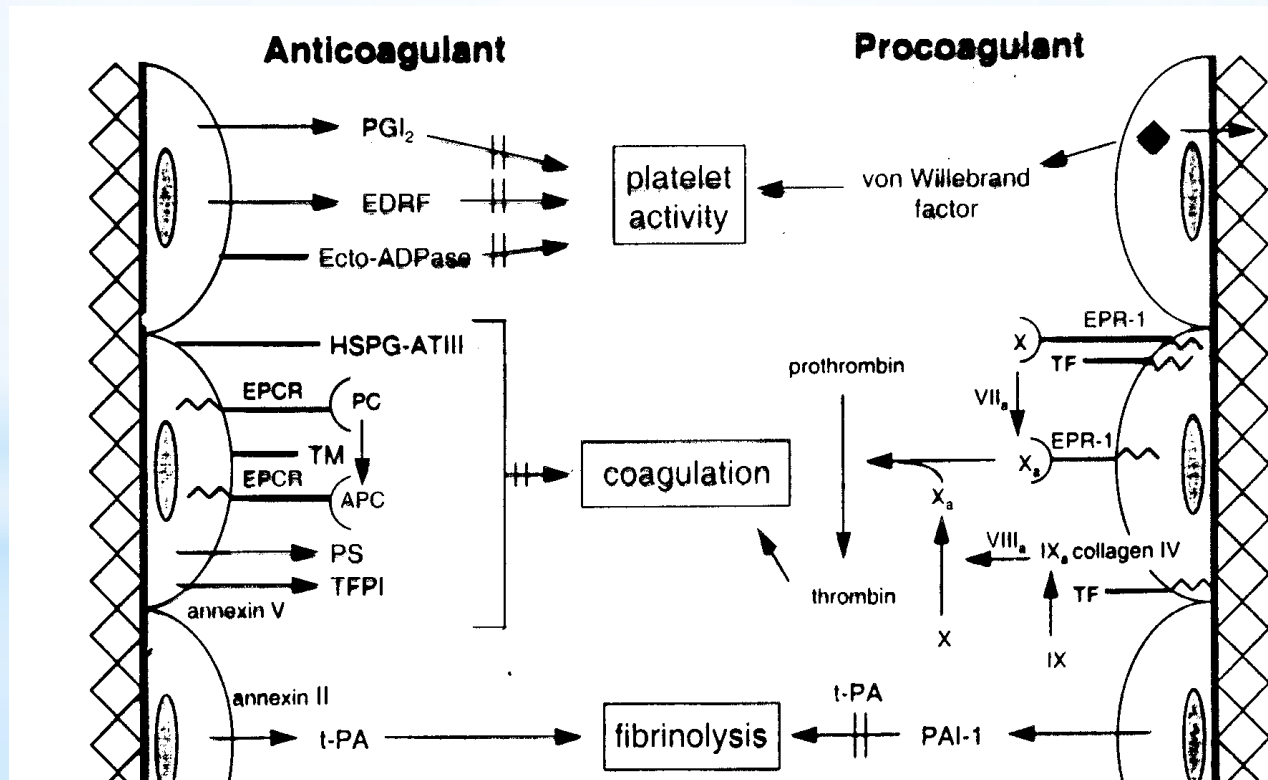
* ENDOTELIO: Regulación de la hemostasia

ENDOTELIO EN REPOSO

Antitrombótico

ENDOTELIO DAÑADO O

ACTIVADO Protrombótico

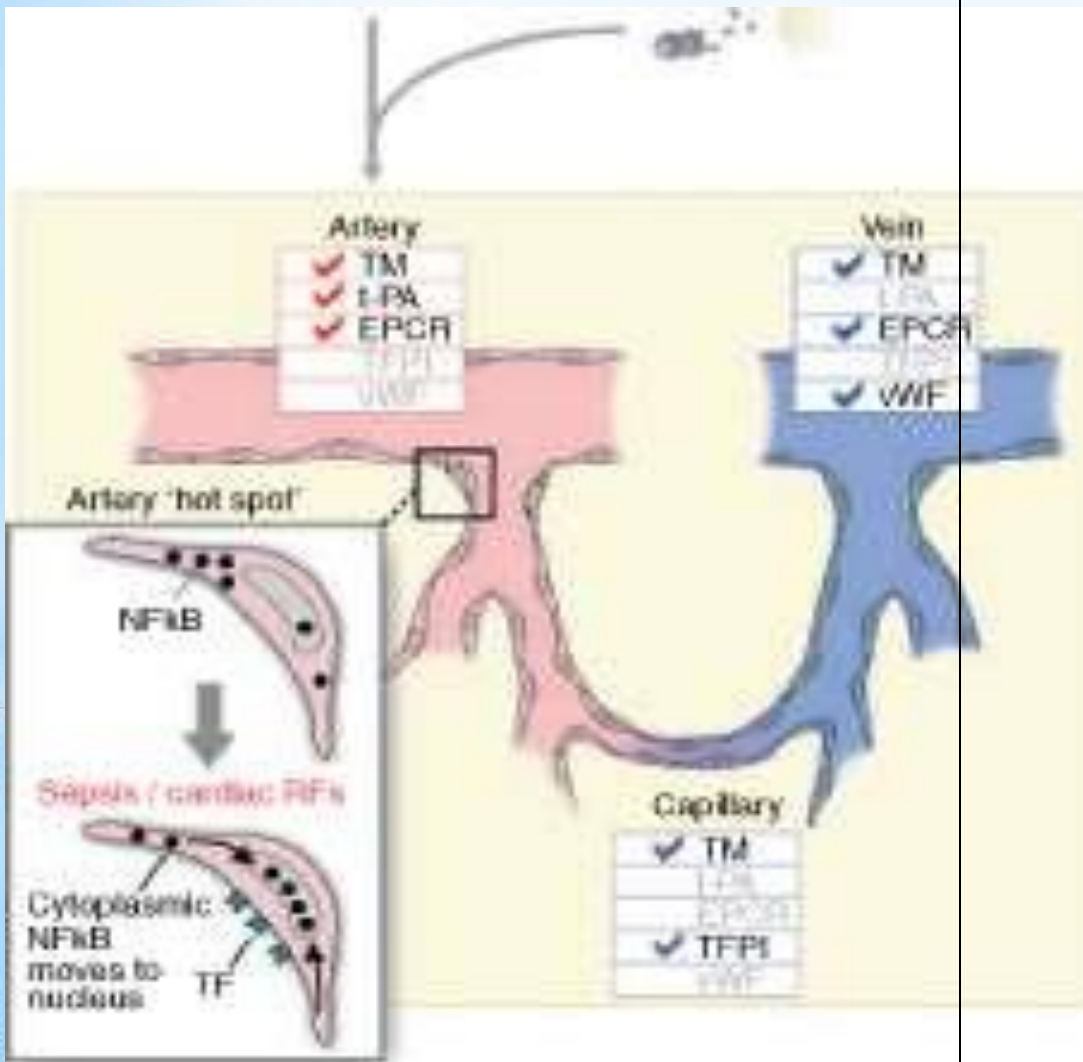


La respuesta de cada CE varía de acuerdo a su localización

*ENDOTELIO

- **1628** Malphigi : la sangre estaba separada de los tejidos
- **1800** von Reckingausen: los vasos estaban recubiertos por células
- **1891** Heidenhahn: sistema de células secretoras.
- **1953-2005** **ÓRGANO DINÁMICO, HETEROGÉNEO QUE TIENE FUNCIONES VITALES , SINTÉTICAS , SECRETORAS METABÓLICAS E INMUNOLÓGICAS**
- **1997-2008** **HETEROGENEIDAD ENDOTELIAL**

* ENDOTHELIUM AND THROMBOSIS



Las células endoteliales de diferentes sitios del árbol vascular utilizan “formulas” sitio-específicas de sustancias pro y anticoagulantes para balancear la hemostasia local

