



### FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

- I. INTRODUCCIÓN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- II. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN
  - A. FASES DE LA HEMOSTASIA
    - 1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN
    - 2. HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO PLAQUETARIO
    - 3. HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA
    - 4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO
  - B. PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Ó DIÁTESIS HEMORRÁGICAS

### FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

- III. ENFERMEDAD TROMBO-EMBÓLICA
  - A. FORMACIÓN DE TROMBOS Y EMOBLOS:
    - TROMBOSIS/EMBOLIA
    - TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA
  - B. TROMBOSIS VENOSA. TVP Y TEP: ETEV
  - C. TROMBOSIS ARTERIAL. REPERCUSIONES DEL BLOQUEO DEL RIEGO. ISQUEMIA. INFARTO
    - 1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ANGINA E IAM
    - 2. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES ACV Ó ICTUS
      - a) ISQUÉMICOS
      - b) HEMORRÁGICOS
    - 3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Ó EAP
- IV. TRASTORNOS HEMODINÁMICOS
  - A. HIPERTENSIÓN ARTERIAL
  - B. FP DEL EDEMA
  - C. SHOCK

### I. INTRODUCCIÓN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

- Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, en nuestro país, la primera causa de muerte, tanto en varones como en mujeres
- Aparte de este hecho, ocasionan una elevada morbilidad, por lo que su importancia socio sanitaria (necesidad de utilización de recursos clínicos y terapéuticos costosos y de limitada disponibilidad) y socioeconómica (causa de incapacidades transitorias o permanentes, invalideces, etc.) es notable
- Entre las enfermedades cardiovasculares, LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres.

### I. INTRODUCCIÓN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

- Según la OMS, en 2012, las ECV fueron responsables del 31% de las muertes totales a nivel mundial.
- Las ECV más importantes:
  - Cardiopatía isquémica (Infarto de miocardio),
  - Accidentes cerebro vasculares (Ictus),
  - Arteriopatías periféricas,
  - Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar,
  - Cardiopatías reumática y congénitas.
- Antes de comentar las ECV se explican procesos fisiológicos básicos como la Hemostasia y la formación de trombos (coágulos).

#### LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PRIMERA CAUSA DE MUERTE

1ª	2ª	3ª
29,66%	27,86%	11,08%
ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO	TUMORES	ENFERMEDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

### II. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

- HEMOSTASIA es el sistema ó conjunto de mecanismos fisiológicos encargados de el equilibrio adecuado en los componentes de la sangre para que se mantenga fluida, circulando por el sistema cardiovascular y detener los procesos hemorrágicos producidos por múltiples causas (traumatismos, patologías diversas) formando un coágulo para evitar la pérdida sanguínea.
- Se habla de Hemostasia artificial, cuando se aplica algún medio para detener hemorragia, medio físico: compresión, vendajes, etc. ó fármacos hemostáticos.
- En la Hemostasia intervienen principalmente 3 elementos:
  - Vasos sanguíneos,
  - Plaquetas y
  - proteínas llamadas Factores de coagulación plasmáticos.

### A. FASES DE LA HEMOSTASIA

- 1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN.**  
El vaso se contrae y reduce la hemorragia
- 2. HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO PLAQUETARIO Ó TROMBO PLAQUETARIO.** Las plaquetas se unen y taponan la zona lesionada formando un Agregado plaquetario ó Trombo hemostático primario, que da lugar a un Hemostasia provisional.
- 3. HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA.** Se forma el coágulo de fibrina, una proteína fibrilar que da lugar a una Red que consolida el agregado de plaquetas y constituye el Trombo hemostático secundario ó coágulo
- 4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO.** Se degrada el coágulo de fibrina una vez cumplida su función y se repara la pared del vaso.

**MECANISMOS HEMOSTÁTICOS:**

### A. FASES DE LA HEMOSTASIA

### 1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN

- Cuando se produce la lesión de un vaso se desencadena una **vasoconstricción** refleja que disminuye su diámetro, reduce el flujo de sangre y retrasa la hemorragia. Es una respuesta inmediata producida por el **Sistema nervioso** (fibras simpáticas del vaso)
- También intervienen varias sustancias liberadas en el lugar donde se ha producido el daño, como **serotonina** de plaquetas, **endotelina** liberada por las células endoteliales del vaso, **péptido con marcada acción vasoconstrictora, Tromboxano A<sub>2</sub>** del endotelio y plaquetario y **Angiotensina II tisular** generada a nivel endotelial (por la ECA *enzima convertidora de Angiotensina endotelial*)

**SUSTANCIAS VASOCONSTRICTORAS DEL ENDOTELIO.**

- ENDOTELINA
- TROMBOXANO A<sub>2</sub>
- ANGIOTENSINA II

### SOBRE EL ENDOTELIO...

Tener en cuenta que el endotelio era considerado clásicamente como el revestimiento interior de los vasos, como una barrera física. Pero actualmente se considera el endotelio vascular como un órgano con múltiples funciones. Secreta diversas sustancias que regulan el tono vascular, el crecimiento celular, las interacciones de leucocitos y plaquetas, control de la trombogénesis con función anti-trombótica en condiciones normales

**PARADIGMA CLÁSICO**

"El endotelio es la capa más interna de células de los vasos sanguíneos, en contacto con la sangre, constituyendo una barrera semipermeable entre la sangre y el intersticio, facilitando el intercambio de agua y moléculas pequeñas"

**PARADIGMA ACTUAL**

"Una serie de estudios experimentales han demostrado que el endotelio tiene un rango enorme de funciones homeostáticas vitales. En vez de servir como un barrero inerte, el endotelio es una barrera antitrombótica que además tiene funciones metabólicas, sintéticas y de regulación del tono vascular"

El endotelio vascular es un gran órgano con funciones endócrinas, parácrinas y autócrinas, que secreta numerosas sustancias que regulan el tono vascular, el crecimiento celular, las interacciones entre leucocitos y plaquetas y la trombogénesis.

Se concluye que el endotelio vascular es de suma importancia para la regulación, mantenimiento y control de las funciones cardiocirculatorias a través de la producción y liberación de múltiples sustancias.

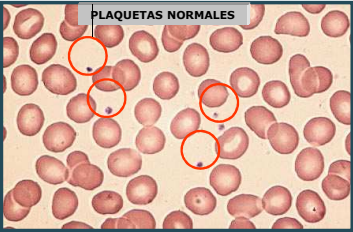
### EL ENDOTELIO

**El Endotelio y la Hemostasia:**  
En situaciones normales el endotelio es una capa no trombogénica debido a que mantiene un fino equilibrio entre las sustancias que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis.

"...Envejecemos en la misma medida que lo hace nuestro endotelio..."  
"...Envejecemos en la misma medida que lo hace nuestro endotelio..." Dr. R. Altschul, 1954. Endothelium. The McMillan Company, New York.

### HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO Ó TROMBO PLAQUETARIO.

- Se desarrolla en **3 fases**:
- 1ª Adhesión plaquetaria:** Unión de las plaquetas a la pared del vaso sanguíneo.
- 2ª Activación de los trombocitos:** cambio de forma, liberación contenido de los granulos plaquetarios.
- 3ª Agregación plaquetaria:** Unión de las plaquetas entre sí

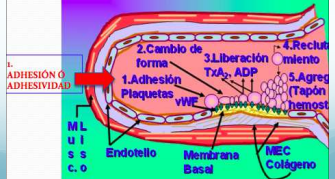


**PLAQUETAS NORMALES**

- Las **PLAQUETAS** o **TROMBOCITOS** son partículas celulares, fragmentos celulares anucleados (carecen de núcleo) de unos 2,5 micras promedio de diámetro.

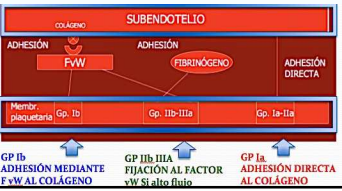
### 1ª ADHESIÓN Ó ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

- Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero en áreas de **lesión endotelial** sí lo hacen a componentes del tejido conjuntivo subendotelial esencialmente al **colágeno**. En los segundos siguientes a la lesión, **las plaquetas se adhieren a las fibrillas de COLÁGENO del subendotelio vascular** (MEC: matriz extracelular).
- La VC lo favorece, haciendo que las plaquetas circulen más cerca de la pared vascular

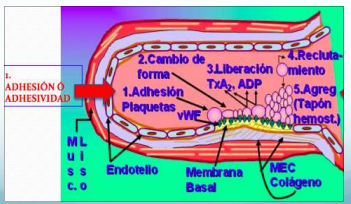


### 1ª ADHESIÓN Ó ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

- Las plaquetas se unen **directamente al colágeno** mediante una glicoproteína de su membrana llamada **GP Ia (ó GP Ia)**
- y se unen **indirectamente al colágeno** mediante una glicoproteína de su membrana llamada **Ib** y una proteína "adhesiva" que es el **Factor VIII Von Willebrand ó F VIII vW** que es capaz de consolidar la adhesión inicial de las plaquetas al colágeno oponiéndose a las poderosas fuerzas que ejerce la corriente sanguínea
- Si las condiciones lo requieren (ej. flujo sanguíneo de alta velocidad) **el F VIII vW también puede unirse a otra glicoproteína de la membrana plaquetaria GP IIb/IIIa** (que interviene principalmente en la agregación posteriormente)

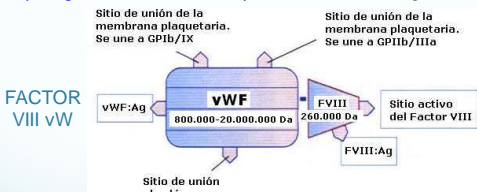


- Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y hay un **reclutamiento de plaquetas adicionales** que son aportadas por el flujo sanguíneo; se unen primero a la placa de plaquetas adheridas y, después una a otra en la fase siguiente de agregación

