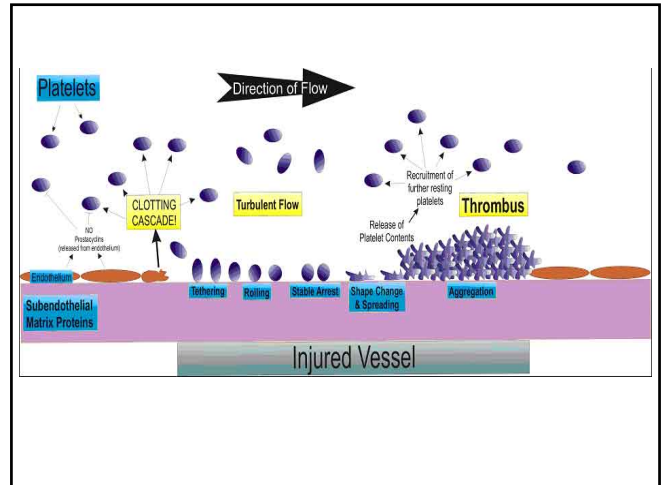


FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Hemostasia Primaria: Vasculo-plaquetaria.

- Defensa contra la hemorragia.
- Balanza hemostasia/trombosis

1. Pared vascular
2. Plaquetas
3. Coagulación
4. Fibrinolisis

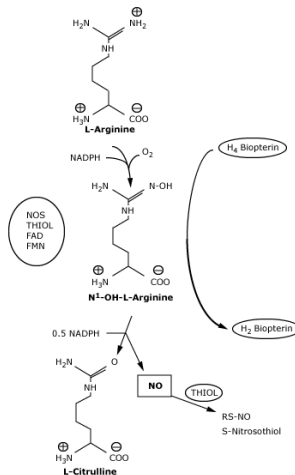


1. PARED VASCULAR

- Espasmo vascular transitorio, contracción células musculares lisas, mecanismo simpático reflejo
- Tromboxano A2 (plaquetas)
- Serotonina (plaquetas)

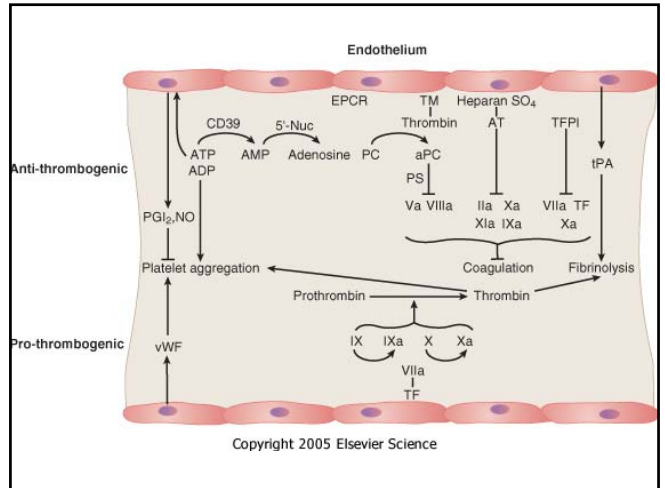
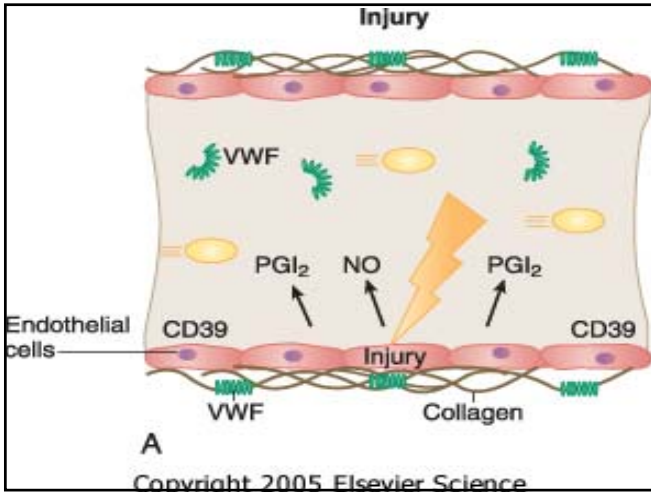
1. PARED VASCULAR ENDOTELIO

- Separación física de la sangre de tejidos subendoteliales.
- Síntesis y liberación de PGI_2 y NO.
- CD39.
- Receptores de superficie para inhibir la coagulación:
 - Glicosaminoglicanos.
 - Trombomodulina, EPCR.



1. PARED VASCULAR ENDOTELIO

- Síntesis y liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor PAI-1.
- Síntesis y liberación de FvW. Expresión Factor Tisular.



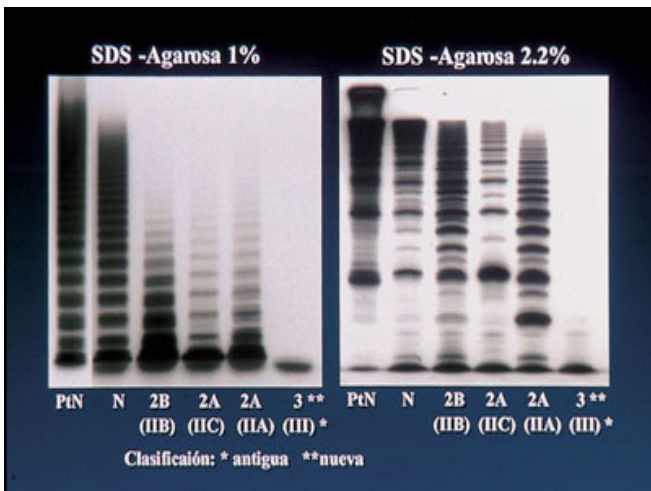
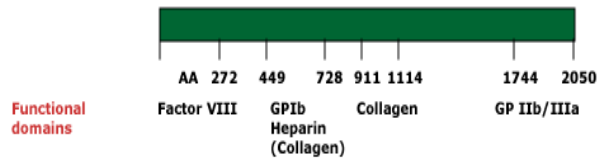
1. PARED VASCULAR. ENDOTELIO Factor Von Willebrand (FvW)

- La célula endotelial sintetiza y secreta FvW al plasma y a la pared vascular.
- Los multímeros de FvW son fundamentales en la adhesión plaquetaria.
- ADAMTS 13

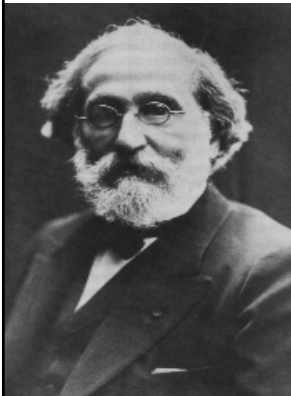
VWF mRNA

Pro VWF				Mature VWF							
D1	D2	D'	D3	A1	A2	A3	D4	B	C1	C2	
Common mutations		2N 3	2B 2A 2M (2A)								