Aird et al, JTH 2007

FACTOR PLAQUETARIO

LESION ENDOTELIAL



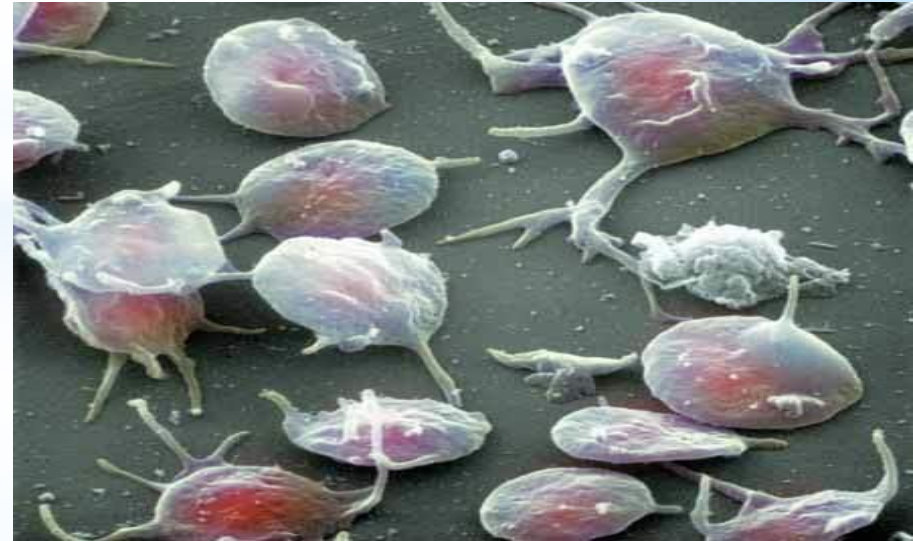
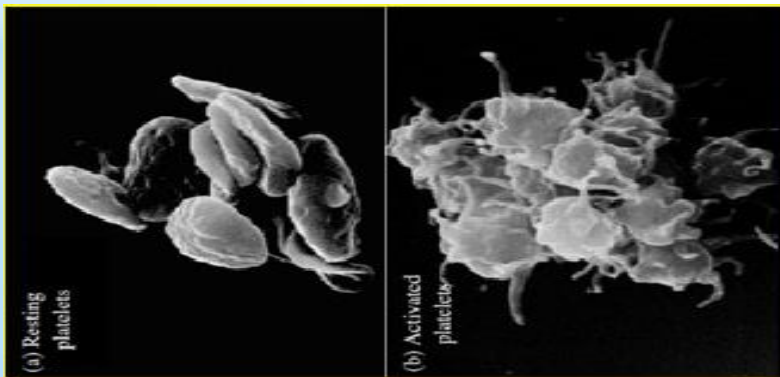
ADHESION PLAQUETARIA

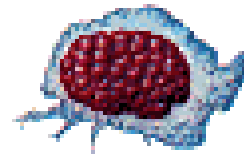


AGREGACION PLAQUETARIA

* PLAQUETAS

- ❖ Fragmentos discoides anucleados, producidas en médula osea por fragmentación citoplasmática de **megacariocitos**
- ❖ Participan en: hemostasia primaria, coagulación, inflamación y reparación de los tejidos
- ❖ Plaquetas circulantes viven entre 7-10 días, luego son removidas por fagocitos esplénicos
- ❖ *Depende de 2 factores humorales: **trombopoyetina (TPO)** y **factor estimulante de colonias megacariocíticas***
- ❖ Miden entre 1-4μm
- ❖ **V.N: 150 - 350 x 10⁹ /L**





Uncommitted stem cell gives rise to committed cells

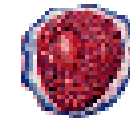
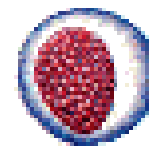
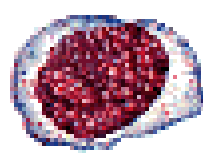
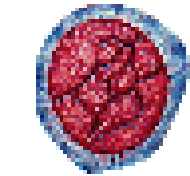
proerythroblast

monoblast

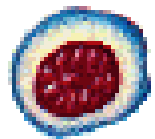
myeloblast

lymphoblast

megakaryoblast



basophilic erythroblast



erythroblast



normoblast

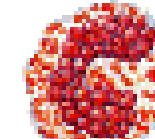
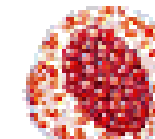
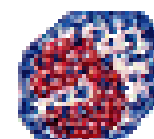
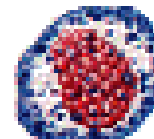
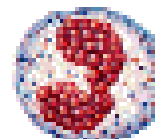
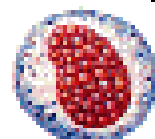


reticulocyte

promyelocyte

[a]

[b]



megakaryocyte



erythrocyte

monocyte

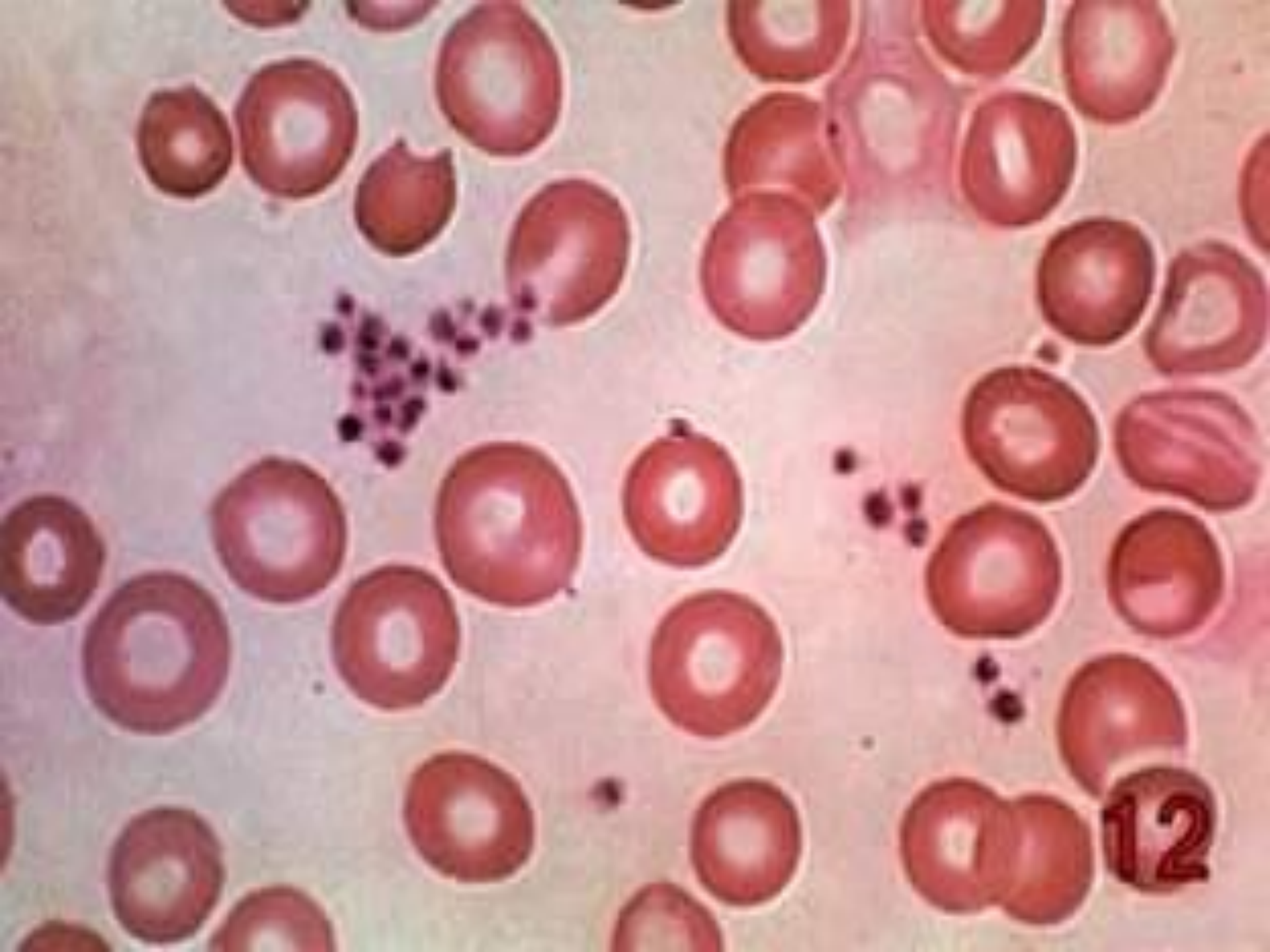
neutrophil

basophil

eosinophil

lymphocyte

platelets



* ESTRUCTURA DE LA PLAQUETA

❖ MEMBRANA

* GLICOPROTEINAS DE MEMBRANA

adhesión plaquetaria y activación
agregación plaqueta- plaqueta

→ GP Ib V IX
→ GP IIb IIIa

❖ HIALOPLASMA

* SISTEMA CONTRACTIL

* SISTEMA CANALICULAR ABIERTO

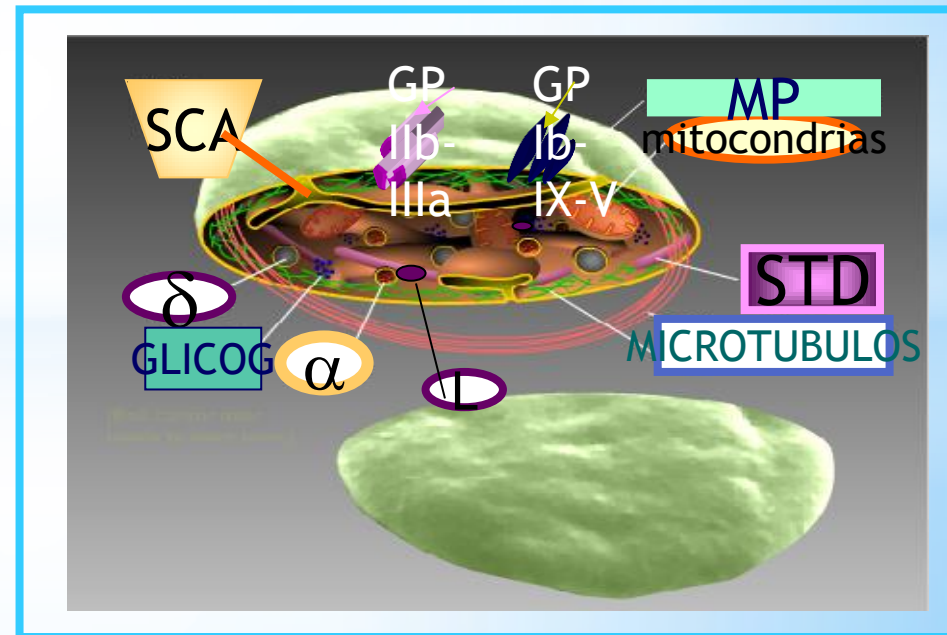
* SISTEMA TUBULAR DENSO

❖ ORGANELAS

* GRANULOS α

* GRANULOS DENSOS

* LISOSOMAS



GLICOPROTEINA Ib V IX

- $\beta 1$ integrina
- presente en forma estable en la membrana
- Receptor principal de Factor VW endotelial y subendotelial.
- No tiene afinidad por el Factor VW plasmático
- Capacidad de unión a P-selectina de la célula endotelial.
- Capacidad de unión a Mac-1 (receptor de membrana del neutrófilo)