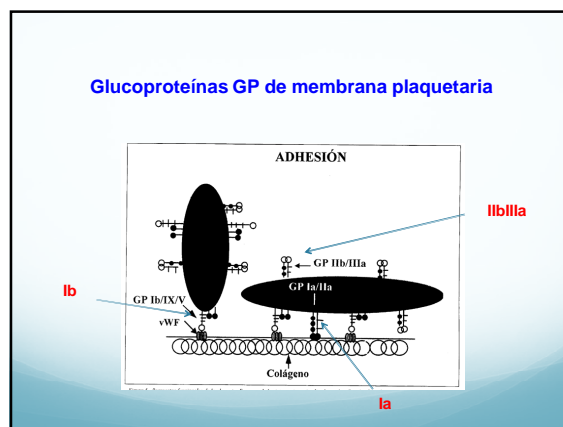
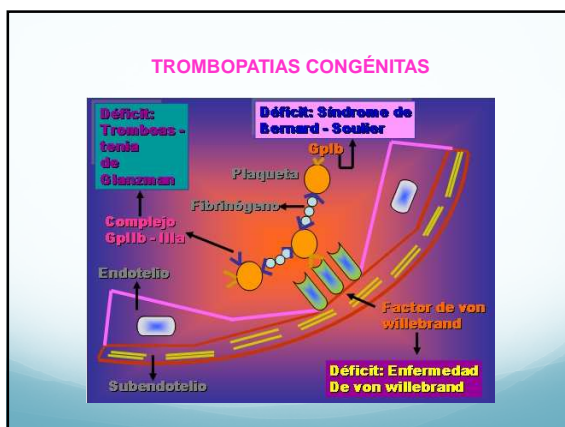


- El F VIII vW** se considera, además de una **proteína adhesiva**, una **parte del Factor VIII de coagulación** porque en la circulación sanguínea cumple otra función, que es **formar un conjunto con el Factor VIII coagulante ó F VIII C, el deficitario en la Hemofilia A, transportándolo y estabilizándolo.**
- Hay una patología hereditaria denominada **ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND** que
  - en su forma más leve (y más frecuente) produce **defecto de Hemostasia 1ª** por **fallo en la adhesividad** debido a déficit de FVIIIvW y
  - en su forma más grave, **además, un defecto añadido de coagulación por déficit 2º de Factor VIII C**, como en la Hemofilia A, pero aquí el **deficit de F VIII C es 2º, adquirido, ya que disminuye al ser inestable por la falta de F VIII vW que es su "transportador"**
- Hay **PATOLOGÍAS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA** por **defectos congénitos** de las Glicoproteínas de la membrana como la **Enfermedad de Bernard Soulier** en la que hay un defecto de la **GP Ib** y **fallo de la adhesividad plaquetaria.**

- Cada monómero del vWF tiene cuatro zonas o dominios que se unen respectivamente al Factor VIII, a la glicoproteína plaquetaria I (Ib/IX), a la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa y al colágeno.
- La **unión del vWF al Factor VIII C plasmático (vWF/pFVIII) protege a éste último prolongando su vida media de unos pocos minutos a 12 horas** Figura 1.



Aunque el **vWF actúa como transportador y estabilizador del Factor VIII** su **PRINCIPAL FUNCIÓN ES PARTICIPAR EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA CONCRETAMENTE EN LA ADHESIÓN DE LAS PLAQUETAS A LAS FIBRAS DE COLÁGENO** que quedan al descubierto tras una herida o daño endotelial, hecho que inicia una cascada de interacciones entre las plaquetas, el vWF y las glicoproteínas Ib/IX y IIb/IIIa, hasta unirse al fibrinógeno para mediar la **agregación plaquetaria.**



### 2ª ACTIVACIÓN DE LOS TROMBOCITOS

- CAMBIO DE FORMA:** Las plaquetas circulantes se encuentran inactivas, es decir en estado "de reposo" y adoptan una forma discoide. Tras la adhesión sufren una **transformación de su forma discoidea a esférica** y un **aumento de pseudópodos**; estos cambios morfológicos favorecen el contacto entre las plaquetas

### LAS PLAQUETAS: ACTIVACIÓN

- Las **plaquetas circulantes** se encuentran **inactivas**, es decir en estado "de reposo"
- adoptan una forma **discoide** con la superficie lisa o ligeramente rugosa

### LAS PLAQUETAS: ACTIVACIÓN

PLAQUETA EMITIENDO PSEUDÓPODOS PARA AGREGARSE

- La adhesión se produce sobre células endoteliales dañadas o en tejidos sub-endoteliales
- La plaqueta cambia bruscamente su forma lisa y redondeada, y emite filamentos con los que se "fija" sobre las superficies dañadas y entre sí

### 2ª ACTIVACIÓN DE LOS TROMBOCITOS

- LIBERACIÓN Ó SECRECIÓN del contenido de los gránulos plaquetarios (DEGRANULACIÓN):** Se sintetizan y se liberan diferentes sustancias, de los **gránulos alfa** y de los **gránulos densos ó delta** de las plaquetas, con diversa funciones, entre ellas la de favorecer la agregación y el proceso de coagulación.
- Gránulos alfa:** factor de von Willebrand, factor 4 plaquetario que es un factor de crecimiento de fibroblastos, **fibrinógeno plaquetario**, etc.
- Gránulos densos ó delta:** Contenido principal **calcio**, **ADP**, **serotonina**, **Tromboxano A<sub>2</sub>**. Contienen **Polifosfato** que ha servido para diseñar un **Kit Diagnóstico**

### Un nuevo procedimiento diagnóstica trastornos en la coagulación

Expertos de la Universidad de Cádiz y del Hospital Puerta del Mar han creado un procedimiento para el diagnóstico de un tipo de trastorno en la coagulación mediante la determinación de un nuevo compuesto que es deficiente en las plaquetas de los individuos enfermos. La tecnología es útil para la Enfermedad de los Reservorios Delta y se basa en detectar los niveles de un nuevo compuesto encontrado en las plaquetas.

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en los procesos de coagulación. Algunos de estos procesos se regulan gracias a la liberación de compuestos que están almacenados en las plaquetas, dentro de organelos denominados "gránulos densos" o "gránulos delta". En algunos pacientes, los gránulos densos de sus plaquetas son deficientes en número y función, una anomalía que se llama "Enfermedad de los Reservorios Delta", o "Delta-Storage Pool Disease" (dSPD), esta patología no es muy común entre la población, pero puede que muchos de los casos no son diagnosticados.

La enfermedad se manifiesta a través de una tendencia moderada al sangrado, aunque en ocasiones, como en cirugías o después del parto, pueden presentarse hemorragias severas y peligrosas para la vida del paciente. Hasta ahora, el diagnóstico de la enfermedad es muy complicado "el nuevo método consiste en el estudio de los niveles de uno de los compuestos que hemos encontrado recientemente como abundante en los gránulos densos de las plaquetas, y que se denomina "polifosfato inorgánico", como explica el doctor Félix A. Ruiz, responsable del equipo de investigadores de la UCA y del Hospital Puerta del Mar.

### LAS PLAQUETAS: ESTRUCTURA

PLAQUETA (MICROSCOPIO ELECTRÓNICO)

### LAS PLAQUETAS: DEGRANULACIÓN

SUSTANCIAS PROAGREGANTES: ADP, FIBRINOGENO,...

- Las partículas se comprimen sobre sí mismas y vacían su contenido al exterior
- Los productos liberados provocan que se peguen sucesivas capas de plaquetas en un fenómeno que se denomina **AGREGACIÓN**

### 3ª AGREGACIÓN PLAQUETARIA: Unión de las plaquetas entre sí

- Las plaquetas activadas se unen entre sí mediante **fibrinógeno**, que sería como un "puente" entre las plaquetas, a través de las glucoproteínas de membrana **GP IIb/IIIa**.
- El **fibrinógeno** (de origen plasmático o plaquetario) es la proteína que se une mayoritariamente al receptor **GP IIb/IIIa**
- Existen **otros ligandos** de la **GP IIb/IIIa** que también participan, aunque en menor grado, en la interacción plaqueta-plaqueta, como el **FVW** ó **la fibronectina** (otra proteína adhesiva del vaso)

### AGREGACIÓN PLAQUETARIA

- Las principales sustancias inductoras de la agregación ó **Vías de agregación** son:
- ADP**, potente agonista de la agregación
- TROMBOXANO A<sub>2</sub>** - Deriva del **ácido araquidónico (A.A.)** un ácido graso liberado a partir de los fosfolípidos presentes en la membrana, con intervención de la enzima **ciclooxigenasa (COX)**. El ácido araquidónico liberado se transforma, mediante la ayuda de la enzima **ciclooxigenasa**, en **endoperóxidos cíclicos**; la mayor parte de los endoperóxidos cíclicos dan lugar, mediante la intervención de la **tromboxano-sintetasa**, a **tromboxano A<sub>2</sub>** (**TXA<sub>2</sub>**)

La **aspirina** *inhibe* a la **ciclooxigenasa (COX)** y por lo tanto la formación de **TXA<sub>2</sub>**, dificultando la agregación plaquetaria. Esta es la base de su **MECANISMO DE ACCIÓN COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO**, con efecto **ANTI-TROMBÓTICO** por lo que se da como tratamiento de **Profilaxis** a personas que han sufrido un infarto ó tienen factores de riesgo

### FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA

**FAP O PAF:** Es un FL modificado

**Glucocorticoides** and **AINES** are shown as inhibitors of the COX pathway.

**Lipooxigenasa (LO)** leads to **Leucotrienos** and **Lipoxinas**.

**Ciclooxigenasa (COX)** leads to **Prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>...)** and **Tromboxanos (TXA<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>)**.

**Zafirlukast** and **...kast** are shown as inhibitors of the LO pathway.

- **FAP Factor Activador de Plaquetas**, (PAF) es un derivado de fosfolípidos de membrana, proviene de plaquetas, granulocitos y macrófagos; liberado por el **colágeno** y la **trombina**, estos pueden estimular la **liberación de FAP** favoreciendo la interacción de fibrinógeno y factor von Willebrand con el receptor GP IIb/IIIa
- Por ej. Durante la ruptura de una placa aterosclerótica, la trombina y el colágeno expuesto pueden ser más importantes en promover agregación plaquetaria que las bajas concentraciones fisiológicas de ADP y TxA2.