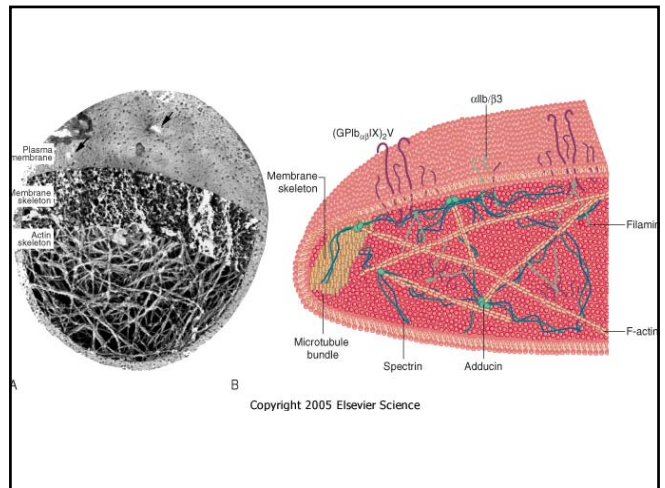
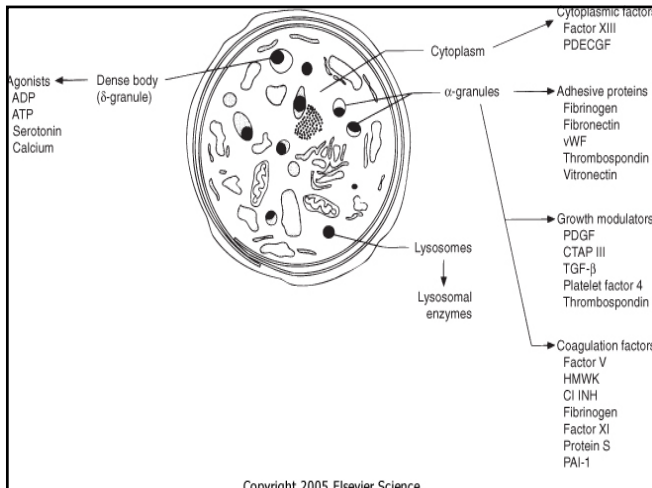
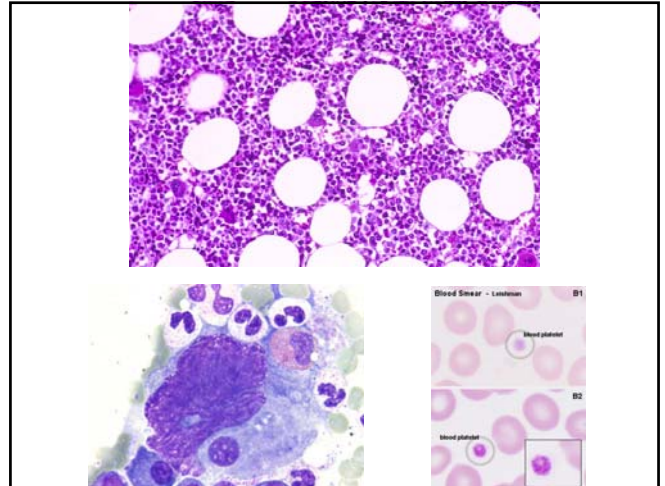
VWF mature subunit



2. PLAQUETAS

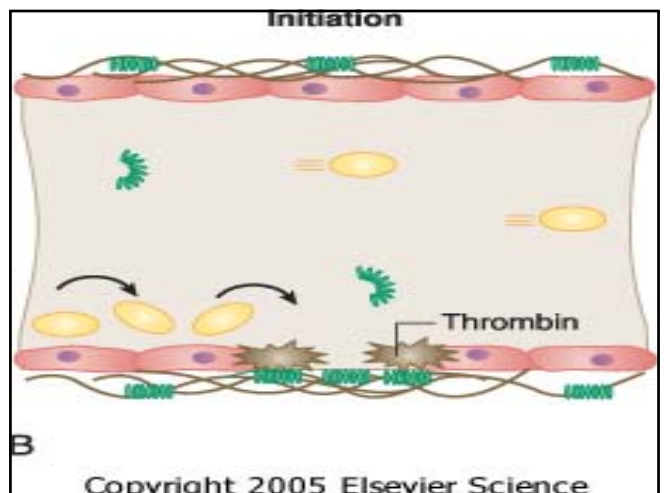


G. Hayem, 1878.



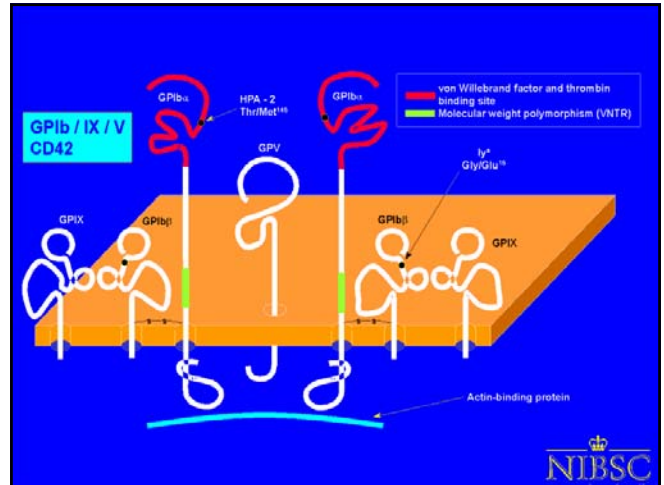
2. PLAQUETAS. GLICOPROTEINAS DE MEMBRANA

- Ia-IIa** Reacción con colágeno. Adhesión plaquetaria.
- Ib** Receptor fVW en adhesión plaquetaria.
- Ic** Receptor para fibronectina.
- IIb-IIIa** Dependiente de calcio. Une fibrinógeno y fVW.
- IIIb** Receptor para la trombospondina. Contacto superficies celulares.
- V** Substrato para la trombina.
- VI** Receptor para el colágeno.
- IX** Forma parte del complejo Ib/IX.



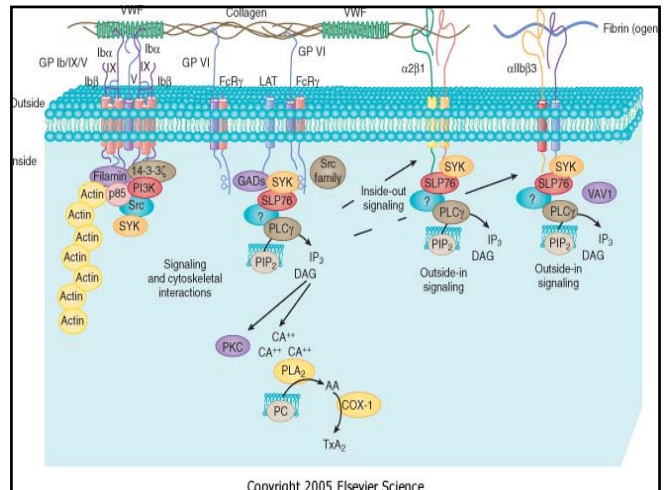
2. PLAQUETAS. ADHESIÓN

- En respuesta a la lesión de la pared vascular las plaquetas se adhieren al subendotelio.
- La adhesión requiere:
 1. Receptor de membrana plaquetaria, glicoproteína Ib.
 2. FvW.
 3. Microfibrillas que contienen colágeno y/o elastina.