*Nuevos postulados GPIb V IX....

- ❖ Unión con **P- selectina** de la célula endotelial activada → explica la presencia de trombos asociados al endotelio en zonas de turbulencias y activación endotelial sin rotura del endotelio
- ❖ Unión a **Mac-1** (receptor de membrana del neutrófilo con un dominio homólogo al del F VW) → explica la responsabilidad de la plaqueta en la inflamación en los sitios de aterosclerosis y trombosis
- ❖ Unión a **Factor VW plasmático modificado** por altas velocidades de flujo o flujos turbulentos → explica la formación de tromboscirculantes

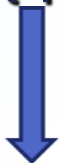


ADHESION-AGREGACION PLAQUETARIA

Interacción GP Ib V IX
con F VW subendot., colágeno, ADP, trombina



Incremento del Ca^{++} intracelular
Estimulación del metabolismo

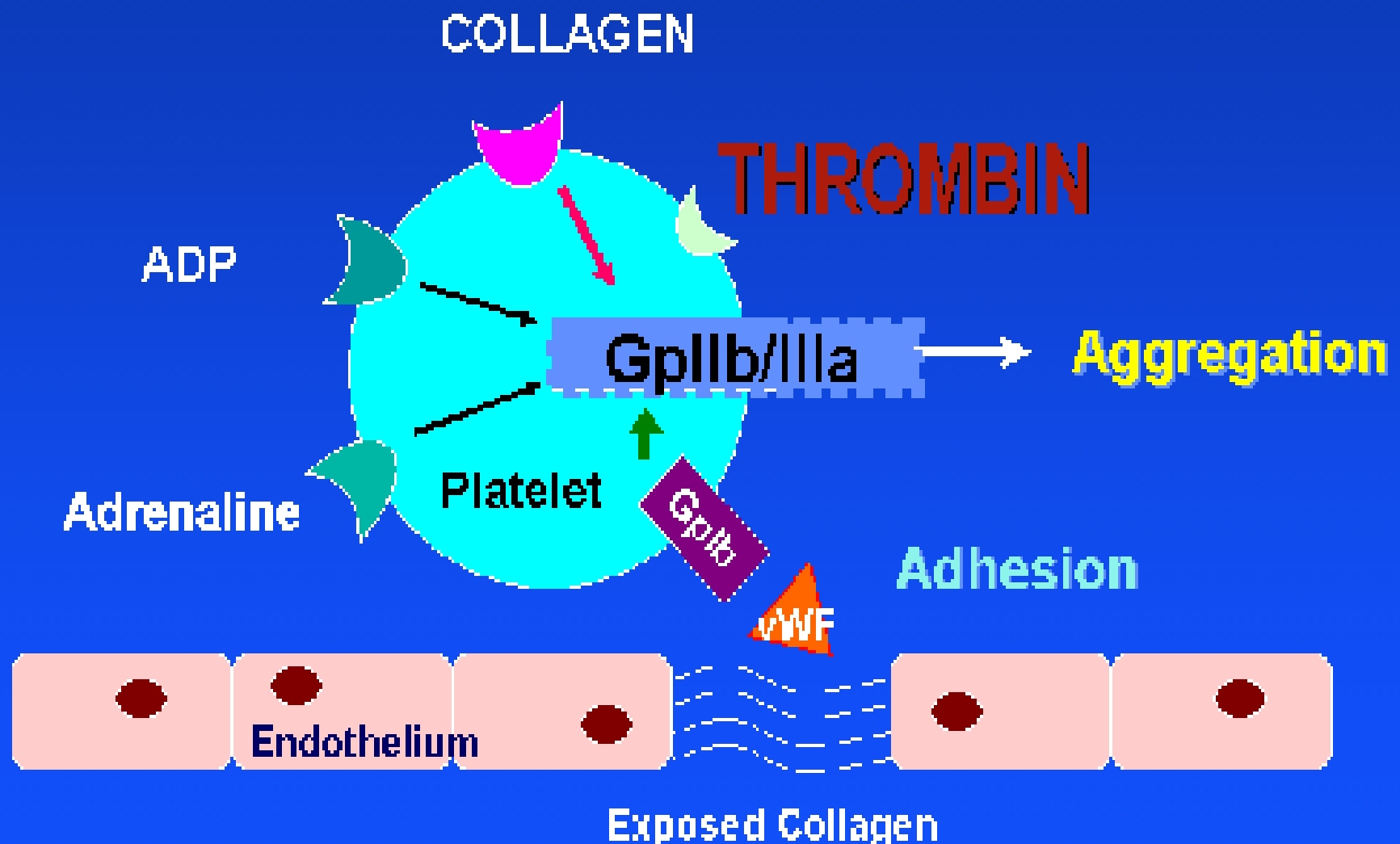


Fosforilación de proteínas
Activación del sistema contráctil
Cambio de forma



Activación de GP IIb IIIa
Liberación del contenido de los gránulos

Platelet Activation Pathways

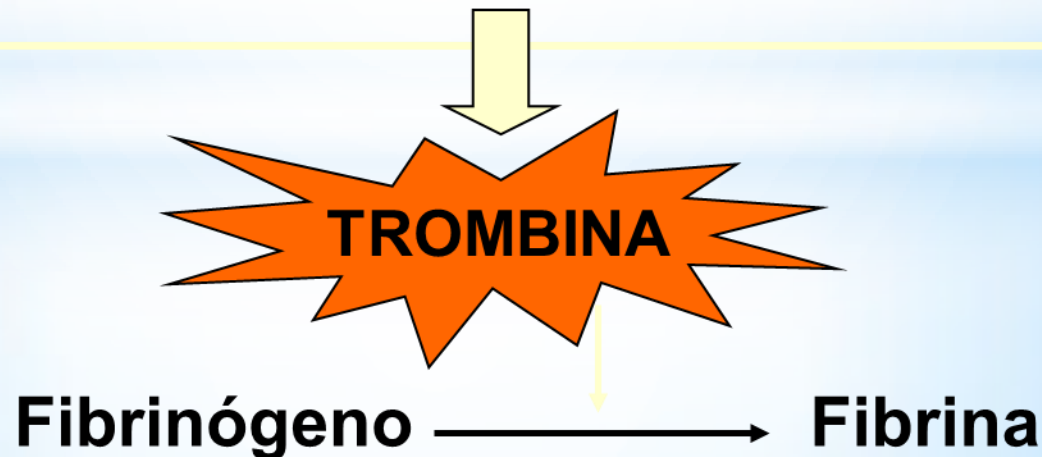


*SISTEMA DE COAGULACION

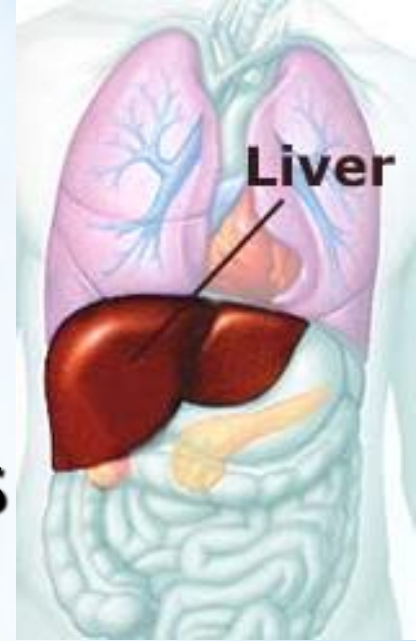
- *Conjunto de reacciones que conducen a la formación de fibrina, proteína insoluble que evita la pérdida de sangre cuando se lesiona un vaso

*SISTEMA DE COAGULACION

- Factores (zimógenos) $\xrightarrow{\text{activación}}$
 - Enzimas
 - Cofactores
- Superficie celular
 - Fosfolípidos
 - Receptores
- Iones Ca^{2+}