### ¿Cuándo está indicado el uso de antiagregantes para la prevención de la trombosis?

- La utilización de antiagregantes plaquetarios se ha demostrado como una importante medida de **prevención primaria**, es decir **antes de que se haya producido la trombosis**, y aplicable a las personas con riesgo moderado o alto de sufrir un episodio coronario. Se aconseja el uso de ácido acetilsalicílico, o en caso de alergia o intolerancia, el Clopidogrel.
- La **prevención secundaria** es el conjunto de intervenciones que se dirigen a los **pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, y tiene como objetivo, evitar la repetición de un nuevo episodio, o en el caso de que éste suceda, que sea lo menos grave posible**. Se aconseja en algunos pacientes que padecen Angina de pecho inestable, Infarto Agudo de Miocardio, pacientes con Cardiopatía Isquémica Crónica, con Fibrilación Auricular, Prolapso de la válvula Mitral, Miocardiopatía Dilatada, Enfermedad Arterial Periférica, o en pacientes con angioplastia o injertos coronarios, .

### ¿Cuáles son los antiagregantes plaquetarios más importantes?

- Existe una importante gama de fármacos antiagregantes plaquetarios. Los más importantes son:
- **El ácido acetilsalicílico (aspirina)**, que es el antiagregante plaquetario más utilizado en la enfermedad cardiovascular. Entre sus efectos secundarios, el más frecuente son las molestias gastrointestinales, y que puede causar úlcera gastrointestinal y hemorragia digestiva.
- **Dipiridamol**: Tiene propiedades vasodilatadoras y se suele usar asociado al ácido acetilsalicílico o a otros anticoagulantes orales, especialmente para prevenir la formación de trombos en personas con prótesis (válvulas cardíacas) o injertos no biológicos. Entre sus efectos secundarios, se encuentran la cefalea, el vértigo y en ocasiones los vómitos y diarreas.
- Otros antiagregantes son la **Ticlopidina** y **Clopidogrel** o los **Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa**.

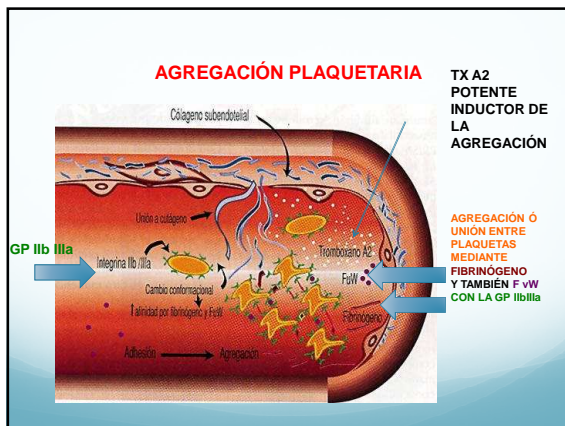
- El uso de antiagregantes plaquetarios para la prevención primaria o secundaria de trombosis, se ha demostrado una estrategia sanitaria de gran importancia
- Sin embargo, siempre debe de ir acompañada de la **práctica de un estilo de vida saludable**, caracterizado fundamentalmente por una alimentación equilibrada, rica en vegetales y frutas y que regule el peso adecuado si existe sobrepeso u obesidad, la realización de ejercicio físico regular (1 hora todos o varios días por semana) , abandonar hábitos nocivos como el tabaquismo o el consumo de bebidas alcohólicas, y un ritmo de sueño suficiente y regular.

- Existe una **TROMBOPATIA CONGÉNITA** por alteración de la **AGREGACIÓN PLAQUETARIA: TROMBOASTENIA DE GLANZMAN**

Enfermedad hereditaria con déficit de la glucoproteína IIb IIIa, receptor ó GP necesaria para agregación. Clínicamente se manifiestan hemorragias cutáneo mucosas de diferente intensidad según sean tipo I (ausencia de receptores) o tipo II.

### AGREGACIÓN PLAQUETARIA

aquí se observa también **LA ADHESIVIDAD GPIa-COLÁGENO GP Ib-FvW y GPIIb/IIIa-FvW**



Bien, terminamos con las plaquetas en la Hemostasia primaria  
Resumimos su función gráficamente...

### HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA

- COAGULACIÓN. COÁGULO Ó TROMBO**
- Coagulación** es el proceso por el cual se forma un **coágulo sanguíneo** ó **trombo hemostático secundario**. Comienza en respuesta a una lesión en un vaso sanguíneo.
- Coágulo ó Trombo sanguíneo** es una **masa compuesta por una red de fibrina, una proteína fibrilar insoluble, plaquetas y otras células como hematíes, que puede oponerse a la fuerza del flujo sanguíneo y evitar la hemorragia.**

### TROMBO ARTERIAL Y VENOSO

- La composición del Trombo ó coágulo sanguíneo varía según el lugar de la lesión y por tanto de su formación.
- Sistema arterial:** en las arterias, considerado un **"sistema de alto flujo"**, se forma **TROMBO "BLANCO" ó ARTERIAL** compuesto predominantemente por **plaquetas** y que posee **menor proporción de fibrina y hematíes**.
- Sistema venoso y corazón:** en las venas y cavidades cardíacas, considerados **"sistemas de flujo medio"** se forma un **TROMBO "ROJO" Ó VENOSO**, muy **rico en fibrina y hematíes** atrapados y contienen **relativamente pocas plaquetas**.

### TROMBO "BLANCO" Ó ARTERIAL

- Gran participación de la adhesividad y agregación plaquetarias.
- Esto supone la necesidad de utilizar **terapéutica antiplaquetaria ó ANTIAGREGANTE, inhibir la formación del agregado plaquetario** para hacer la **prevención en caso de trombosis patológica.**

### TROMBO "BLANCO" Ó ARTERIAL

**Trombosis en arterias coronarias**  
Consecuencia **isquemia** del miocardio y por tanto a la Angina e **Infarto de miocardio**

**Trombosis en arterias cerebrales**  
Consecuencia **isquemia cerebral** y **ACV ó Ictus isquémico= Infarto cerebral**

**ISQUEMIA: FALTA DE RIEGO Ó APORTE DE SANGRE a un tejido.**  
La isquemia puede tener como consecuencia un **INFARTO: NECROSIS de un tejido**

### TROMBO "ROJO" SISTEMA VENOSO Y CORAZÓN


- Trombos muy ricos en fibrina y hematías** atrapados y contienen relativamente menos plaquetas y es lógico pensar que para hacer **prevención** deberá recurrirse al tratamiento **ANTICOAGULANTE, inhibir la coagulación ó formación de fibrina**



© 2008, Bayer Schering Pharma AG  
www.thrombosisadviser.com

Ejemplos:

- Trombosis venosa en miembros inferiores.** El trombo puede además desprender un fragmento ó émbolo que circula hasta la circulación pulmonar con obstrucción de ramas de la arteria pulmonar: embolia pulmonar.
- Trombos intra-cardíacos en personas con anomalías de válvulas cardíacas ó prótesis valvulares, en pacientes con fibrilación auricular ó post-infarto de miocardio.** La consecuencia principal es causar embolismo por lo que debe hacerse profilaxis de trombosis.



### MECANISMO DE LA COAGULACIÓN

La coagulación es un proceso que conduce a un cambio en el estado físico del plasma. Este cambio del plasma consiste en la gelificación del mismo, es decir, en un paso de su estado líquido a estado de gel. La **gelificación del plasma** se produce debido a la transformación de una de las **proteínas solubles que contiene, llamada fibrinógeno** (Factor I de coagulación) en otra **insoluble, conocida como fibrina**



- La **fibrina** se estructura en forma de **red** que engloba las plaquetas y también incluye a otras células sanguíneas principalmente hematías.
- Por tanto **COÁGULO Ó TROMBO** lo hemos definido como: **MASA COMPUESTA POR UNA RED DE FIBRINA, PLAQUETAS Y OTRAS CÉLULAS, PRINCIPALMENTE HEMATÍES, CAPAZ DE DETENER LA HEMORRAGIA.**

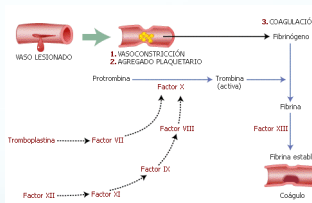
### MECANISMO DE LA COAGULACIÓN

- Un **TROMBO SANGUÍNEO** es un **coágulo de sangre que permanece adherido a la pared de un vaso**
- Un **ÉMBOLO SANGUÍNEO** es un **trombo que se ha desprendido de la pared vascular y es arrastrado por la corriente sanguínea**



### MECANISMO DE LA COAGULACIÓN

- La lesión en la pared del vaso, como ocurre en un traumatismo, en la rotura de una placa de aterosclerosis u otras causas, conduce no sólo a la adhesión plaquetaria a la superficie expuesta y a la consiguiente agregación plaquetaria, sino también a una marcada **ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN**
- El objetivo final de la coagulación es formar **fibrina** a partir de la **proteína plasmática Fibrinógeno (Factor I)** y
- El mecanismo de formación es una **reacción en cadena llamada CASCADA DE LA COAGULACIÓN** que consiste en una serie de activaciones sucesivas de unas sustancias plasmáticas llamadas **FACTORES DE COAGULACIÓN**



### Cuadro II. Factores que participan en la coagulación

FACTOR	SINÓNIMO
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor Hístico, factor tisular
Factor IV	Calcio
Factor V	Proaccelerina, factor labil
Factor VI	No asignado
Factor VII	Proconvertina, autoproconvertina I
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica
Factor IX	Factor de Christmas, componente transglutaminásico del plasma, autoproconvertina II, factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocina, autoproconvertina III
Factor XI	Anticoagulante inactivador del plasma
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protromboplastina, fibrina, fibrinólisis
Pascualina	Factor de Fibrator
Quintígeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Fairley
	HMWK

Los factores de coagulación son plasmáticos mayoritariamente, presentes en el plasma.