2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- Un agente agregante (colágeno, L-epinefrina, ADP, trombina, tromboxano A2) produce un cambio conformacional a nivel de la proteína G de la membrana, que activa la fosfolipasa C.
- Ésta transforma el fosfatidilinositol de membrana a inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol.

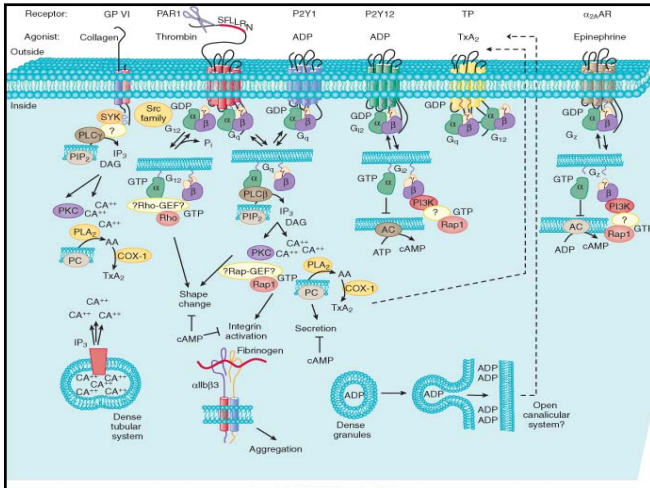


2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- El IP3 favorece la movilización de Ca⁺⁺ intraplaquetario, activándose la proteína-quinasa dependiente de Ca⁺⁺-calmodulina.
- Esta proteincinasa fosforila a la cadena ligera de miosina, que se combina con actina, produce contracción plaquetaria, reacción de liberación de ADP.

2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- La activación de la fosfolipasa A2, dependiente de agonistas y de calcio, da lugar a liberación de ácido araquidónico.
- Este sirve para la síntesis de tromboxano A2 (TxA2), agregante y vasoconstrictor.

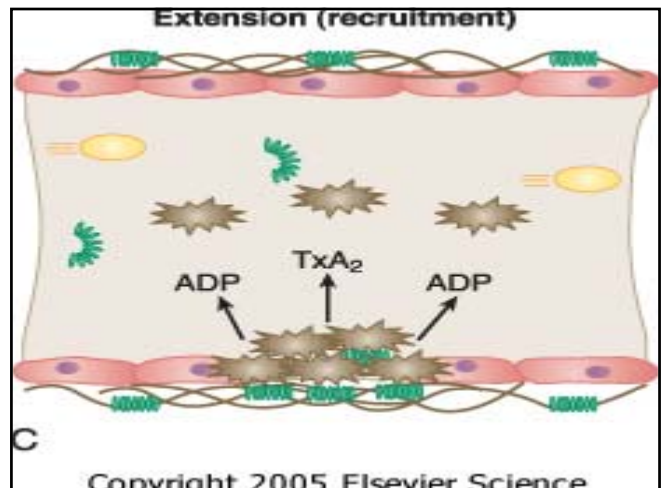
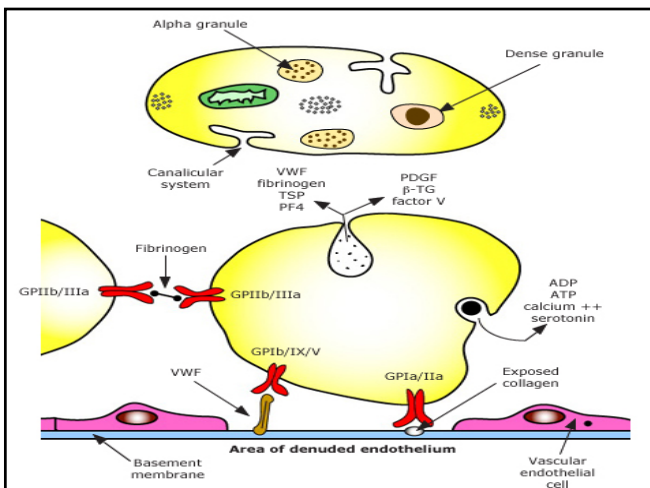
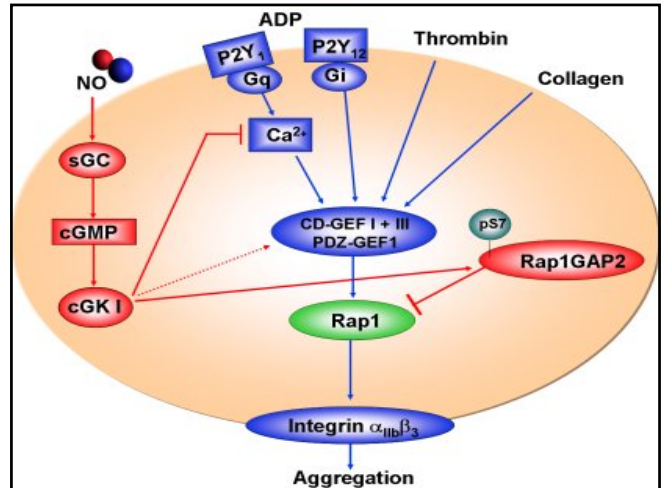


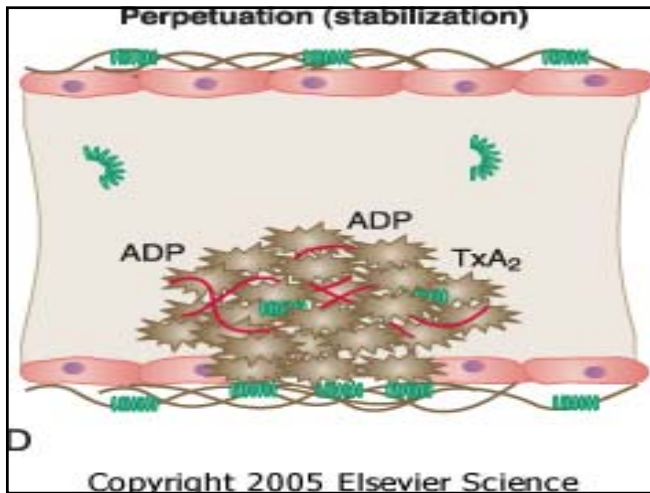
2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- AMPc.
- La activación de la adenilato ciclasa da lugar a altos niveles de AMPc y a una reducción del Ca⁺⁺ intracelular.