FACTORES DE COAGULACION



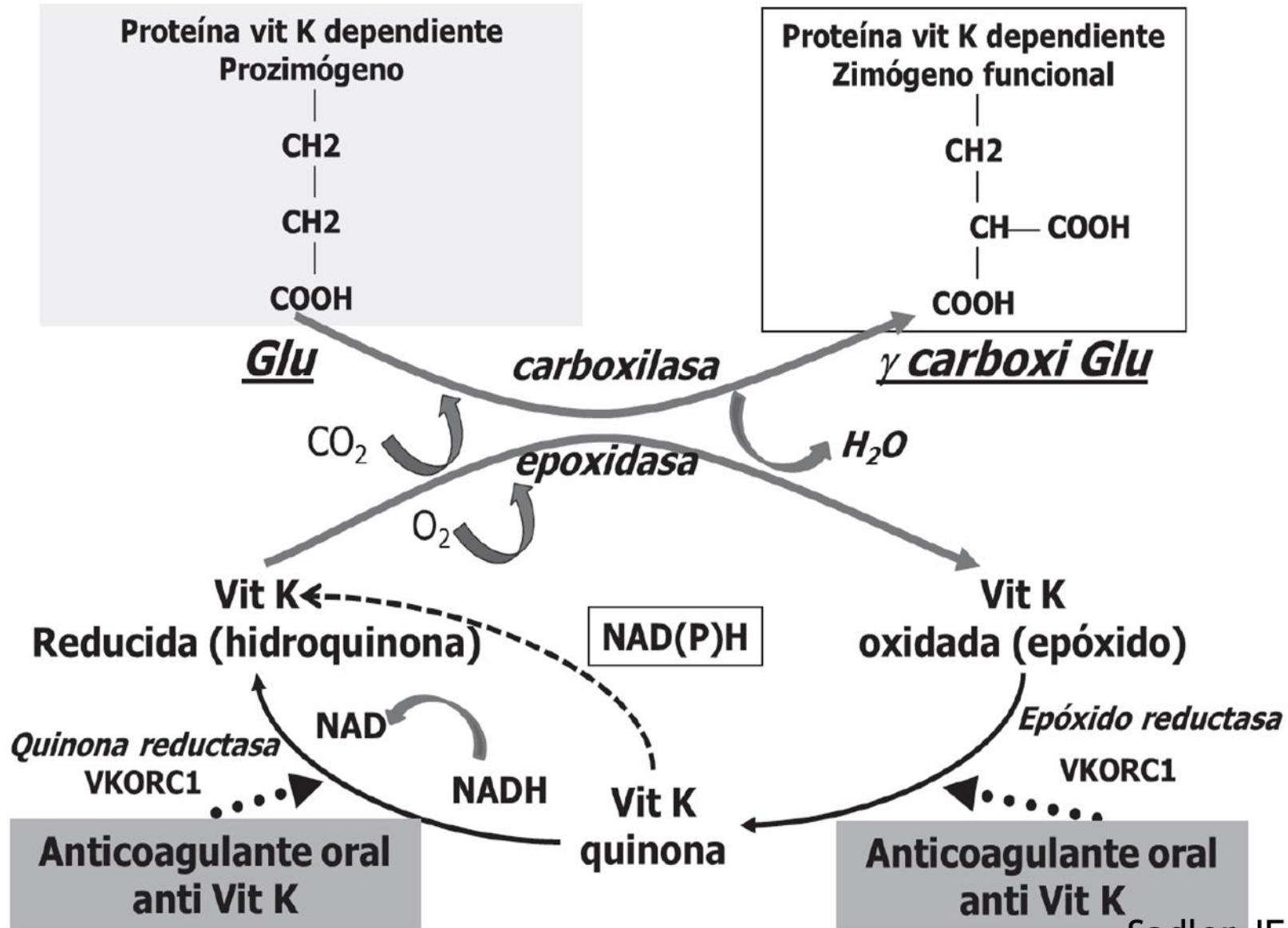
Sintetizadas en hígado → zimógenos

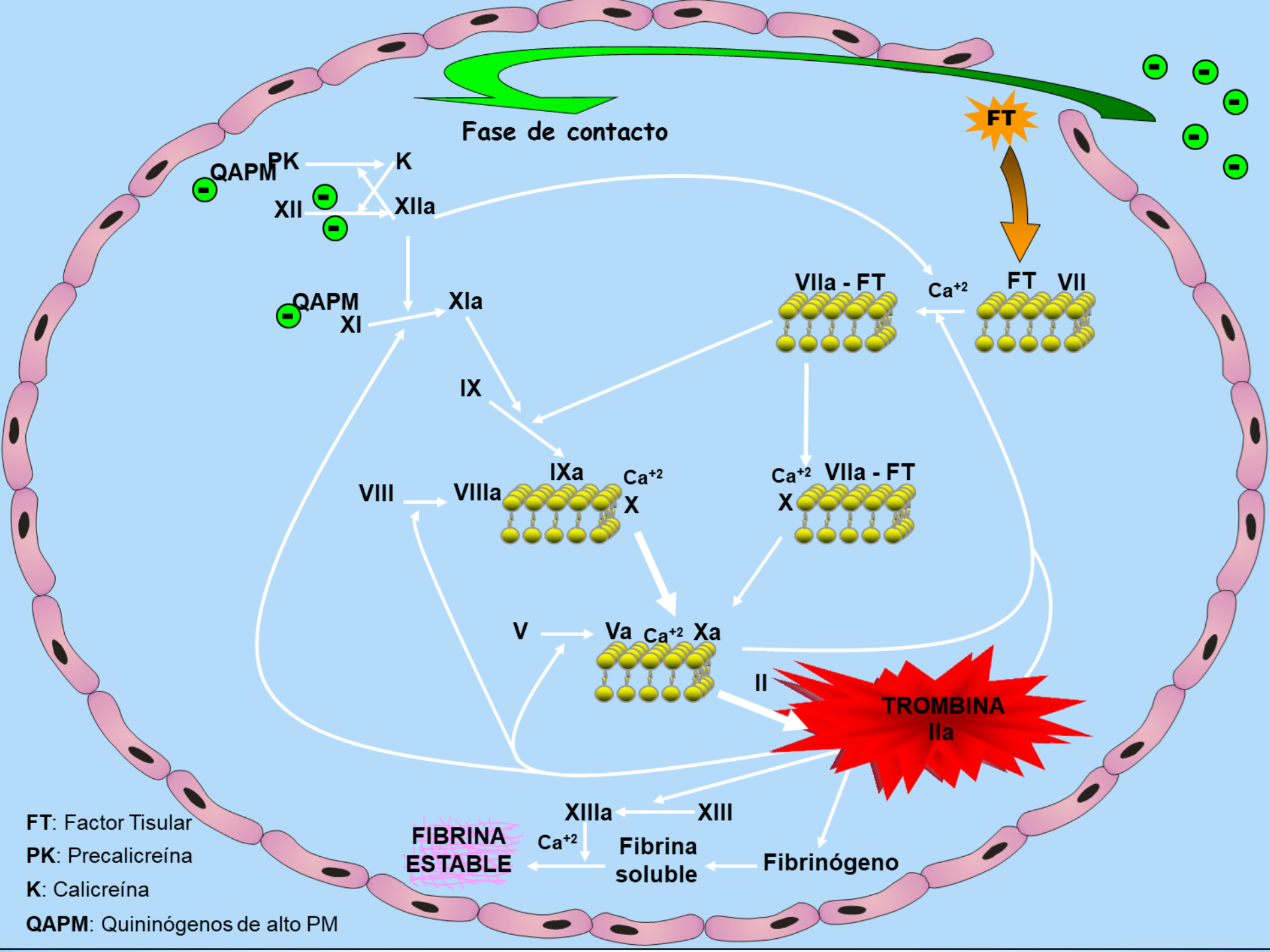
SERINOPROTEASA → vitamina K dep.