No es plasmático el Factor III ó tisular. También llamado Factor Hístico ó Tromboplastina hística, que es liberado por los tejidos, también el endotelio y los macrófagos.

Los factores de la coagulación se han designado con números romanos del I al XIII, de acuerdo con el origen de su descubrimiento y no de la secuencia en la cascada de reacción. cada factor también tiene uno más nombres comunes o sinónimos. El factor VI ya no se incluye en la secuencia de la coagulación ya que en la actualidad este "factor" se considera la variedad activa del factor V.



### FACTORES DE COAGULACIÓN

- FACTORES ACTIVADOS= se añade una "a",**
  - ej. **II** (Protrombina) -> **Ila** (Trombina)
- NATURALEZA QUÍMICA DE LOS FACTORES:**
  - Proteicos:** la mayoría de los factores son proteínas (Glucoproteínas)
  - Lipídicos:** el **Factor III ó tisular** (también denominado Factor hístico ó Tromboplastina tisular) es una lipoproteína que está en casi todas las membranas celulares. También intervienen en la coagulación unos factores plaquetarios que se denominan **Fosfolípidos plaquetarios**, de los que el más importante es el **Fosfolípido plaquetario 3 ó Flp 3**
  - Metálicos:** el **Calcio**, se corresponde con el **Factor IV**. Se requieren iones  $Ca^{2+}$  en la mayoría de las reacciones de generación de trombina; por ello los agentes **quelantes del  $Ca^{2+}$**  [p. ej., citrato, ácido etilendiaminotetraacético ó EDTA] se usan **in vitro** como **anticoagulantes**

### CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN PLASMÁTICOS

- Los Vitamina K dependientes: II, VII, IX y X** dependen para su síntesis en el hígado de la presencia de esta vitamina en el hepatocito; **la vitamina K permite que las proteínas que se han sintetizado para la coagulación sufran una modificación química (carboxilación) que las convierte en proteínas que actúan como factores de coagulación activos**, con actividad biológica.
- Cuando hay **deficiencia de vitamina K (o fármacos que son anti-vitamina K, impiden su acción)** hay **carenia de estos factores activos, se inhibe la coagulación**

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X
Cofactores	V VIII: C
Activadores del sistema de contacto	XI XII Prekalicreína Kininógeno
Fibrino-formación	Fibrinógeno XIII

### CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN PLASMÁTICOS

- Cofactores: V y VIII (VIII coagulante)**
- La mayoría de los factores se comportan como **enzimas ó proteasas** capaces de activar a otros en **cadena**=cascada de la coagulación.
  - Un factor por ej. el X se activa a  $Xa$  por la proteasa que es el  $IXa$  que actúa como proteasa activando al X porque lo rompe enzimáticamente y así en secuencia, el  $Xa$  actúa fragmentando al I a Ila y el Ila activa al I a Ila
- V y VIII: C son cofactores, necesarios para que se desarrolle una reacción**, intervienen formando un conjunto con otros factores facilitando su acción.

**Factores y cofactores se sintetizan en el HIGADO y ENDOTELIO (VIII)**

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X
Cofactores	V VIII: C

### CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN PLASMÁTICOS

- Activadores del Sistema contacto. XII, XI, Precalicerina y Kininógeno de alto peso molecular ó HMWK.** Actúan en conjunto con el factor XII ó factor contacto. Activan la **vía intrínseca** de la coagulación e intervienen en el proceso de **inflamación**
- Fibrino-formación: Fibrinógeno y Factor XIII ó estabilizante de la fibrina.**
  - El Fibrinógeno da fibrina** al actuar sobre él la Trombina.
  - El F XIII estabiliza la fibrina** formada, creando enlaces entre las fibras que convierten a la fibrina en insoluble y al coágulo en definitivo, estable e irreversible.

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X
Cofactores	V VIII: C
Activadores del sistema de contacto	XI XII Prekalicreína Kininógeno
Fibrino-formación	Fibrinógeno XIII

### DINÁMICA DE LA COAGULACIÓN. CASCADEA DE LA COAGULACIÓN

- Existen dos vías para la activación de la coagulación, ambas de forma secuencial
- A) La vía intrínseca o de contacto**
- B) La vía extrínseca o del factor tisular (FT)**
- Ambas vías convergen en la vía común y son capaces de **activar al factor X** mediante un complejo llamado **COMPLEJO ACTIVADOR DEL FACTOR X ó TEN ASA**, hay una intrínseca y otra extrínseca, **La finalidad de ambas vías es la activación del factor X** para la posterior generación de trombina.

### DINÁMICA DE LA COAGULACIÓN. CASCADEA DE LA COAGULACIÓN

- C) La Vía común tiene lugar a partir del Factor X**, forma parte tanto de la vía intrínseca como de la extrínseca y en ella se produce:
  - La formación de Trombina**, por la acción de un complejo llamado **Protrombinasa** ó "complejo activador de la protrombina" en el que está el Factor X como proteasa y a continuación:
  - La formación de Fibrina**, por la acción de la trombina

### A) VÍA INTRÍNSECA

- Se llama intrínseca ya que el estímulo inicial es intravascular
- Se produce un **contacto anómalo de la sangre dentro de los vasos que inicia la activación del factor XII** (factor Hageman o contacto).
- La sangre se pone en contacto con superficies alteradas ó de carga negativa: son casos de este contacto anómalo el **contacto con colágeno, plaquetas activadas, placas de ateroma ó arterioesclerosis en una arteria, existencia de prótesis vasculares...**
- El **orden** de intervención en cascada de los factores por esta vía sería:  
XII -> XI -> IX -> VIII -> X -> V -> II -> I

### VÍA INTRÍNSECA

- Activación de F XII a XIIa por contacto con superficie alterada**
- En el inicio de esta vía intervienen los **factores de sistema contacto**:
- el **factor XII** ó Hageman, el **cininógeno** ó **Quininógeno** ó **HMWK** y la **Prekaliceína** ó **PreKalicreína** y el **factor XI**
- La **caliceína** procede de la activación de la precaliceína, y ésta es llevada a cabo por el propio factor XIIa, con la ayuda del **Kininógeno del alto peso molecular**.
- De esto se desprende que la activación del factor XII es, realmente, un **fenómeno circular** en el que los factores que intervienen se activan entre sí.

- Activación del Factor XI a XIIa por acción el XIIa**
- Activación del Factor IX a IXa por acción del XIIa junto a Calcio y Fosfolípidos plaquetarios**
- Activación del Factor X a Xa por acción del conjunto de factores IXa, VIIIa, Calcio y Fosfolípidos plaquetarios llamado Complejo activador del factor X por vía intrínseca ó TEN-ASA INTRÍNSECA.**
- El Factor VIII se corresponde con La fracción coagulante del Factor VIII ó Factor VIII: C e interviene en la reacción como **COFACTOR**. Es el deficitario en la **HEMOFILIA A**. Aumenta marcadamente su eficiencia si sus moléculas son previamente degradadas parcialmente por trombina a VIIIa, siendo esta "activación" una retroalimentación positiva del sistema

### VÍA INTRÍNSECA

### B) VÍA EXTRÍNSECA Ó DEL FACTOR TISULAR

- Se inicia con el contacto de la sangre o plasma con sustancias tisulares, el denominado **"Factor Tisular" FT ó TF (Tissue Factor) ó F III**.
- Orden de intervención de los factores**
  - Factor III -> VII -> X -> V -> II -> I

### VÍA EXTRÍNSECA Ó DEL FACTOR TISULAR

#### Proceso

- Activación del Factor VII a VIIa por el factor III ó FT**
- Los tejidos cuando se produce un **daño tisular ó traumatismo, también el endotelio y los macrófagos, liberan factor III ó Tisular FT que al unirse al factor VII y Ca++ lo activa a VIIa**
- Activación del factor X a Xa por acción de un conjunto de factores: el Factor III ó FT, VIIa y Calcio llamado Complejo activador del factor X por vía extrínseca ó TEN ASA EXTRÍNSECA**
- el factor tisular es un cofactor en la activación del factor X catalizada por el factor VIIa

Hasta aquí la parte específica de la vía extrínseca

Traumatismo de la pared vascular o de los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre

### COMPLEJO ACTIVADOR DEL FACTOR X Ó TENASA

Mecanismo Intrínseco	Mecanismo Extrínseco
<p>ó VÍA INTRÍNSECA</p> <p>XII -&gt; XIIa (paso estimulado por la Kalicreína)</p> <p>XI -&gt; XIa</p> <p>IX -&gt; IXa</p> <p>IXa + VIIIa + Fosfolípidos + Ca++ + TEN ASA INTRÍNSECA</p>	<p>ó VÍA EXTRÍNSECA</p> <p>Factor III tisular</p> <p>VIIa + III + Ca++ + TEN ASA EXTRÍNSECA</p>
<p>VÍA COMÚN</p> <p>Xa + Va + Fosf + Ca++</p> <p>PROTROMBINASA</p>	
<p>PROTROMBINA (II) -&gt; TROMBINA (IIa)</p> <p>FIBRINOGENO (I) -&gt; FIBRINA (Ia)</p>	

### VÍA EXTRÍNSECA Ó DEL FACTOR TISULAR

- En el mecanismo de la **hemostasia in vivo**, las investigaciones han demostrado que **el factor de la coagulación que inicia el mecanismo de la hemostasia es el Factor Tisular (FT)**, inicia la coagulación sanguínea y forma rápidamente el complejo FT/VIIa
- La principal función del FT es unirse en complejo con el factor VII e iniciar la coagulación.
- El Factor VIIa, activa al Factor X y al Factor IX (interrelación con vía intrínseca)
- Por tanto ésta vía es fundamental teniendo más importancia que la intrínseca en la activación de la coagulación **in vivo** y explicando mejor las patologías



Fig. 3 Estructura cristalina del complejo fibrinólisis de la coagulación Factor Tisular-Factor VIIa.