2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

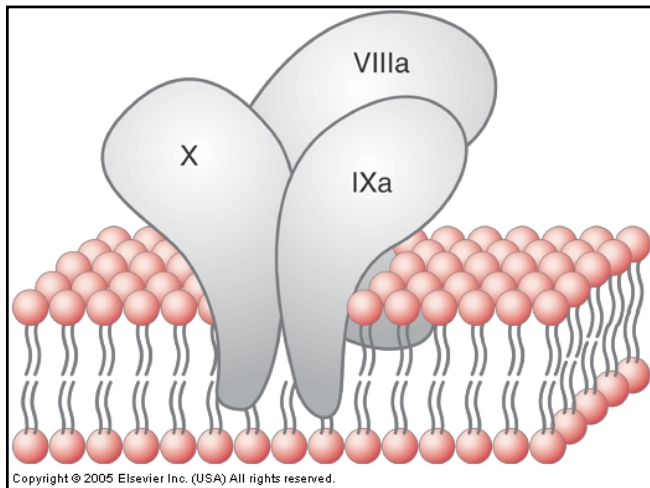
- Los agentes agregantes tienen como objetivo establecer puentes de Fibrinógeno (Fg) entre las plaquetas.
- El complejo IIb/IIIa es el receptor plaquetario para el Fg.
- La estructura dimérica del Fg le permite tender puentes entre las plaquetas llevando a su agregación.





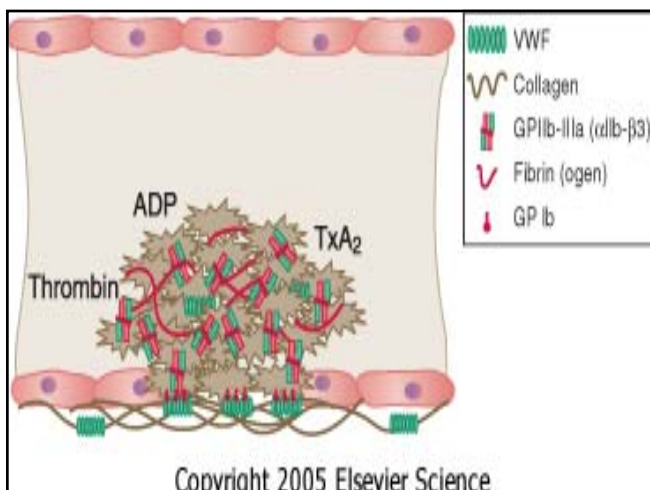
2. PLAQUETAS. FUNCIÓN PROCOAGULANTE

- Distribución asimétrica de los fosfolípidos de membrana plaquetaria.
- En reposo, los fosfolípidos aniónicos o procoagulantes están en la cara interna de la membrana.
- Deben expresarse en el exterior para aumentar la velocidad de las reacciones de activación de la coagulación.



2. PLAQUETAS FUNCIÓN PROCOAGULANTE

- Las plaquetas contienen F V, expuesto en la superficie cuando sufre algún estímulo.
- Este factor puede ser activado por pequeñas cantidades de trombina.
- Además, la plaqueta contiene Fg, FvW.
- Todo contribuye a localizar la fibrina.



PRUEBAS DE LABORATORIO

Recuento de plaquetas

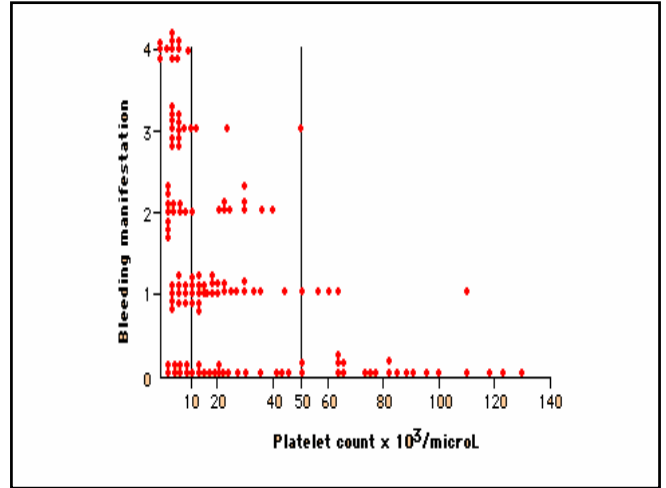
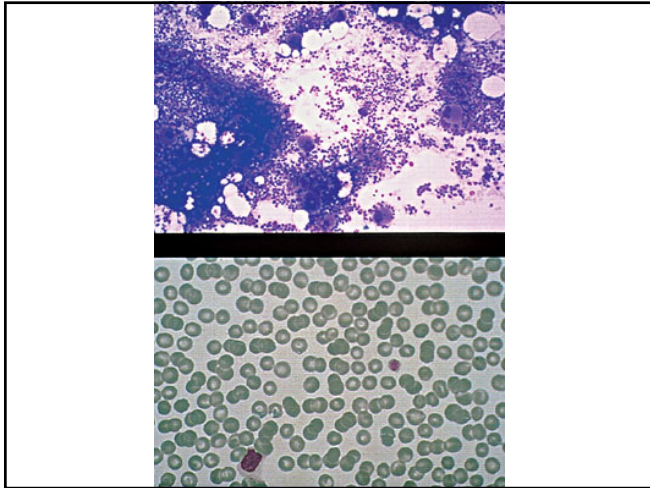
150.000-450.000/uI

50.000/uI, no manifestaciones hemorrágicas

Manual

Automático

Pseudotrombocitopenia



PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas Funcionales

Prueba de Rumpel-Leede

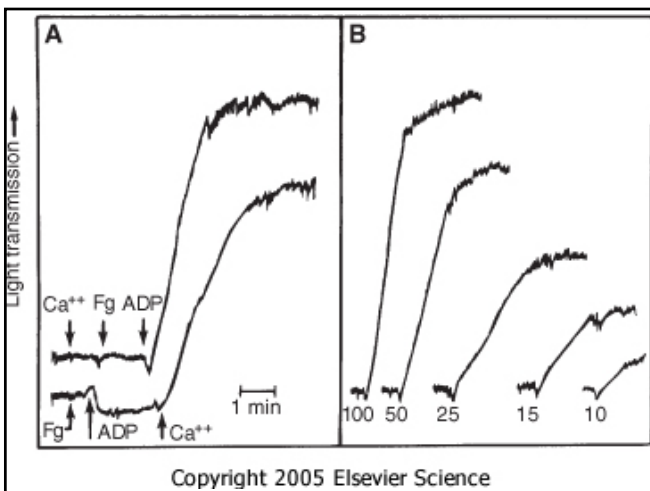
Tiempo de hemorragia (Ivy)

Agregación plaquetaria

Test de ristocetina



ADAM



FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Hemostasia Secundaria Eje Coagulación/Fibrinolisis

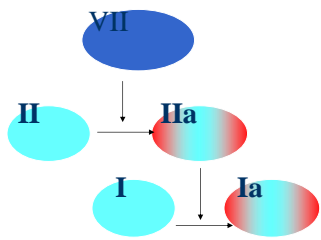
COAGULACION:



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA

- La activación de la coagulación plasmática se realiza sobre la superficie de las plaquetas previamente activadas.
- La coagulación plasmática es un sistema enzimático quiescente, que solo se pone en marcha con determinados estímulos.