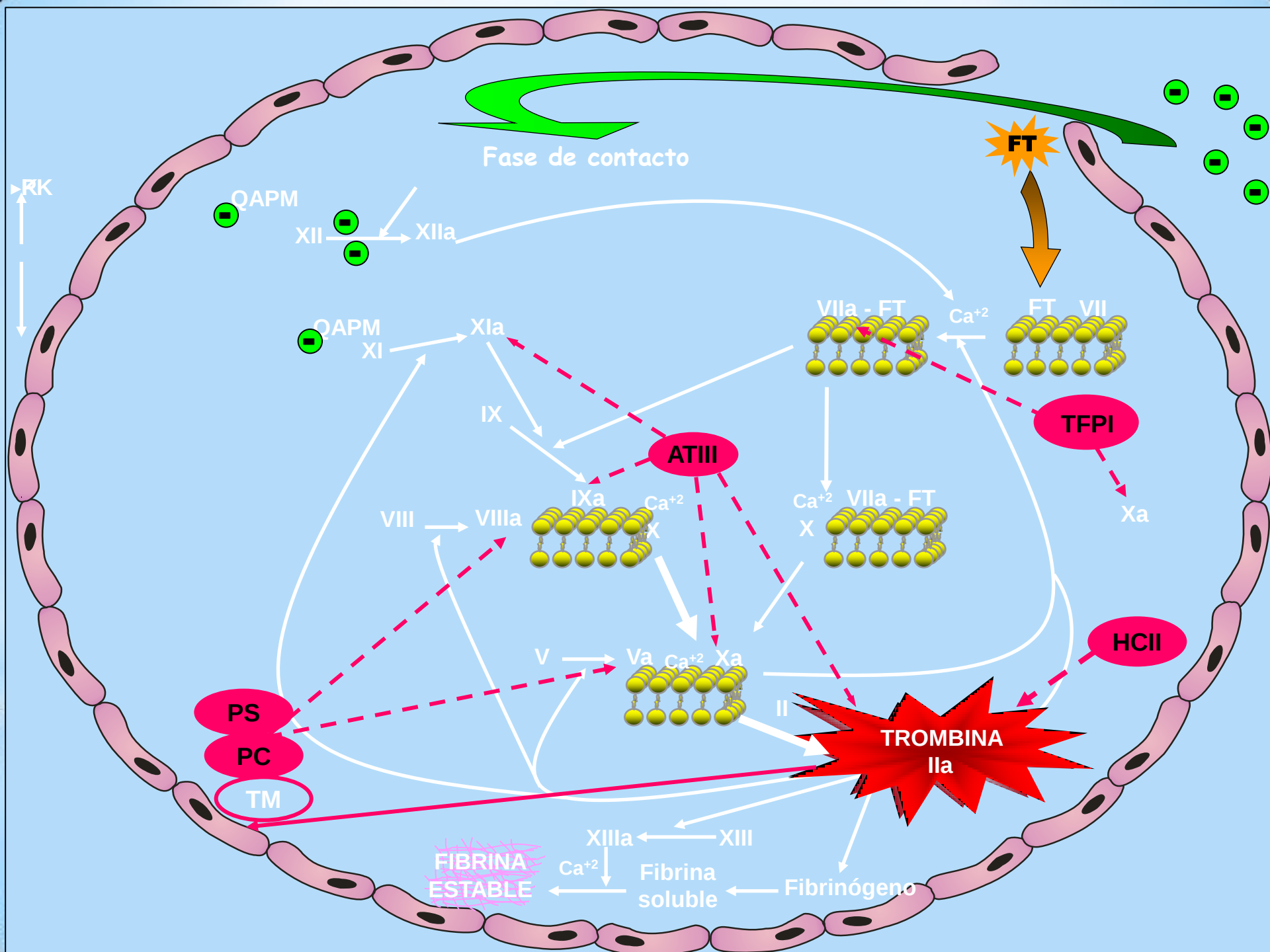
Factor II, VII, IX, X, XI, XII

Figura 2

Ciclo de la vitamina K / γ -carboxilación en el hepatocito: Factores II, VII, IX y X, Proteínas C, S y Z







* MECANISMO DE COAGULACION

* SISTEMA EXTRINSECO

* SISTEMA INTRINSECO

* TRONCO COMUN

INTRINSIC PATHWAY

Damaged Surface

Kininogen
Kallikrein

XII

XII_a

XI

XI_a

IX

IX_a

VIII_a

X

X_a

X

Prothrombin
(II)

Thrombin
(II_a)

Fibrinogen
(I)

Fibrin
(I_a)

XIII_a

Cross-linked
fibrin clot

FINAL COMMON PATHWAY

EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

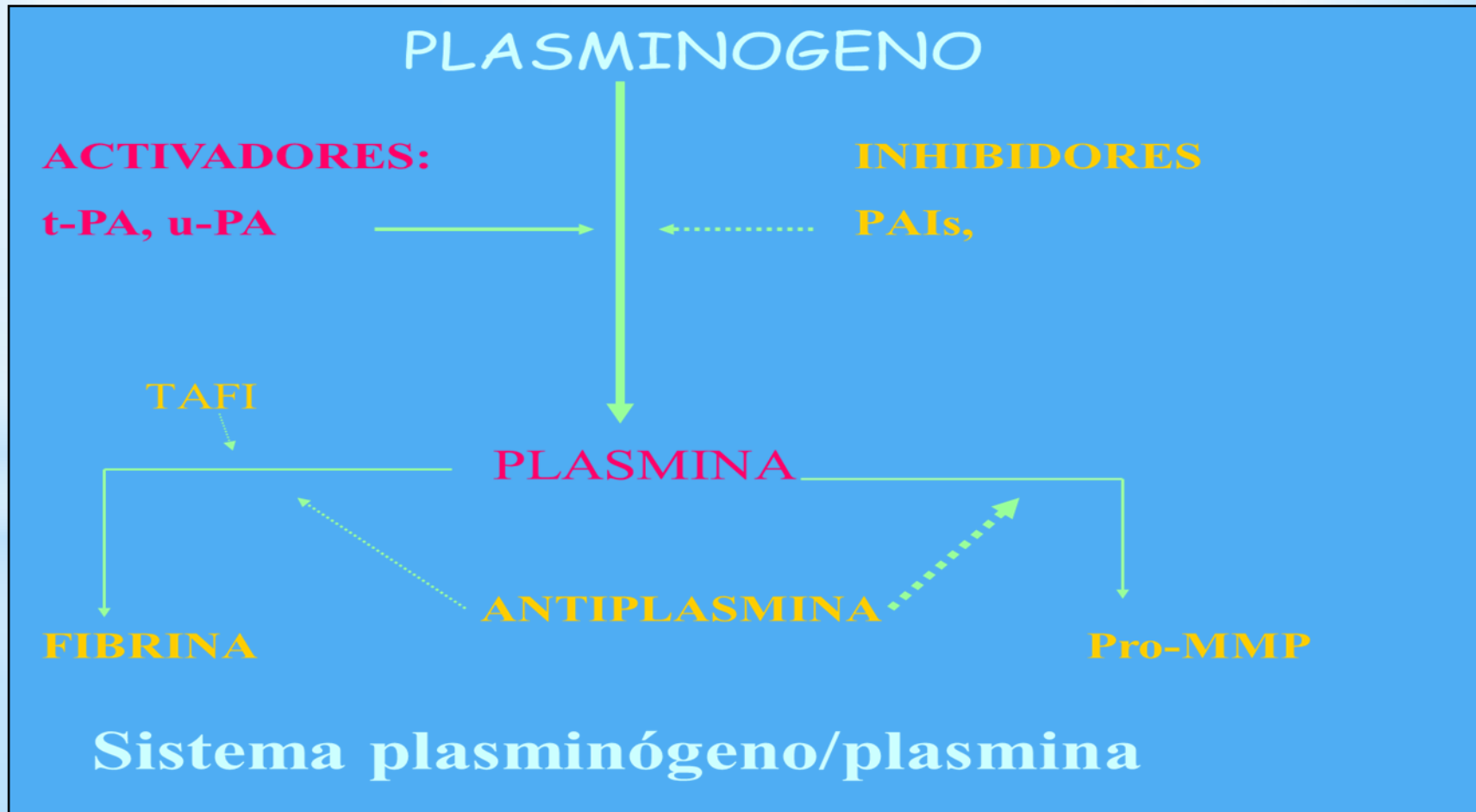
VII_a

VII

Tissue
factor

Trauma

*SISTEMA FIBRINOLITICO



* ACCION DE LA PLASMINA

- Degradación del **fibrinógeno**

fragmentos x, y, D, E

→ (**PDF**)