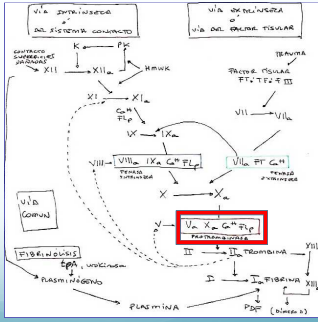
**HEMOSTASIA SECUNDARIA**

1. Factor Tisular (F.T.)
2. Plaquetas fofolipidos
3. Activación de la Trombina
4. Polimerización de la fibrina

### C) VÍA COMÚN

Tiene lugar a partir del Factor Xa

- a) Formación de Trombina**, por acción de un complejo **PROTROMBINASA ó "Complejo activador de la protrombina"**: **factor Xa, factor Va y Ca<sup>++</sup> fijados sobre FL plaquetarios**, como factor f3p, sobre la Protrombina, Factor II
- El calcio aglutina los factores sobre la **capa de fosfolípidos**, lo cual permite la interacción entre la **enzima Xa** y el sustrato, la **protrombina ó Factor II**, facilitado por el cofactor Va.
- La degradación de la **molécula del Factor II ó Protrombina genera, finalmente, un fragmento que es LA TROMBINA ó FACTOR IIa**.



### VÍA COMÚN

- b) Formación del coágulo de fibrina** por acción de la **Trombina**
- El **fibrinógeno ó factor I es degradado por la trombina en monómeros de fibrina** la y se desprenden unos pequeños péptidos, **fibrinopéptidos A y B**,
- Los monómeros se agregan entre sí formando los **polímeros de fibrina** lo que da origen a los cordones de la **red ó malla de fibrina** que constituye el **coágulo (reversible)**

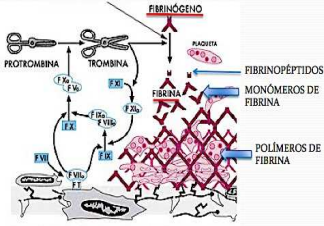


Figura 1. (www.bio.puc.cl/vistasud/bolletn/42nro3o.htm)

La **Trombina** además actúa **retroactivamente**, activa los cofactores **VIII y V**, activa al **factor XI** y activa a las **plaquetas**. Estas últimas proporcionarán la superficie necesaria para que se lleve a cabo **amplificación de la hemostasia**

- La **trombina** es una **enzima** proteica que actúa **sobre el Fibrinógeno** para eliminar los péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno (fibrinopéptidos A y B) formando una **molécula de monómero de fibrina que tiene la capacidad automática de polimerizarse** con otras moléculas de monómero de fibrina para formar las **fibras de fibrina**



- ESTABILIZACIÓN DE LA FIBRINA** por acción de el **Factor XIII ó estabilizante de la fibrina**, activado por Ila, crea nuevas uniones **peptídicas, covalentes, entre cadenas de polímeros contiguos**. Formará **enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina de las cadenas de fibrina cercanas entre sí** y los estabilizará: **coágulo insoluble y resistente**
- Finalmente se produce la **Retracción del coágulo**
- Las plaquetas liberan una **proteína contráctil, trombosstenina** hace que el coágulo se retraiga, engloba células sanguíneas y exuda una cierta cantidad de suero. Las plaquetas, acaban formando una masa irreversiblemente fundida de plaquetas metamorfosis viscosa, que constituye el definitivo tapón hemostático.

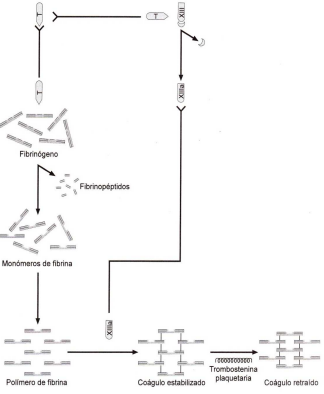
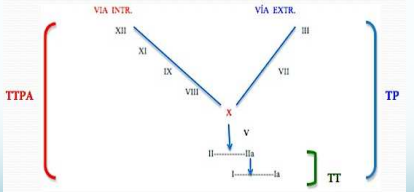


Figura 28.4. Formación del coágulo de fibrina.

Para la exploración in vitro, en el Laboratorio, de la Coagulación

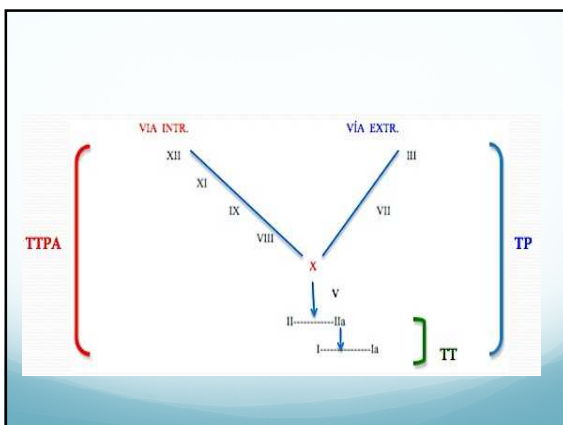
- Es útil la valoración de la cascada con las vías intrínseca y extrínseca. El esquema básico para la valoración y para explicar las alteraciones en los tiempos de coagulación: **el Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPA)**, el **Tiempo de Protrombina (TP)** y el **tiempo de trombina (TT)** es el siguiente:



**LOS TRES PRINCIPALES TIEMPOS DE COAGULACIÓN: TP** Tiempo de Protrombina, **TTPA** Tiempo de tromboplastina parcial activada y **TT** Tiempo de Trombina, Y LA VÍA QUE EXPLORAN

- Estos tiempos se realizan **añadiendo determinados reactivos al plasma problema** para activar una vía y **detectando el tiempo que tarda en aparecer fibrina**.
- **TP Tiempo de Protrombina ó test de Quick**. Valora la vía extrínseca. Se explora añadiendo al plasma un reactivo de **Tromboplastina tisular**. (Normal: de 12 a 13 segundos) Actualmente se expresa mediante un índice llamado **INR= Ratio ó Índice Normalizado Internacional** para estandarizar la valoración en todos los Laboratorios a nivel internacional, independientemente de los reactivos utilizados. El INR de una persona con **coagulación normal es INR =1**. Si se le ha puesto **tratamiento anticoagulante, su coagulación está disminuida**, el INR debe estar entre 2 y 3 serían valores terapéuticos. (Tiempo alargado 2 a 3 veces respecto a lo normal)
- Está en valores terapéuticos cuando el resultado está por debajo de 4, **el INR habitual en terapia anticoagulante es de 2,0 - 3,0**. En algunos casos concretos que requieren una anticoagulación más intensa, el INR se eleva hasta 4,0.
- **INR = (Tiempo de protrombina del paciente/ Tiempo de protrombina normal )<sup>ISI</sup>**
  - ISI: Índice de Sensibilidad Internacional.
- **TTPA Tiempo de tromboplastina parcial activada**. Valora la vía intrínseca. Se realiza añadiendo al plasma una **tromboplastina cálcica**, compuesto de **cefalina y caolín**, que activa el sistema contacto. (Se introduce plasma del paciente a 37 grados centígrados con Cefalina-Kaolín que activan al Factor XII Normal: se forma fibrina a los 35-45 segundos si el mecanismo intrínseco está intacto.)
- **TT Tiempo de Trombina**. Explora la fase final de fibrino-formación. Se explora añadiendo **Trombina** al plasma y viendo si se produce paso de fibrinógeno a fibrina. (Normal: 18 segundos si el paciente tiene normal concentración de fibrinógeno)

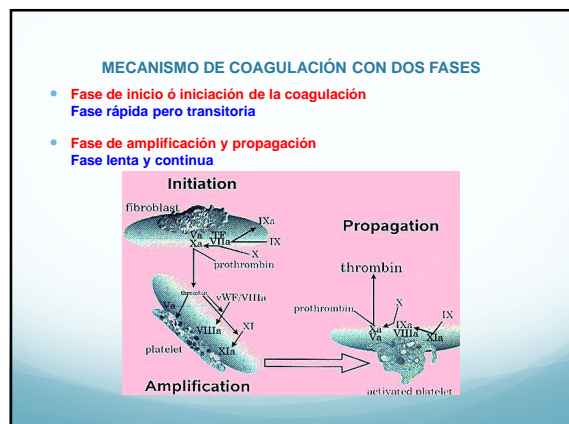
- Un resultado del INR de 1 significa que la coagulación es como la de cualquier persona normal, mientras que un resultado de 3 indica que su tiempo de protrombina es 3 veces superior al normal.
- Está en valores terapéuticos cuando el resultado está por debajo de 4, **el INR habitual es de 2,0 - 3,0 y en algunos casos concretos que requieren una anticoagulación más intensa, el INR se eleva hasta 4,0.**



**Decir cómo estarían los tiempos de coagulación en los siguientes casos:**

	TTPA	TP	TT
Déficit congénito de factor VII. ....	• N	AL	N
Déficit congénito de factor V. ....	• AL	AL	N
Déficit congénito de factor IX. ....	• AL	N	N
Déficit de fibrinógeno. ....	• AL	AL	AL
Déficit multifactorial II, VII, IX y X ...	• AL	AL	N

- Nuevos conceptos en la Coagulación**
- En base a **observaciones clínicas** de que en los pacientes, la **deficiencia de factores contacto** como factor XII, el Kininógeno de alto peso molecular y la Precalcreína, **no causan hemorragia y del XI poco predecible y no grave**, en la actualidad está demostrado que **estos factores intervienen principalmente en la respuesta inflamatoria, en la fibrinólisis y en la generación de Kininas** más que en la coagulación sanguínea.
  - En el mecanismo de la hemostasia in vivo, las investigaciones se enfocaron en descifrar qué factor de la coagulación inicia el mecanismo de la hemostasia, proponiendo que **el Factor Tisular (FT) es el que inicia la coagulación sanguínea y forma rápidamente el complejo FT/VIIa**.
  - Si bien las vías de coagulación son útiles para comprender los mecanismos y la evaluación de laboratorio de los trastornos de la coagulación, la coagulación in vivo se produce, predominantemente, a través de la vía extrínseca