TEORÍA DE MORAWITZ (1905)

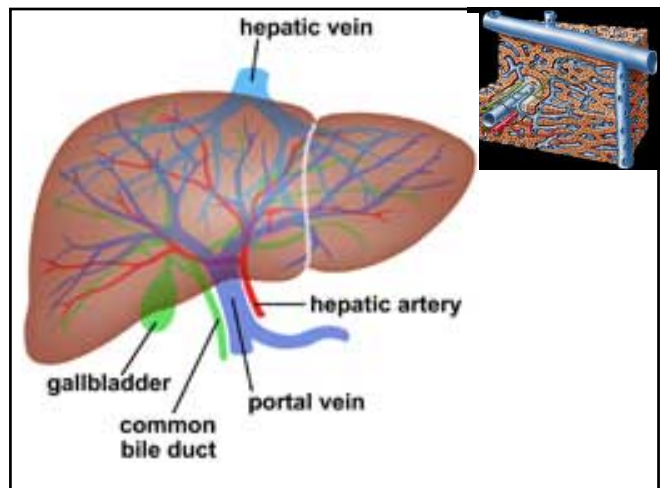
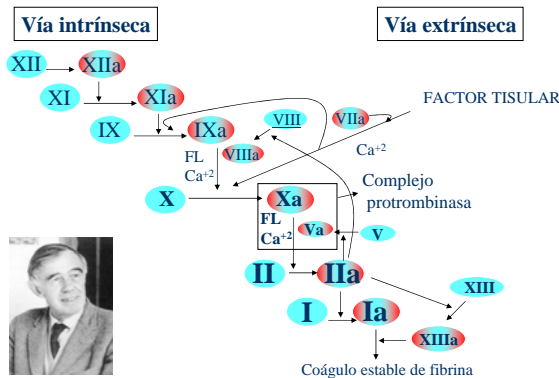


Coágulo estable de fibrina

3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA FACTORES DE LA COAGULACION

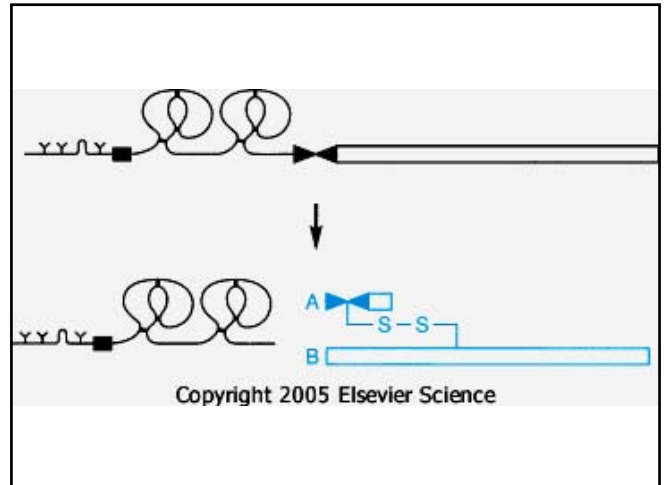
FACTOR	NOMBRE	FUNCION
I	FIBRINOGENO	SUSTRATO FINAL
II	PROTROMBINA	ACTIVA EL FIBRINOGENO
III	FACTOR TISULAR	ACTIVA EL FACTOR VII
IV	CALCIO MEMBRANA	UNE SERINPROTEASA-
V	PROACELERINA	COFACTOR DEL FACTOR X
VI	NO EXISTE	
VII	PROCONVERTINA	ACTIVA EL FACTOR X
VIII	GLOB. ANTIHEMOFILICA A	COFACTOR DEL IX
IX	GLOB. ANTIHEMOFILICA B	ACTIVA EL FACTOR X
X	FACTOR STUART-PROWER	ACTIVA EL FACTOR II
XI	PTA	ACTIVA EL FACTOR IX
XII	FACTOR CONTACTO	ACTIVA EL FACTOR XI
XIII	TRANSAMIDASA	ESTABILIZA LA FIBRINA

CASCADA DE LA COAGULACIÓN (1964)



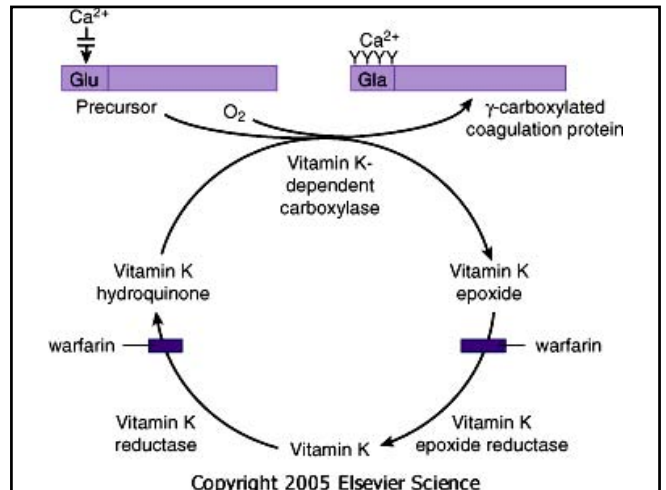
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA PROENZIMAS

- Algunos de los factores de la coagulación son proenzimas, (analogías con tripsina, proceden de un gen ancestral común).
- Sintetizados en el hígado.
- En el extremo carboxiterminal de la molécula se encuentra el centro activo, que posee el aminoácido serina.



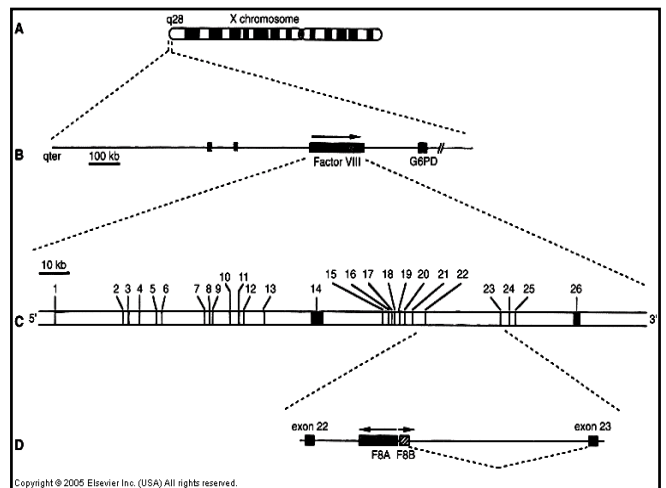
3. COAGULACION PLASMATICA FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES

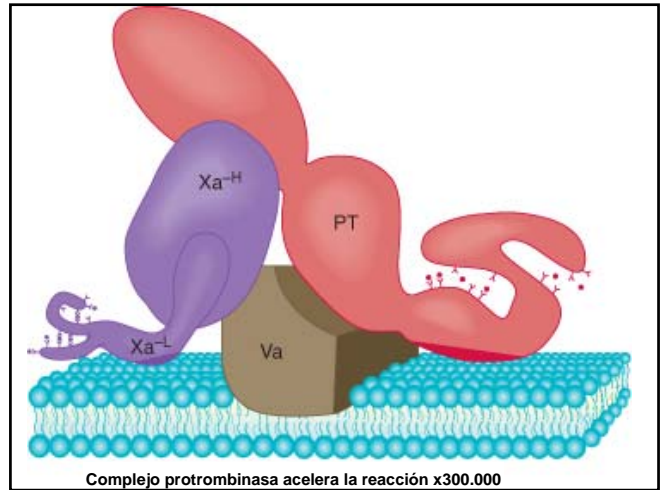
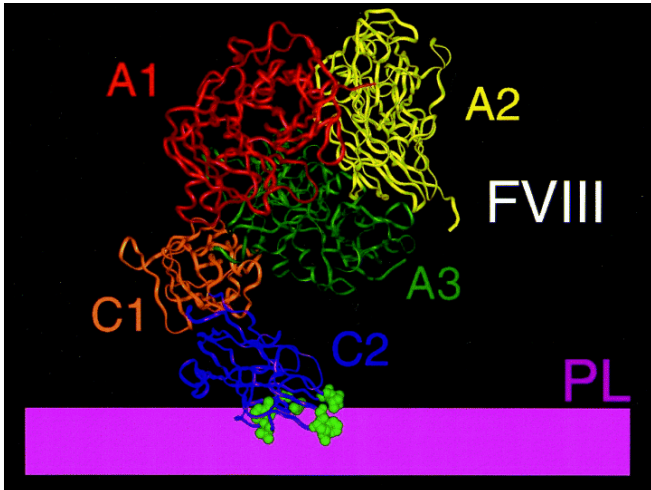
- II, VII, IX y X poseen de 10 a 12 residuos glutámico, son carboxilados por enzima hepática después de su síntesis ribosómica.
- Carboxilación requiere vitamina K.



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA COFACTORES V y VIII

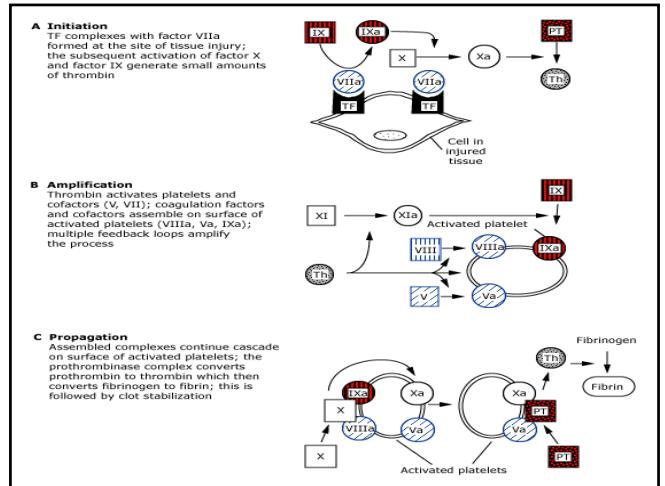
- No son enzimas, pero tanto el factor Xa como el factor IIa respectivamente los necesitan.
- Tienen que ser activados por trombina antes de poder unirse a los factores.





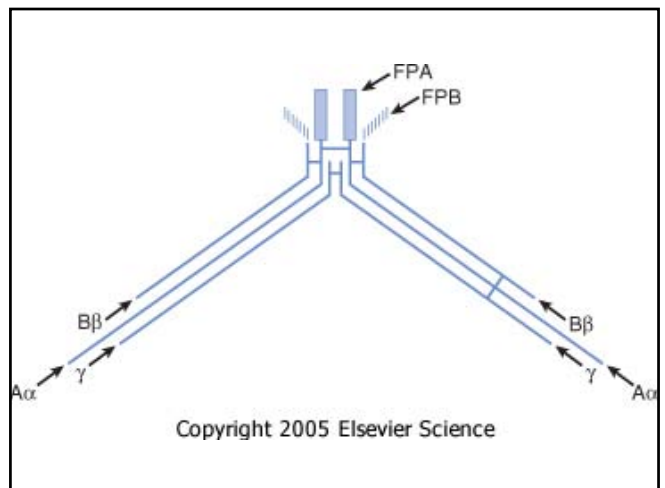
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA OTROS FACTORES

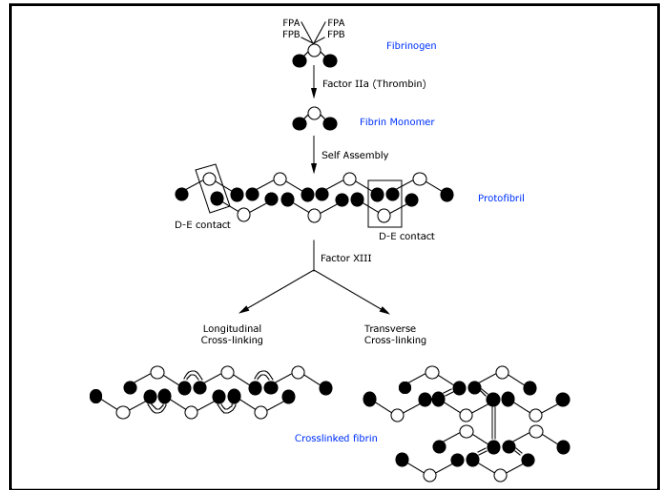
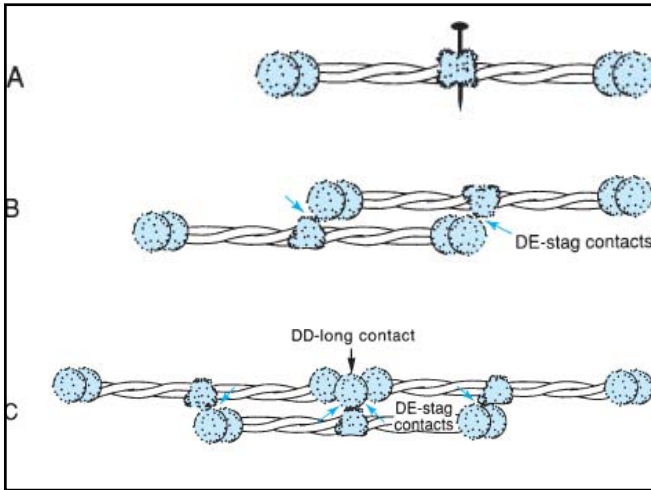
- Existen otros factores de la coagulación cuyo papel "in vivo" está en discusión en la actualidad, XII, kininogeno, y Precalicerina.
- Factor XI, interviene en los primeros pasos de la coagulación, es una proenzima no vitamina K dependiente.



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA FIBRINÓGENO

- Molécula compuesta dos cadenas α , dos β y dos γ unidas simetricamente.
- La liberación de fibrinopéptidos A y B deja al descubierto unas regiones que tienen la capacidad de unirse.
- La malla de fibrina es "estabilizada" por una transamidasa llamada factor XIII.