- Degradación de **fibrina**

fragmentos de distinto PM

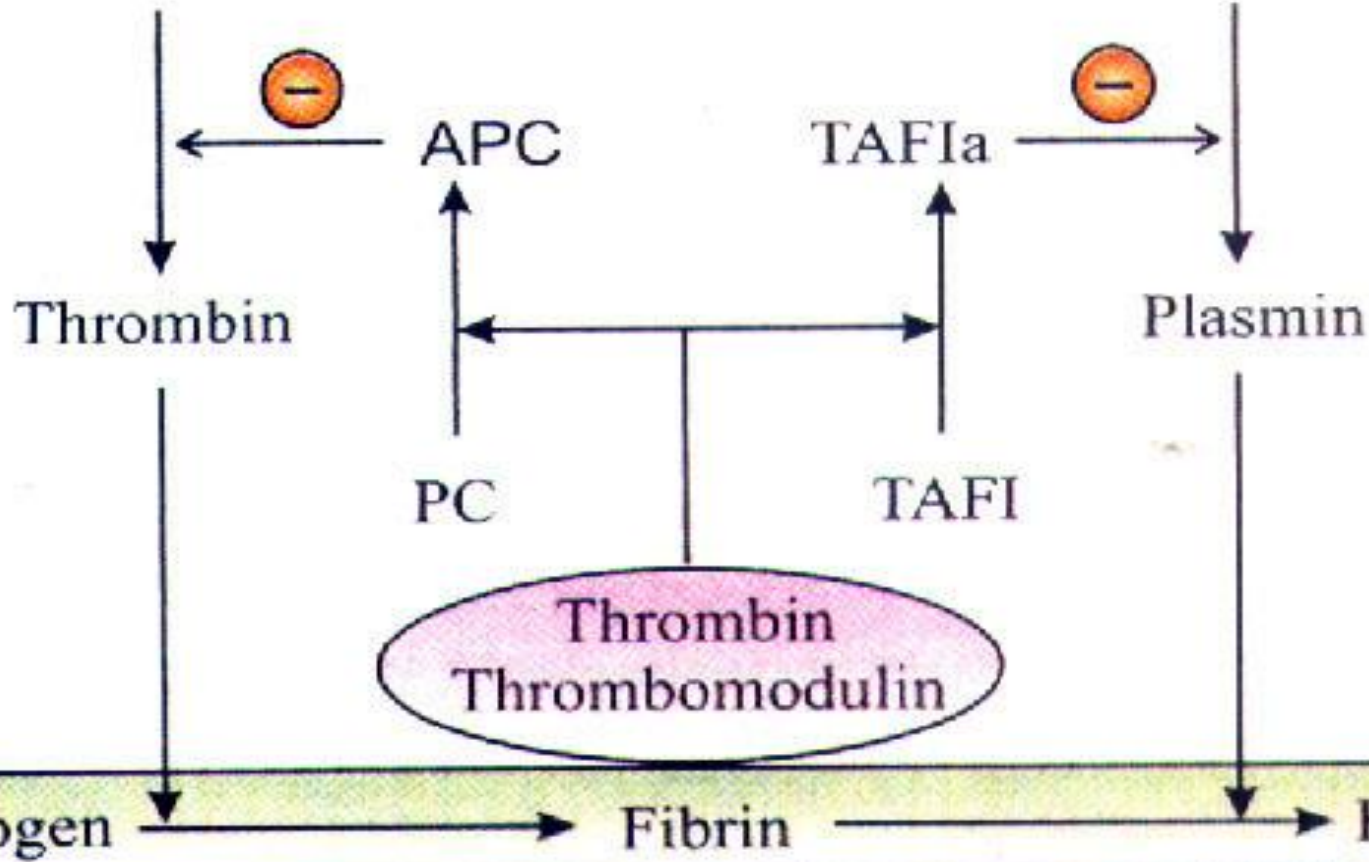
→ (**D-Dímero**)