### FASE DE INICIO Ó INICIACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Fase rápida pero transitoria

- Se forma **Trombina** de forma rápida pero transitoria porque es inhibida por el **Inhibidor del factor tisular ó IVFT**
- El proceso de coagulación se inicia cuando se rompe la estructura vascular y el **FT extravascular entra en contacto con la sangre**
- El **Factor VII circulante** rápidamente se pone en contacto con el **FT** y el factor VII se convierte a **VIIa**
- Este complejo **FT/VIIa** puede activar a sus dos sustratos los factores **IX** y **X** (sobre una superficie celular, monocito)
- El complejo **FT/VIIa** tiene una mayor predilección sobre el factor **X** formando el **complejo protrombinasa (Factor Xa, Va)** generando **TROMBINA**

### FASE DE INICIO

- La generación de **TROMBINA** a partir del **FT/VIIa** (Fase rápida pero transitoria) es suficiente para:
  - Activar los cofactores **VIII y V**
  - Activar al factor **XI**
  - Activar a las **plaquetas**
- Estas últimas proporcionarán la **superficie necesaria para que se lleve a cabo la fase de amplificación de la hemostasia**

### FASE DE AMPLIFICACIÓN Y PROPAGACIÓN

Fase lenta y continua

- Se lleva a cabo sobre las **plaquetas**
- El factor **IXa** se une al factor **VIIIa** (que fue activado por la trombina) y forman el **complejo Xasa** que actúa sobre su sustrato el factor **Xa**
- El factor **Xa** se une a su cofactor el factor **Va** formando el **complejo protrombinasa (Xa/Va/ Fosfolípidos y calcio)** que activa a la **protrombina** para formar **trombina**

**En fase de amplificación o fase lenta y continua no participa el IVFT y por lo tanto, se generan dosis altas de trombina**

### MÁS ESQUEMAS...

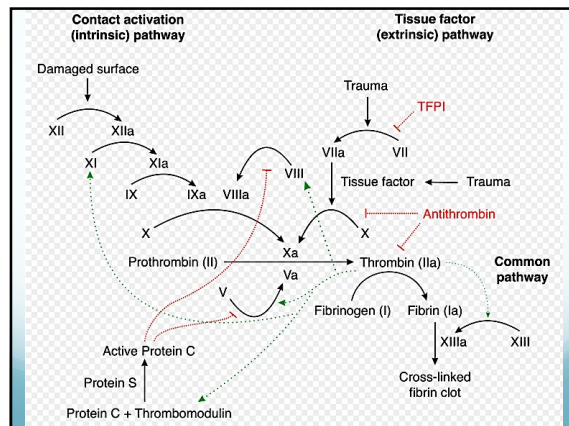
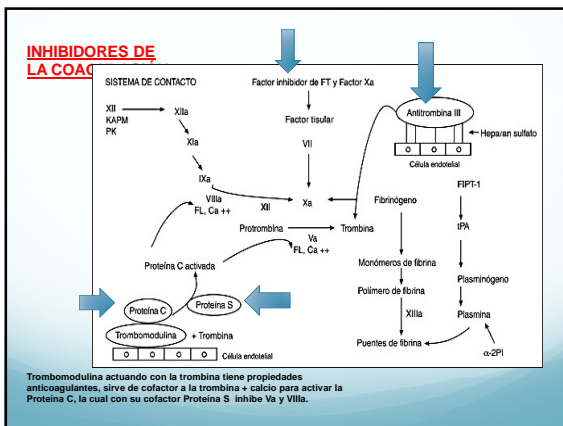
### REGULACIÓN Y CONTROL DE LA COAGULACIÓN

Factores reguladores o inhibidores de la coagulación

- Debido a que la cascada es una serie de reacciones que van acelerándose y amplificándose, es lógico haya mecanismos reguladores:
- El hígado**, que actúa como un filtro, retirando de la sangre los factores activados e inactivándolos
- ANTICOAGULANTES ENDÓGENOS ó inhibidores fisiológicos de la coagulación**
  - son enzimas o antiproteasas capaces de inactivar o inhibir factores de la coagulación

### INHIBIDORES FISIOLÓGICOS DE LA COAGULACIÓN

- Los inhibidores más importantes que ayudan a mantener "la fluidez" de la sangre son:
- Antitrombina III, ATIII ó Antitrombina AT**
  - Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, no es vitamina K dependiente, **es el principal inhibidor de la coagulación**. Inhibe a la **Trombina ó factor IIa** y también a **otros factores como Xa** (también IXa, XIa y XIIa)
  - Se activa por la heparina, presente en el endotelio** de los vasos sanguíneos. **La heparina, acelera la actividad de la Antitrombina**. Éste es el principio de su acción anticoagulante, la AT III se considera **cofactor de la heparina**.
- La Proteína C** inactiva a los **factores VIIIa y Va** y la **Proteína S** que **aumenta la actividad de la proteína C, es su cofactor**. Vitamina K dependientes
- El Inhibidor de la vía del factor tisular FT (IVFT)**



### ANTICOAGULANTES EXÓGENOS: TERAPIA ANTICOAGULANTE

- Son sustancias químicas usadas como fármacos que inhiben ó retrasan la coagulación.
- Son fundamentales como **TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE**, para el **TRATAMIENTO y la PREVENCIÓN de las trombosis y embolias ó ENFERMEDAD TROMBO-EMBOLICA**
- Se emplean primariamente para **prevenir la formación de trombos y evitar la progresión** y extensión de los ya formados.

### Tipos de Heparina

#### ANTICOAGULANTES EXÓGENOS USADOS IN VIVO

- LA HEPARINA:** es un anticoagulante **parenteral**. Se usa para **tratamiento y profilaxis en fase aguda, post-quirúrgica...**
- Hay varios tipos de preparados:
  - Heparina no fraccionada (HNF)**
  - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)**
    - Hay Heparina de muy bajo peso molecular ó pentasacáridos
- Su mecanismo de acción es activar la función de la Antitrombina ó AT, cofactor de heparina, **INHIBIENDO LA TROMBINA Ó Ila Y OTROS FACTORES COMO Xa**

administración		Agente	Nombre comercial
Terapéuticas: EV por BIC	Profilácticas: SC	Dalteparina	Fragmin
		Enoxaparina	Clexane
Via administración Subcutánea		Nadroparina	Fraxiparin
		Tizaparina	Logparin

Heparina de muy Bajo Peso Molecular • Pentasacáridos • Compuestos sintéticos formados por mínima fracción de HNF • Inhibidor selectivo «Factor Xa» • Subcutánea Fondaparinux ó Idraparinux •

Heparina no fraccionada (HNF)	Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Heparina de muy Bajo Peso Molecular
<b>Indicaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prevención de tromboembolismo venoso:</b></li> <li>• Pacientes con cirugía general</li> <li>• Cirugía ginecológica o urológica con factores de riesgo (mas métodos prevención mecánicos)</li> <li>• <b>TTO de enfermedades tromboembólicas:</b></li> <li>• TVP</li> <li>• Embolia Pulmonar</li> <li>• Insuficiencia arterial aguda de extremidades</li> <li>• Prevención de embolización sistémica (AC x FA o Flutter)</li> <li>• Angina Inestable</li> </ul>	<b>Indicaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prevención de tromboembolismo venoso:</b></li> <li>• Patologías medicas de riesgo</li> <li>• Postquirúrgico de cirugía general</li> <li>• Cirugía no oncológica o urológica</li> <li>• Cirugía ortopédica mayor con o sin medidas mecánicas</li> <li>• <b>TTO de enfermedades tromboembólicas:</b></li> <li>• TVP</li> <li>• Embolia Pulmonar</li> <li>• Angina Inestable</li> </ul>	<b>Indicaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eventos Tromboembolicos Venocales</b> pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de la extremidad inferior (Fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera).</li> </ul>

### ¿Cómo pincharse?

1. Desinfecte la zona con un algodón impregnado en alcohol o otro desinfectante.
2. Forme un pliegue amplio de piel entre los dedos pulgar e índice.
3. Manteniendo la jeringa boca abajo, introduzca la aguja verticalmente y en toda su longitud a través del pliegue cutáneo. Recuerde no pagar (tocar) el asa de la jeringa.
4. Desinfecte la zona con un algodón impregnado en alcohol o otro desinfectante.
5. Forme un pliegue amplio de piel entre los dedos pulgar e índice.
6. Manteniendo la jeringa boca abajo, introduzca la aguja verticalmente y en toda su longitud a través del pliegue cutáneo. Recuerde no pagar (tocar) el asa de la jeringa.
7. Mantenga el pliegue cutáneo durante toda la inyección. Inyecte el líquido lentamente y de forma regular. Una vez finalizada la inyección retire lentamente la jeringa del lugar de punción.
8. No frote la piel tras la inyección y únicamente presione suavemente en el punto de la inyección.