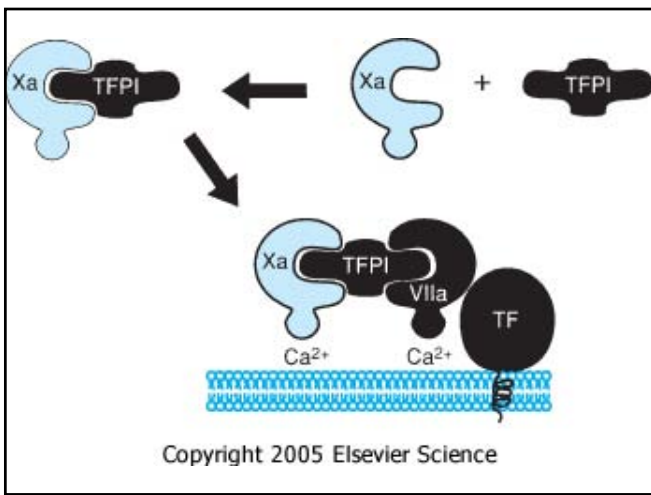


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA. INHIBIDORES

NOMBRE	CARACTERÍSTICA	INHIBE A:
ANTITROMBINA	SERPINA	SERINPROTEASAS
PROTEINA C	SERIN PROTEASA	Va, VIIIa
TFPI	KUNITZ	TF/VIIa

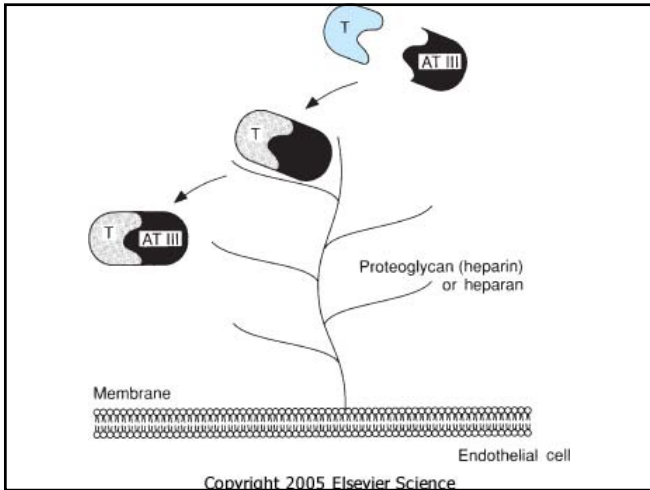
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: TFPI

- Una vez formado el complejo factor tisular/VIIa, solo se puede inhibir una vez que haya activado la coagulación.
- La reacción de inhibición requiere la presencia de Xa y de un inhibidor presente en la fracción lipoprotéica del plasma, TFPI.



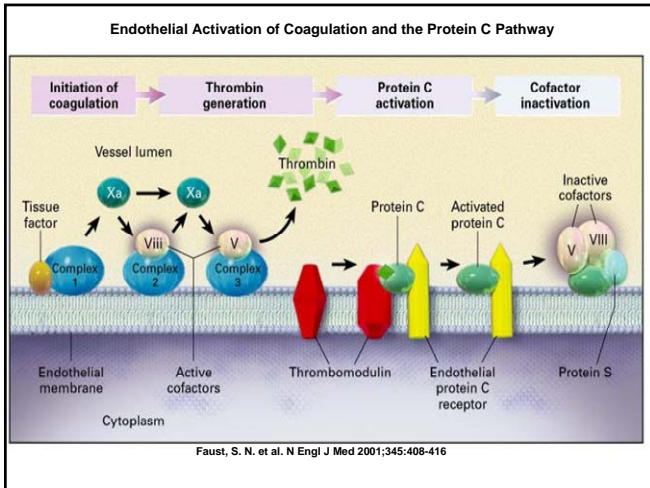
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: AT III

- En superficie de células endoteliales glicosaminoglicanos, heparina, dermatán sulfato, heparán sulfato, que se unen a antitrombina (AT-III).
- La AT-III, unida a estas sustancias, tiene una gran afección por los factores activados de la coagulación tipo serín-proteasas.
- Heparina acelera la inhibición de proteasas x1000.
- La AT- III forma un complejo con trombina que se desprende del endotelio y desaparece en pocos minutos, deja sitio a una nueva molécula de AT-III.

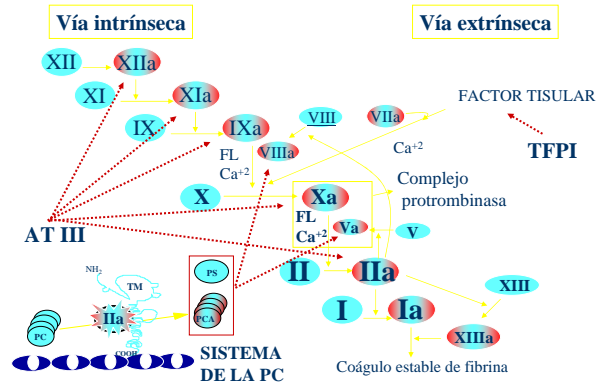


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: COMPLEJO PC

- El proceso de inactivación del factor V es enzimático.
- Unida a la superficie endotelial, se encuentra trombomodulina, a la que se une una serín-proteasa llamada proteína C.
- La trombomodulina se une a trombina, esta activa a la proteína C. La proteína C activada con un cofactor, proteína S, ataca a factor Va y factor VIIIa.



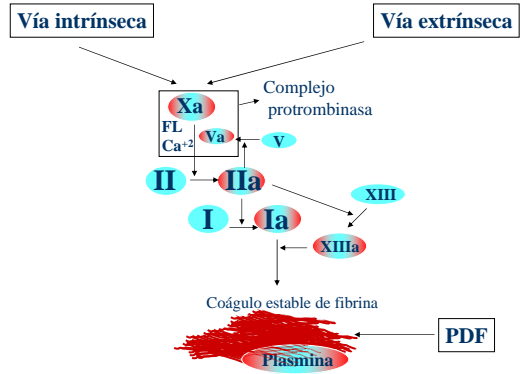
INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN



4. FIBRINOLISIS

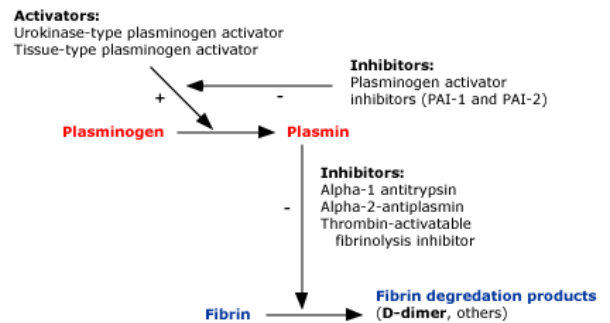
- La fibrinólisis, constituye un sistema fisiológico fundamental, implicado en el mantenimiento de la integridad del aparato circulatorio.
- A nivel intravascular se activa en respuesta al depósito de fibrina "in vivo" y tiene como finalidad la eliminación de la fibrina.