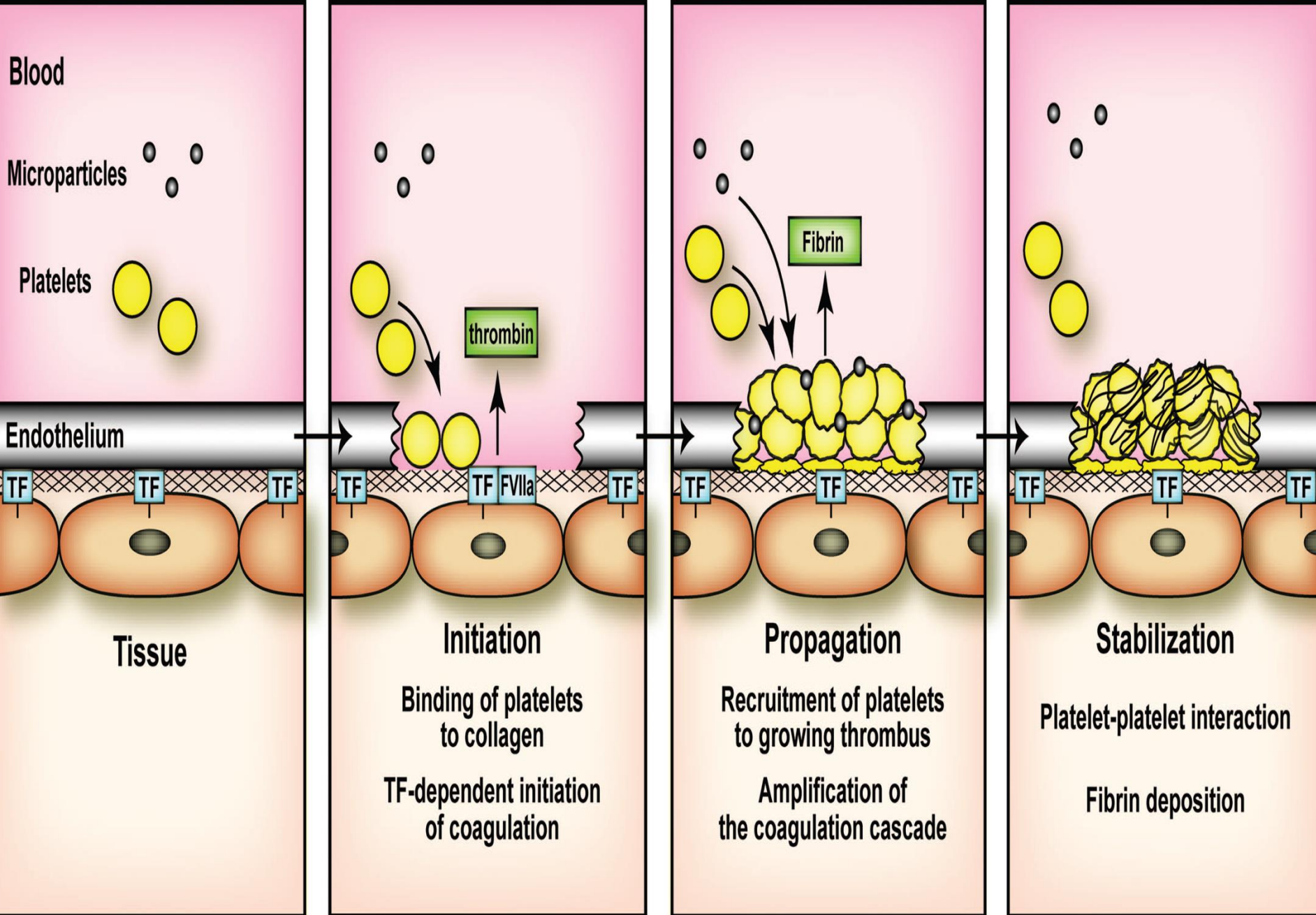
Coagulation Cascade

Fibrinolytic Cascade

Prothrombin

Plasminogen





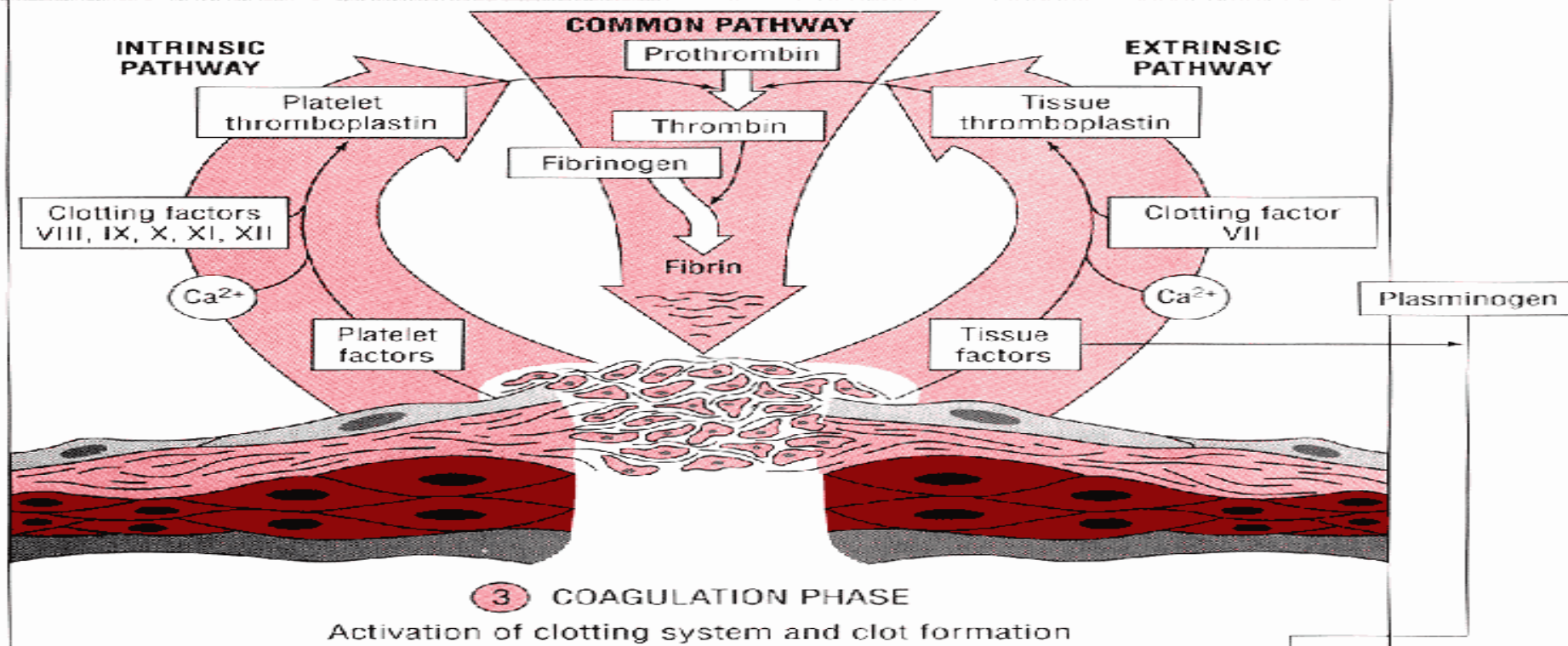
Spasm in damaged smooth muscle

Platelet aggregation and adhesion

Injury

① VASCULAR PHASE

② PLATELET PHASE



④ CLOT RETRACTION

Contraction of blood clot

⑤ CLOT DESTRUCTION

Enzymatic destruction of clot

*LABORATORIO DE HEMOSTASIA

PRUEBAS BASICAS DE COAGULACION

- ❖ PRUEBAS DE LA FUNCION PLAQUETARIA
- ❖ PRUEBAS DEL MECANISMOS DE
COAGULACION
- ❖ PRUEBAS DE FIBRINOLISIS



PRUEBAS DE LA FUNCION PLAQUETARIA

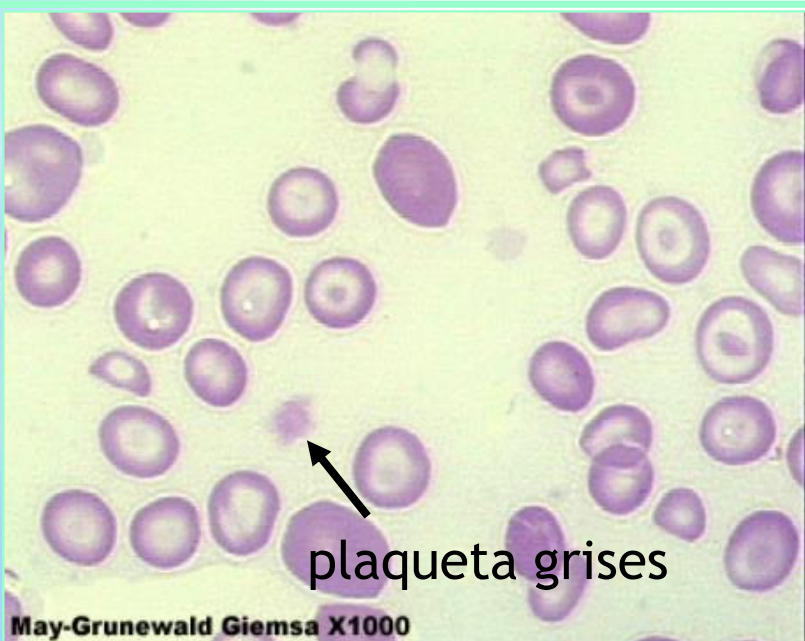
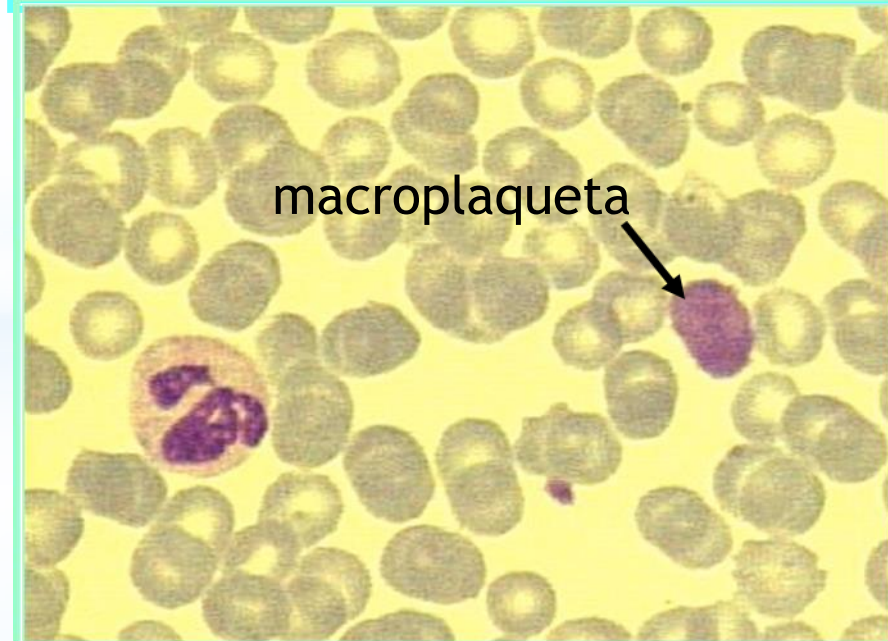
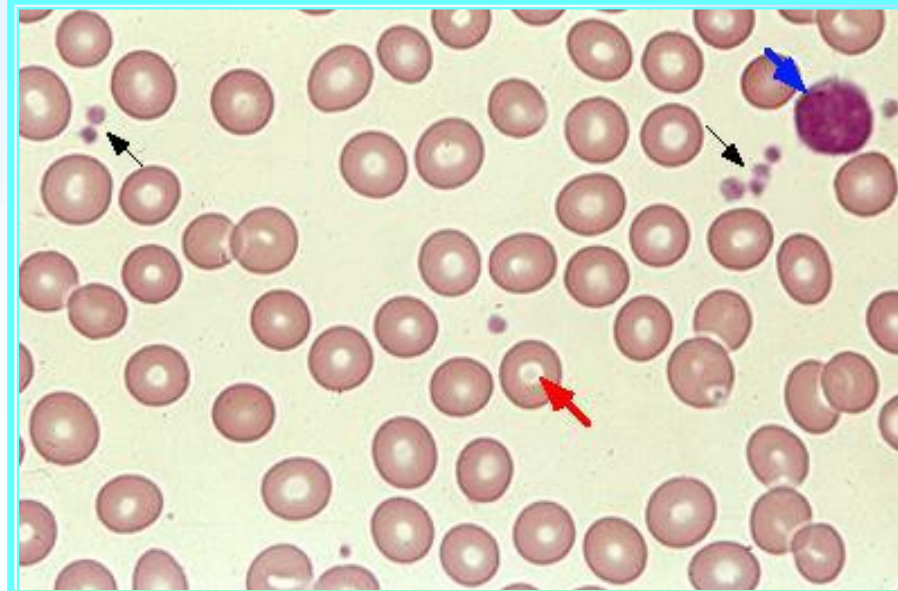
❖ RECUENTO Y MORFOLOGIA PLAQUETARIA

V.N: 150 - 350 x 10⁹/ l

Vida media 7 - 10 dias

1 - 4 µm de diámetro

FROTIS DE SANGRE PERIFERICA



May-Grunewald Giemsa X1000

*PRUEBAS DE LA FUNCION PLAQUETARIA

❖ TIEMPO DE SANGRIA

Prueba global de la hemostasia primaria

Mide el tiempo que tarda en detenerse la salida de sangre provocada por una incisión estandarizada, realizada en los pequeños vasos superficiales.

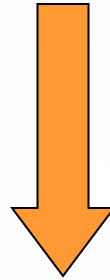
➤ Técnica de Duke (V.N. hasta 4 min.)

➤ Técnica de Ivy (V.N. hasta 4 min.)

Su uso es discutido como screening

*SISTEMA EXTRINSECO

TP TIEMPO DE QUICK



Mide la formación del coágulo plasmático, en presencia de un exceso de extractos tisulares (F.T.)
Es sensible a los defectos de factores vitamina k dependiente II, VII y X
Cofactor V

INTRINSIC PATHWAY

Damaged Surface

Kininogen
Kallikrein

XII

XII_a

XI

XI_a

IX

IX_a

VIII_a

X

X_a

X

Prothrombin
(II)

Thrombin
(II_a)

Fibrinogen
(I)

Fibrin
(I_a)

XIII_a

Cross-linked
fibrin clot

EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

VII_a

VII

Tissue
factor

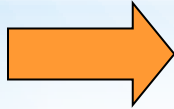
Trauma

X_a

V_a

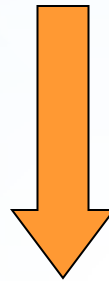
FINAL COMMON PATHWAY

*TP

- Se expresa en % de actividad
- Cada laboratorio debe establecer su rango de referencia
- V.N: 70 - 120 % de actividad
- TP normal  nivel hemostático de los factores II, V, VII, X

*SISTEMA INTRINSECO

APTT



Mide el tiempo de coagulación del plasma, en presencia de una tromboplastina parcial, la cual sustituye la acción de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria

Es sensible a los defectos de los factores **VIII, IX, XI, XII**

INTRINSIC PATHWAY

Damaged Surface

Kininogen
Kallikrein

XII

XII_a

XI

XI_a

IX

IX_a

VIII_a

X

X_a

X

Prothrombin
(II)

Thrombin
(II_a)

Fibrinogen
(I)

Fibrin
(I_a)