### ANTICOAGULANTES EXÓGENOS USADOS IN VIVO

- **CUMARINAS:** los Anticoagulantes del tipo de la cumarina, ó **derivados cumarínicos** son **anticoagulantes orales (ACO)** y se usan como **tratamiento de fondo** tras haber utilizado heparina en fases agudas.
- Su **MECANISMO DE ACCIÓN ES ANTI- VITAMINA K** ó **ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K**, porque su administración **bloquea la acción de la vitamina K en el hepatocito e IMPIDE LA SÍNTESIS HEPÁTICA DE LOS FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES ACTIVOS** (Se sintetizan PIVKA proteínas inducidas en ausencia de vitK, no activas)
- **Impiden la acción de la vitamina K para producir la transformación química (carboxilación) que hace que los factores proteicos sean activos como factores de coagulación.**

### ACO DERIVADOS CUMARINICOS

- Este efecto de **inhibir dichos factores de coagulación** se utiliza como **tratamiento para impedir que estos pacientes formen trombos.**
- **La finalidad es DISMINUIR LA COAGULABILIDAD DE LA SANGRE,** hacerla "más fluida", entre unos **límites que no entrañen riesgo hemorrágico ni riesgo trombótico**
- preparado más usado: **Acenocumarol: Sintrom®**

### ACO DERIVADOS CUMARINICOS

- **REQUIEREN UN CONTROL DE LABORATORIO**
- **INICIAL PARA EL AJUSTE DE DOSIS,** ya que la acción del fármaco variable individualmente, la dosis es individual para cada persona y los organismos no responden igual a una dosis de anticoagulante; **tiene además muchas interacciones,** con la dieta ej. Alimentos que tengan vit. K, actividad física etc. por lo que requiere un ajuste individual.
- **LUEGO CONTROL MENSUAL**
- **EL CONTROL SE REALIZA MEDIANTE TIEMPO DE PROTROMBINA, CON UN INR DE 2 - 3** adecuado como valor terapéutico. Se puede realizar la prueba en **sangre venosa ó en muestra de sangre capilar**

**¡RECUERDE!:** LOS PACIENTES QUE TOMAN SINTROM DEBEN PONERLO EN CONCORDANCIA DE TODO EL PERSONAL SANITARIO DEL QUE RECIBIAN ATENCIÓN. LOS CAMBIOS EN LA DIETA O EN LA MEDICACION PUEDEN ALTERAR EL INR.

El aparato determina en instantes **Tiempo de Protrombina (TP)** y el **INR (Índice Normalizado Internacional).**

### ACO DERIVADOS CUMARINICOS

## Sintrom 4 mg Acenocumarol

**¿Cómo actúa?**  
Impide la síntesis de fibrina y disminuye así el riesgo de formación del trombo.

**Prueba del Sintrom**  
**Entre 3 y 4**  
Son valores altos, el paciente tiene un riesgo alto de sufrir sangrados o hemorragias...

**Entre 2 y 3**  
Son valores óptimos y correctos de la prueba de INR...

**Entre 1 y 2**  
Son valores bajos, el paciente tiene un alto riesgo de sufrir una trombosis...

**Algunas Recomendaciones**  
No Fumar  
Evitar el alcohol  
Evitar Sema  
Etc. (depende)

**Muy Importante**  
Comunicado siempre a tu Farmacéutico, Médico y Personal Sanitario...

**Algunas Interacciones**  
✓ Anticídicos  
✓ Antiálgicos  
✓ Antiagregios  
✓ Antiinflamatorios  
✓ Anticoagulantes  
✓ Antibióticos  
✓ Antidiabéticos

### PRUEBA DEL SINTROM

**VALORES ENTRE 3-4**  
El paciente tiene riesgo de sufrir hemorragias

**VALORES ENTRE 2-3**  
Todo correcto... sigue así

**VALORES ENTRE 1-2**  
El paciente tiene riesgo de sufrir trombosis

www.medicado.es

- La vitamina K (quinona) es transformada después de su absorción en **vitamina KH2 (hidroquinona)**, merced a una **vitamina K reductasa**, la **vitamina KH2 (hidroquinona)** es el **cofactor de la carboxilasa dependiente de la vitamina K**.
- La vitamina KH2 es transformada en vitamina K epóxido, siendo **almacenada** en esta forma. Para ser usada debe ser reconvertida en vitamina K de nuevo, mediante la actividad de una **vitamina K epóxido reductasa**.

**Los anticoagulantes orales del tipo de las cumarinas (ó cumadinas) actúan inhibiendo la actividad de ambas reductasas: La vitamina K reductasa y la vitamina K epóxido reductasa**

En química orgánica un epóxido es un radical formado por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de carbono, que a su vez están unidos entre sí mediante un solo enlace covalente.

### Nuevos anticoagulantes orales

- Rivaroxabán es un nuevo **anticoagulante ORAL**, **inhibidor directo del factor Xa**

**Indicaciones terapéuticas**

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en ads. sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Tto. de trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en ads. Prevención de ictus y embolia sistémica en ads. con fibrilación auricular no valvular y con uno o + factores de riesgo (ICC, HTA, edad > 75 años, diabetes, ictus o ataque isquémico transitorio previos).

- No requiere monitorización periódica del INR ni ajuste de dosis. La ausencia de un antídoto específico, la falta de información sobre seguridad a largo plazo, la posible influencia de la no monitorización sobre la adherencia al tratamiento y su coste, son algunas de sus desventajas.

### 4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO

- Sistema fibrinolítico:** el encargado de **DEGRADAR EL COÁGULO, DEGRADAR LA FIBRINA**
- Bajo circunstancias normales, **un equilibrio fino entre la coagulación y la fibrinólisis evita la trombosis y las hemorragias**.
- El depósito y la lisis de fibrina deben estar equilibrados, para mantener **transitoriamente y eliminar después el coágulo hemostático y reparar la pared vascular lesionada**; la producción, en las células endoteliales, de activador del plasminógeno (PA) induce también la **angiogénesis y reparación**.

### FIBRINOLISIS

- El sistema fibrinolítico degrada la fibrina por medio de la **PLASMINA**, una **enzima proteolítica** que **procede de la activación de una proenzima** que es el **PLASMINÓGENO del plasma**.

### FIBRINOLISIS

- Las **células del endotelio vascular lesionadas liberan activadores del plasminógeno**
- el **tPA ó activador tisular del plasminógeno** es el **principal activador fisiológico**, **difunde desde las células endoteliales** y **convierte al plasminógeno**, absorbido en el coágulo de fibrina, en **plasmina**.
- La **plasmina** es la **enzima ("tijeritas")** que realiza la **proteólisis de la fibrina** y **disuelve el coágulo** dando origen a **productos de degradación de la fibrina** solubles que son arrastrados por la circulación denominados **PDF ó productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno**

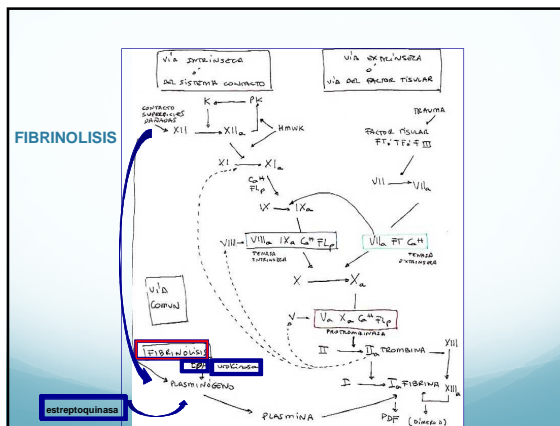
### FIBRINOLISIS REGULACIÓN

- El sistema fibrinolítico esta sometido también a una **regulación y control**. Mediante:
  - Inhibidores de la plasmina ó anti- plasminas**, como la **alfa-2 antiplasmina**
  - Inhibidores del Activador del Plasminógeno PAI**; p. ej., **PAI-1**



### Existen varios ACTIVADORES DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO:

- Los dos activadores de plasminógeno más importantes son activadores llamados **extrínsecos (externos al plasma)**:
  - el activador de plasminógeno de tipo tisular ó t-PA** de origen endotelial, se sintetiza en el endotelio y
  - el de tipo urinario ó u-PA ó Urokinasa** que se sintetiza en el riñón.
- Otra vía fisiológica de activación de plasminógeno es de activadores **endógenos**, en la que participan los **factores de la fase de contacto** del sistema de coagulación como **fragmentos del factor XII** ó Hageman
- El tercer grupo de activadores son los activadores **exógenos (externos al organismo)** Está compuesto principalmente por **proteínas del estreptococo**. El más común es la **estreptoquinasa**, aislada del **estreptococo beta hemolítico**, usada en la **terapia trombolítica ó fibrinolítica**.



### TERAPIA FIBRINOLÍTICA Ó TROMBOLÍTICA

- La **terapia fibrinolítica se ha desarrollado ampliamente** debido a que las **enfermedades tromboembólicas** son una de las **principales causas de morbi-mortalidad** en el mundo occidental.

**estreptoquinasa, uroquinasa y el tPA recombinante (alteplasa) se han usado con fines terapéuticos para inducir fibrinólisis en pacientes con trastornos tromboticos agudos.**

### TERAPIA FIBRINOLÍTICA Ó TROMBOLÍTICA

- El **tratamiento con fármacos fibrinolíticos** tiene como fin potenciar la **TROMBOLISIS, restaurando el flujo de un vaso (arterial o venoso) ocluido recientemente por un trombo** (el tratamiento para ser eficaz debe hacerse en un plazo de tiempo, aproximadamente en las primeras 12 horas del episodio de trombosis por ej. de un infarto)
- Está dirigido al **TRATAMIENTO DEL TROMBO** más que a la causa de la trombosis.
- Se diferencia por el **delo del tratamiento anticoagulante, el cual se emplea primariamente para prevenir la formación de trombos y evitar la progresión y extensión de los ya formados.**
- Los fármacos fibrinolíticos son **proteasas que actúan como ACTIVADORES DIRECTOS O INDIRECTOS DEL PLASMINÓGENO**, dando lugar a la conversión de esta proenzima en su forma activa **PLASMINA**, que a su vez cataliza la **DEGRADACIÓN DE FIBRINA O FIBRINOGENO Y LA DISOLUCIÓN DEL COÁGULO.**

La **estreptoquinasa, la uroquinasa y el tPA recombinante (alteplasa)** se han usado con fines terapéuticos para inducir fibrinólisis en pacientes con trastornos tromboticos agudos.

### FIBRINÓLISIS EN EL LABORATORIO: EL DÍMERO D (D-D)

- Uno de los PDF generados por la plasmina es el **Dímero D ó DD (dos dominios D de fibrina de moléculas próximas unidos)**, que **la plasmina no puede romper**; tener en cuenta que una molécula de fibrina tiene un dominio E y central y dos dominios D externos)

Representación mostrando cómo se forma el dímero-D. La plasmina degrada los enlaces entre los dominios E y D (enlaca simple en la imagen) pero no puede degradar los enlaces entre los dominios D (enlace doble de la imagen).