FIBRINOLISIS



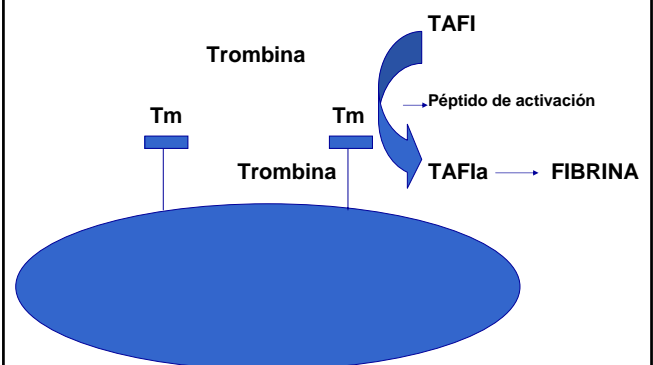
4. FIBRINOLISIS. ACTIVACIÓN

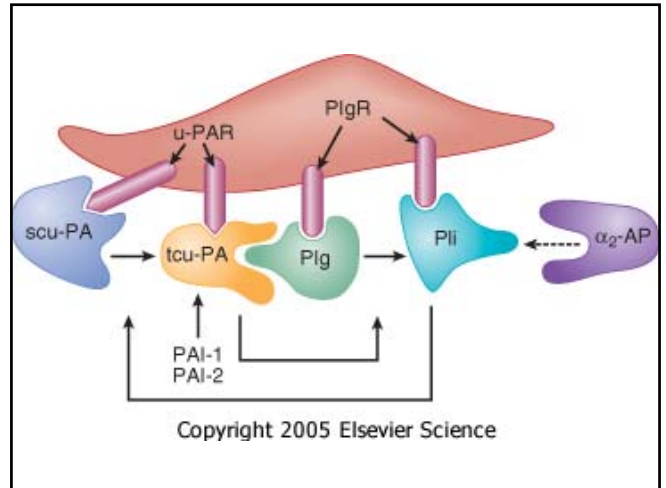
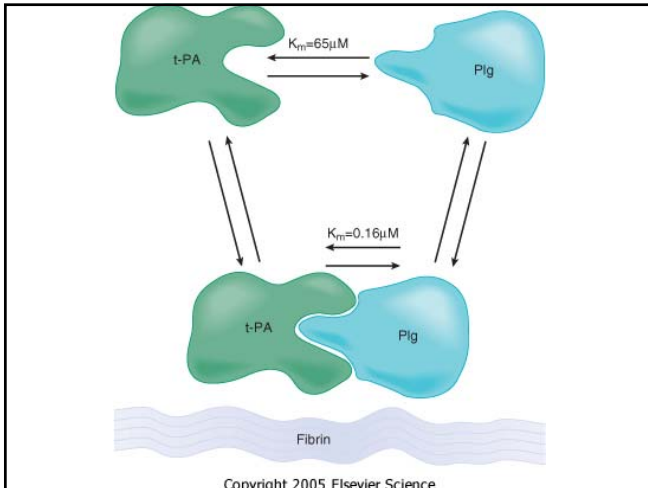
- Cuando se forma la malla de fibrina, activadores del plasminógeno, atacan a plasminógeno, se produce una enzima denominada plasmina.
- Va a degradar a la fibrina y a proteínas plasmáticas, produciendo múltiples productos de degradación o PDF.



4. FIBRINOLISIS. INHIBIDORES

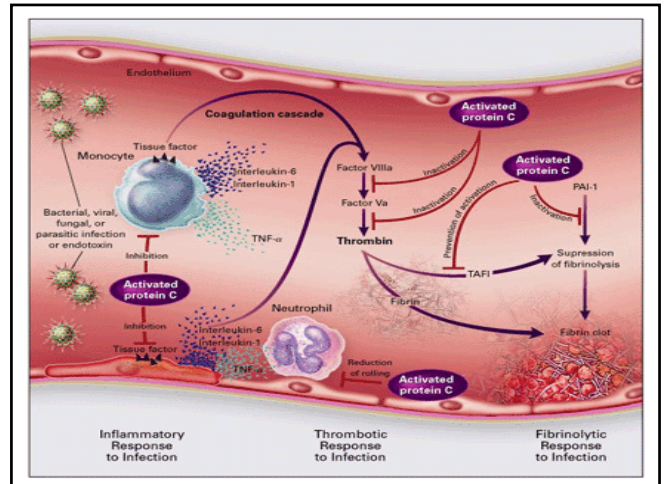
NOMBRE	CARACTERÍSTICA	INHIBE A:
α_2 -ANTIPLASMINA	SERPINA	PLASMINA
PAI-1	SERPINA	t-PA, UK
PAI-2	SERPINA	t-PA, UK





4. FIBRINOLISIS. PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINA

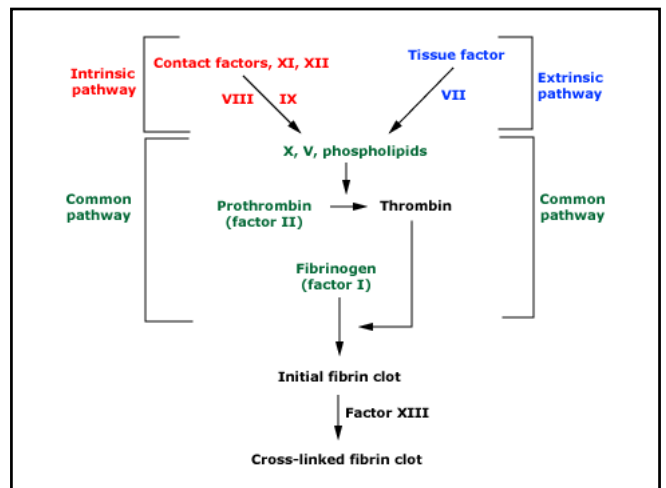
- Durante la trombogénesis se produce una polimerización y estabilización de la fibrina, formándose enlaces covalentes entre cadenas ($\gamma - \gamma$) y ($\alpha - \alpha$).
- El dímero D contiene dos dominios D procedentes de monómeros de fibrina adyacentes unidos por enlaces $\gamma - \gamma$.



PRUEBAS DE LABORATORIO

Coagulación :

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de trombina
- Dosificación de factores



PRUEBAS DE LABORATORIO

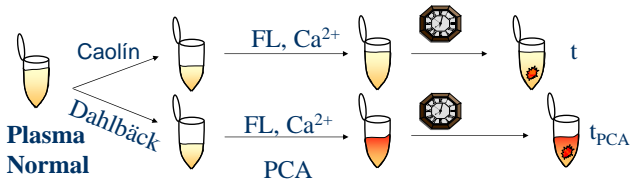
MUESTRA:

Tubo con citrato sódico 9:1
Técnica de doble jeringa
Mezclar 3-4 veces
4 horas a 4° C



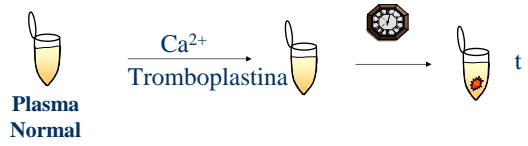
Plasma Normal

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) :



PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de protrombina (TP) :



Tiempo de trombina (TT) :