XIII_a

Cross-linked
fibrin clot

FINAL COMMON PATHWAY

EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

VII_a

VII

Tissue
factor

Trauma

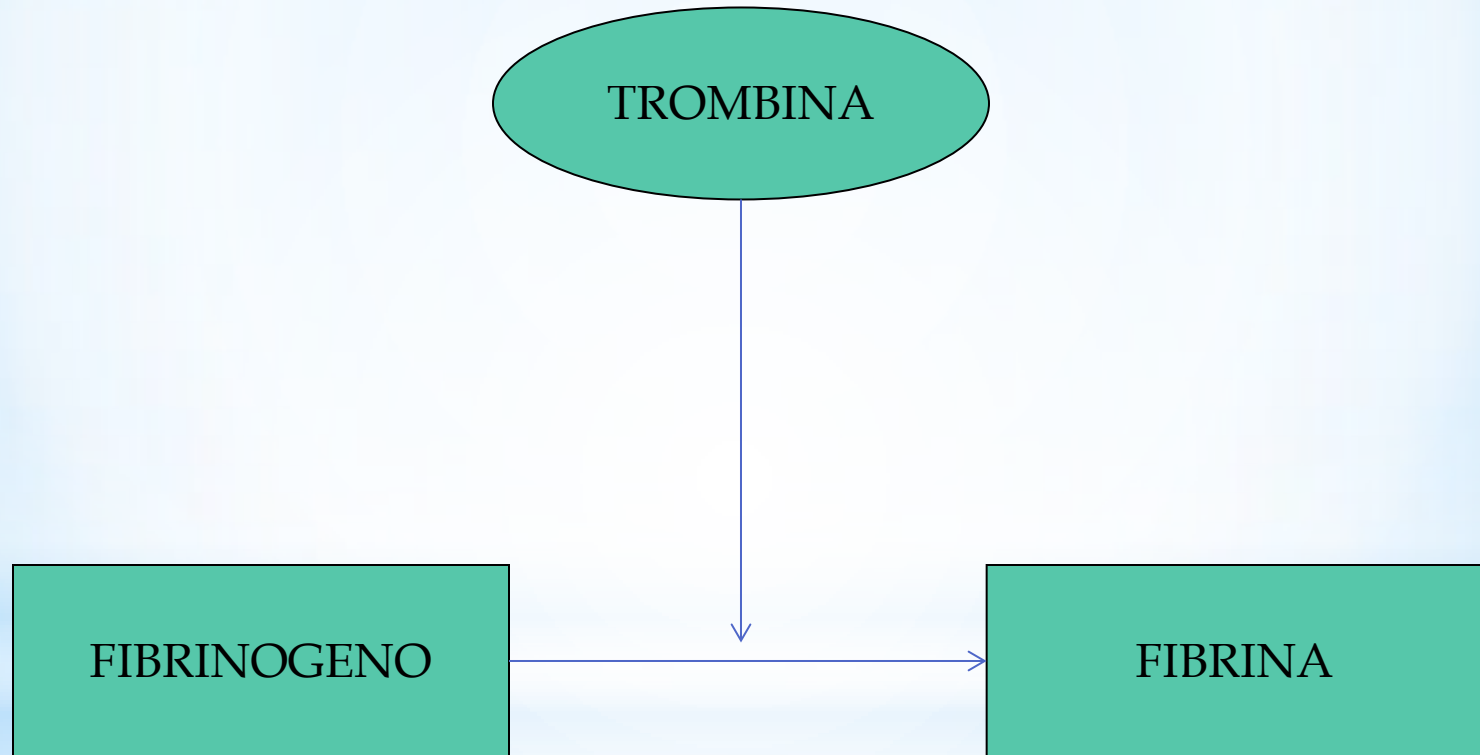
X_a

V_a

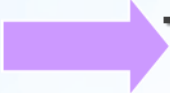
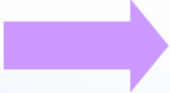
*APTT

- Cada laboratorio debe establecer su rango de referencia
- APTT normal  nivel hemostático de los factores VIII, IX, XI, XII

*TRONCO COMUN



*TRONCO COMUN

- ***TIEMPO DE TROMBINA**  **TT** Mide el tiempo en que tarda en coagular el plasma en presencia de trombina
- ***FIBRINOGENO**  **FI** Mide el tiempo de coagulación de un plasma en presencia de trombina en exceso
V.N: 150 - 400 mg/dl

INTRINSIC PATHWAY



Damaged Surface



Kininogen
Kallikrein

XII

XII_a

XI

XI_a

IX

IX_a

VIII_a

X

X_a

X

Prothrombin
(II)

Thrombin
(II_a)

Fibrinogen
(I)

Fibrin
(I_a)

XIII_a

Cross-linked
fibrin clot

FINAL COMMON PATHWAY



EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

VII_a

VII

Tissue
factor

Trauma

X

X_a

X

V_a

Prothrombin
(II)

Thrombin
(II_a)

Fibrinogen
(I)

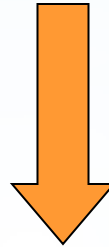
Fibrin
(I_a)

XIII_a

Cross-linked
fibrin clot

* TIEMPO DE TROMBINA

TT



Mide el tiempo en que tarda en coagular el plasma en presencia de **trombina**

*FIBRINOGENO

FI



Mide el tiempo de coagulación de un plasma en presencia de
trombina en exceso
Metodo de Clauss

V.N: 150 – 400 mg/dl

*PRUEBAS DE FIBRINOLISIS

➤ PRUEBAS GLOBALES → LISIS DE EUGLOBULINAS

➤ PRODUCTOS GENERADOS → DIMERO - D

* ACCION DE LA PLASMINA

* Degradación del fibrinógeno



* fragmentos x, y, D, E → (PDF)

* Degradación de fibrina



* fragmentos de distinto PM → (D-Dímero)

Proteína	Síntesis	Características	PM (kD)	Vida media (horas)	Nivel de referencia	Nivel hemostático	Hemorragia	Trombosis
Factor tisular	fibrobl.adventicia, CML Inducible Monoc , CE, PMN, plaq? Micropartículas	Prot integr. memb	47	?				
Fibrinógeno	Hepatocitos	sustrato	340	72-120	180-400 mg/dl	50-80 mg/dl	+	+
Protrombina	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	69	50-72	70-120%	40%	+	+
Factor V	Hepatocitos	Cofactor	330	12-36	70-120%	10-20%	+	+
Factor VII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	48	4-6	70-120%	25%	+	+
Factor VIII	SER, Sinusoide hepático	Cofactor	240	10-14	50-150%	22-40%	+++	++
Factor IX	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	57	16-20	50-150%	20-25%	+++	+
Factor X	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	59	20-60	70-120%	20-25%	+	+
Factor XI	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.)	160	48-72	50-150%	20%	+/-	+
Factor XII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	80	60-80	50-150%	15-20%		+
Factor XIII	Hepatocitos	Transpeptidasa	320	72-200	80-120%	3-5%	+	
QAPM	Hepatocitos	Fase contacto	110	1				
Precalicroína	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	85	?				

* MANEJO ANESTESICO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACION

- ❖ ANAMNESIS: antecedentes de sangrado en Cx previas, antecedentes familiares de sangrado, gingivorragias, epistaxis, hematomas, menstruaciones abundantes, tto farmacológico
- ❖ EXPLORACION FISICA: presencia de hematomas, equimosis, petequias
- ❖ PRUEBAS DE LABORATORIO

*EVALUACION DEL RIESGO TROMBOTICO Y RIESGO HEMORRAGICO

VALORACION INDIVIDUALIZADA

PACIENTE

CIRUGIA

RIESGO
TROMBOTICO

RIESGO
HEMORRAGICO

ABORDAJE
QUIRURGICO
MEDIDAS DE
PREVENCION
MULTIDISCIPLINAR



* FARMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA

❖ ANTICOAGULANTES ORALES

✓ WARFARINA

✓ ACENOCUMAROL

❖ NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs)

❖ HEPARINAS

✓ Heparina No Fraccionada (HNF)

✓ Heparina Bajo Peso Molecular (HBPM)

❖ AINEs, ANTI AGREGANTES PLAQ.

→ TP

→ APTT , RTO PLAQ.

→ Anti Xa

→ ALTERACION
FUNCION PLAQ.



ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

	<u>TTPa</u>	<u>QUICK</u>	<u>PLAQUETAS</u>	<u>FIBRINOGENO</u>	<u>T.S</u>	<u>PDF/DD</u>
HEPARINA	↑	=	=	=	=	=
A.ORALES	=	↓	=	=	=	=
AINEs	=	=	=	=	↑	=
FIBRINOLISIS	↑	↓	=	↓	=	↑
HEPATOPATIAS	↑	↓	↓	= 0 ↓	= 0 ↑	=
HEMOFILIA	↑	=	=	=	=	=
V.WILLEBRAND	= 0 ↑	=	= 0 (2B) ↓	=	↑	=
TROMBOCITOPENIA	=	=	↓	=	↓	=
CID	↑	↓	↓	↓	↑	↑
TRASFUSION MASIVA	↑	↓	↓	↓	↑	=

*MUCHAS GRACIAS