### EL DÍMERO D (D-D)

- SE DETERMINA EN EL LABORATORIO PARA VALORAR LA EXISTENCIA DE TROMBOSIS**
- Un **aumento en sus valores puede indicar un incremento en la formación de coágulos.**
- Un **valor bajo ó normal de DD permite descartar en un 95% Trombosis.**
- Se usa en **urgencias** principalmente por ese **valor predictivo negativo**: si no está elevado, estando **normal ó bajo, excluye trombosis.**
- Sobre todo se usa para **TVP ó Trombosis venosa profunda, TEP Tromboembolismo pulmonar y CID Coagulación intravascular diseminada.** En estas patologías esta **elevado el DD**

**Fibrinógeno**

**FIBRINÓGENO-FIBRINA-DÍMERO D**

**EL FIBRINÓGENO** es una proteína fibrilar con 3 pares de cadenas: 2 alfa, 2 beta y 2 gamma que forman un **DOMINIO CENTRAL** Ó E y **DOS DOMINIOS TERMINALES LLAMADOS D**. Tiene también unas pequeñas cadenas ó fibrinopéptidos A y B y al perderlos por la Trombina se transforma en **FIBRINA**, QUE TIENE LOS DOMINIOS E Y D

**Fibrinógeno**  $\xrightarrow{\alpha\text{-trombina}}$  **Fibrina soluble**

**B. DIATESIS HEMORRÁGICAS Ó PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA**

- Enfermedades por alteración de uno de los tres elementos de la hemostasia normal:
- **1. Fallo de los vasos sanguíneos: VASCULOPATÍAS**
- **2. Fallo de las plaquetas: PÚRPURAS TROMBOCITOPÉNICAS Y PÚRPURAS TROMBOCITOPÁTICAS**
- **3. Fallo de los factores plasmáticos de la coagulación: COAGULOPATÍAS**

- Se caracterizan por la aparición de **HEMORRAGIAS**, a veces **espontáneas ó por traumatismos mínimos**.
- **Púrpura**: Es la aparición **de múltiples hemorragias cutáneas o mucosas en forma de petequias (manchas hemorrágicas puntiformes), equimosis ("cardenal ó morado") o ambas**.
  - Es típica de alteraciones **vasculares o plaquetarias**

- **PETEQUIAS**: Son pequeñas manchas hemorrágicas de aspecto puntiforme en piel y/o mucosas.
- Son típicas de trastornos **vasculares o plaquetarios**

PETEQUIAS MIEMBRO INFERIOR

**PÚRPURA EQUIMÓTICO-PETEQUIAL**

**TIPOS DE HEMORRAGIAS**

- **Hemartros o hemartrosis**: Es una hemorragia en el interior de una articulación. Típica de **las coagulopatias**.
- **Epistaxis**: Hemorragia nasal
- **Gingivorragias**: Hemorragias en las encías
- **Hematuria**: Eliminación de sangre en orina. Puede ser microhematuria o hematuria macroscópica
- **Metrorragia**: Hemorragia genital femenina independiente de la menstruación
- **Menorragia**: Sangrado menstrual abundante
- **Hemoptisis**: Eliminación de sangre procedente del aparato respiratorio con el esputo y acompañada de tos. Es poco frecuente en estos casos

**EPISTAXIS: HEMORRAGIA NASAL**

Gingivorragias

**Tabla II. Tipo de alteración hemorrágica**

	Alteraciones hemostasia primaria	Alteraciones Hemostasia secundaria
Forma de comienzo	Espontánea	Secundaria a traumatismos
Aparición tras traumatismo	Inmediata	Tardía
Tipo de hemorragia	Prolongada y no recurrente	Prolongada y recurrente
Localización hemorragias:		
- Piel	Petequias y equimosis	Hematomas
- Mucosas	Frecuentes	Raras
- Músculos y articulaciones	Raras	Frecuentes

**Tabla I. Tipo de enfermedad hemorrágica**

	Hereditaria	Adquirida
Edad de aparición	Infancia	Cualquiera
Historia de sangrado previo	Presente	Ausente
Historia familiar	Presente	Ausente
Tipo de hemorragia	Localizada	Generalizada
Asociación a enfermedades o fármacos	Ausente	Presente

### 1. VASCULOPATÍAS

- Las más frecuentes son las **Adquiridas** como la **Púrpura senil** por fragilidad de los vasos por la edad, por **infecciones, inmunes** como **P. Schönlein-Henoch**



**Púrpura senil**

**P. Schönlein-Henoch**

- PÚRPURA SENIL Ó PÚRPURA SENIL DE BATEMAN:**
  - Aparece espontáneamente en personas mayores.
  - Se localiza en dorso de las manos, brazos, piernas o cara.
  - Se debe a la **debilidad de la pared vascular por falta de colágeno y fibras elásticas producida por la involución** de la edad. También influye la **atrofia del tejido conjuntivo extravascular.**

### 2. PÚRPURAS TROMBOCITOPENICAS Y PÚRPURAS TROMBOCITOPÁTICAS

- Púrpuras trombocitopénicas:**
  - Se deben a **Trombopenia ó Trombocitopenia (Plaquetopenia)**, recuento de plaquetas inferior a **150.000/mm3 ó 150 x 10<sup>9</sup>/L.**
  - Etiología:** por fármacos, infecciones, inmunes (PTI **Púrpura trombopénica idiopática**)...
- Púrpuras trombocitopáticas:** menos frecuentes; se deben a **trombocitopatía ó alteración funcional plaquetaria**, congénita ó adquirida. Ej. Trombopatía Congénita Enfermedad de von Willebrand

**Púrpura Trombocitopénica Idiopática, inmune**



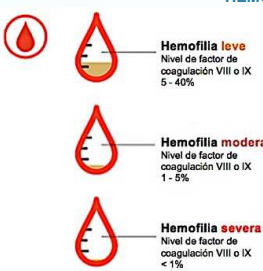
### 3. COAGULOPATÍAS Son trastornos debido al déficit de factores de coagulación funcionantes. Dos grandes grupos:

- a) C. CONGÉNITAS:** Son déficits aislados de **UN SOLO FACTOR**. Su incidencia es baja.
  - El **90-95 %** son **Hemofilias y enfermedad de von Willebrand**, por orden de frecuencia:
    - 1º Hemofilia A:** déficit de **factor VIII: C**. Herencia **ligada al sexo, al cromosoma X**
    - 2º Enf. de Willebrand:** déficit de factor Willebrand VIII:vW. Herencia **autosómica**. Es un trastorno plaquetario con una **coagulopatía secundaria, déficit 2º de VIII: C**
    - 3º Hemofilia B:** déficit de **factor IX**. Herencia **ligada al sexo, al cromosoma X**
    - \* Existe una **Hemofilia C** que consiste en una deficiencia del **factor XI** pero es muy poco frecuente y a diferencia de la A y B **no tiene herencia ligada al sexo, afecta a hombres y mujeres por igual.**
  - 5-10 % restante: Defectos del fibrinógeno y de otros factores II, V, VII, X, XI, XIII.** El déficit de XII, precalicreina (PK) ó Kininogeno de alto peso molecular (HMWK) dan alteraciones analíticas pero no clínicas.
- b) C. ADQUIRIDAS:** **son las más frecuentes**, son déficits de **MÚLTIPLES FACTORES**. Causa más frecuente: **Enfermedades hepáticas**, otras: **Déficit de vitamina K, etc.**

**TABLE 1. GENERAL FEATURES OF INHERITED DEFICIENCIES OF COAGULATION FACTOR ASSOCIATED WITH BLEEDING DISORDERS.**

DEFICIENT COAGULATION FACTOR	INCIDENCE IN GENERAL POPULATION	CHROMOSOME INVOLVED	MODE OF INHERITANCE
Fibrinogen	1:1 million	4	Autosomal recessive
Prothrombin	1:2 million	11	Autosomal recessive
Factor V	1:1 million	1	Autosomal recessive
Factor VII	1:500,000	13	Autosomal recessive
Factor VIII	1:10,000	X	X-linked recessive
Factor IX	1:60,000	X	X-linked recessive
Factor X	1:1 million	13	Autosomal recessive
Factor XI	1:1 million	4	Autosomal recessive
Factor XIII	1:1 million	6 (subunit A) 1 (subunit B)	Autosomal recessive

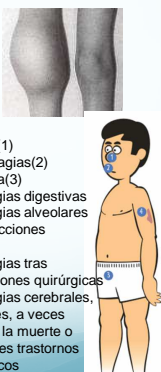
### HEMOFILIAS



- Hemofilia leve**  
Nivel de factor de coagulación VIII o IX 5 - 40%
- Hemofilia moderada**  
Nivel de factor de coagulación VIII o IX 1 - 5%
- Hemofilia severa**  
Nivel de factor de coagulación VIII o IX < 1%

**Hemartros o hemartrosis:**

- Otras:**
  - Epistaxis(1)
  - Gingivorragias(2)
  - Hematuria(3)
  - Hemorragias digestivas
  - Hemorragias alveolares tras extracciones dentarias
  - Hemorragias tras intervenciones quirúrgicas
  - Hemorragias cerebrales, son graves, a veces producen la muerte o importantes trastornos neurológicos



**Tú eres el único, siempre a mi lado, y sin tí yo no puedo vivir... mi querido Factor VIII"**

**Factor VIII r ó recombinante (ADN r)/ F VIII r de 2ª generación formulado con sacarosa ó FS: ES LA MEJOR ELECCIÓN TERAPEÚTICA**

Joe and Jake Moleski, brothers with hemophilia A, have found a different way to manage their hemophilia A treatment with Kogenate® FS with BIO-SET™



- Jeringa precargada con diluyente
- Equipo de infusión Terumo®SurFlo®Winged con filtro y protección contra pinchazos
- Toallitas de alcohol, algodones, vendaje sin látex

