

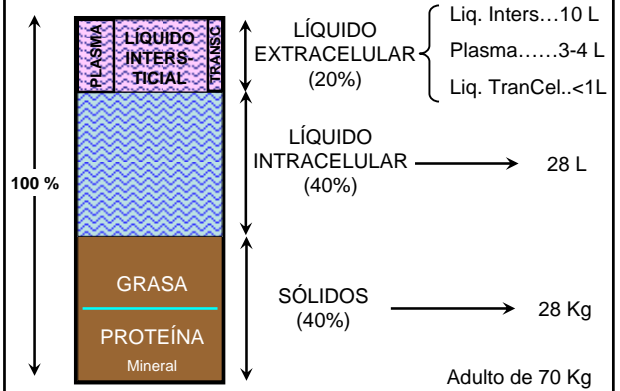
Medio Interno y Homeostasis. Compartimentos líquidos del organismo

En la vida de un hombre, su época es sólo un momento; su ser, un fluir incesante; su alma, un remolino inquieto; su fortuna, oscura; su fama, dudosa. En síntesis, todo lo que es cuerpo es agua que corre, todo lo que es alma, sueños y nubes.
Marco Aurelio, 180 dC.

Claude Bernard: el medio interno es un "mar interior" que encerraron los seres pluricelulares dentro de sí mismos.

Líquido extracelular = CINA 0,15 M (9 g./l.)
9 gramos de CINA = 1 litro de líquido extracelular

Los compartimentos líquidos del organismo



Variaciones del contenido de agua con la edad y de tejido a tejido

EDAD	% AGUA (HOMBRE)	% AGUA (MUJER)
RECIÉN NACIDO	80	75
1-5	65	65
10-16	60	60
17-39	60	50
40-59	55	47
>60	50	45

TEJIDO	% AGUA
RIÑÓN	83
CORAZÓN Y PULMÓN	79
MÚSCULO ESQUELÉTICO	76
CEREBRO	75
PIEL	72
HIGADO	68
HUESO	22
TEJIDO ADIPOSO	10

Medida de los compartimentos acuosos

$I [I] = I/v \Rightarrow v = I/[I]$

Volumen = (Cantidad inyectada - Cantidad excretada) / (Concentración)

El indicador debe distribuirse selectivamente en el compartimento de interés y estar bien mezclado

COMPARTIMENTO	INDICADOR
Agua Total	³ H ₂ O tritizada D ₂ O agua pesada Antipirina
Extracelular	Azúcares no Difusibles: Manitol Inulina Iones no Difusibles: Tiosulfato ²² Na
Plasma	Marcadores de proteínas: ¹³¹ Iodo (RISA) Azul de Evans

Intracelular: Se mide por diferencia: Total - Extracelular
Intersticial: Se mide por diferencia: Extracelular - Plasma

Diferencias de composición de plasma, intersticio y líquido intracelular

	Plasma mEq/l	Intersticio mEq/l	Intracelular mEq/l
Cationes			
Na ⁺	153	145	10
K ⁺	4.5	4	159
Ca ²⁺	2.5	2.5	Trazas: 10 ⁻⁷ M
Mg ²⁺	1	1	40
TOTAL	161	152.5	209
Aniones			
Cl ⁻	112	117	3
CO ₃ H ⁻	25	27	7
Proteínas	15	Trazas	15
Otros	9	8.5	154
TOTAL	161	152.5	209

EQUILIBRIO (DESEQUILIBRIO) DONNAN:

CINA 10 mol. **+ P Na 5 mol.**

1 2 1 2 1 2

[Na]₁ x [Cl]₁ = [Na]₂ x [Cl]₂ (36)
[Na]₁ / [Na]₂ = [Cl]₂ / [Cl]₁ (1.5) Donnan Ratio

La electroneutralidad se mantiene:
-Lado uno: cationes 9, aniones 9
-Lado dos: cationes 6, aniones 6

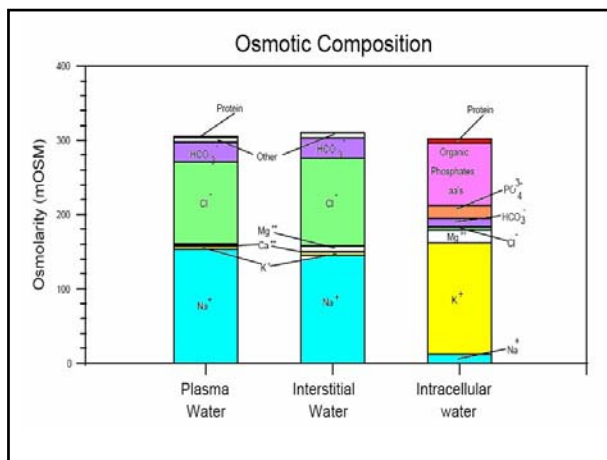
Los cationes difusibles se acumulan en el lado 1

La osmolaridad está en ligero desequilibrio:
- Partículas en uno 13+
- Partículas en dos 12

SOLUTO	g/MOL	Eq/MOL	OSMOL/MOL
Na ⁺	23	1	1
Cl ⁻	35,5	1	1
NaCl	58,5	2	2
Ca ²⁺	40	2	1
Cl ₂ Ca	111	4	3
Glucosa	180	0	1
Albúmina	70.000	18	1

Osmolaridad y tonicidad. Coeficiente de reflexión

Osmolaridad del plasma



Líquidos de Reposición

SOLUCIÓN:	Composición (mEq/L)						
Sol. Cristaloides	Na	Cl	K	Ca	Lactato	Tonicidad	mOsm/L
S. Glucosada 5%	0	0	0	0	0	Isotónico*	253
S. Salina 0.9%	154	154	0	0	0	Isotónico	308
Ringer Lactato	130	109	4	3	28	Isotónico	273
S. Salina 3%	513	513	0	0	0	Hipertónico	1026
S. Salina 7.5%	1283	1283	0	0	0	Hipertónico	2567
Reposición sales							
NaCl 20% (3.4M)	3400	3400	0	0	0	Hipertónica	~6800
KCl 1 M	0	1000	1000	0	0	Hipertónica	2000
KCl 3 M	0	3000	3000	0	0	Hipertónica	6000
Soluciones coloidales							
Albúmina 5%	145	145	0	0	0	Isotónico	~300
Hetastarch 6 %	154	154	0	0	0	Isotónico	310
Dextrano 40-10%	154	154	0	0	0	Isotónico	300
Dextrano 70-6%	154	154	0	0	0	Isotónico	300
Gelatinas	154	125	0	0	0	Isotónico	279
PLASMA, SANGRE Y OTROS DERIVADOS							

Balance hidrosalino:

Necesidades basales + Pérdidas Concurrentes + Déficit previo

Necesidade basales (por Kg y día):

Agua: 35 ml/Kg/día (niños hasta 100 ml/Kg/día)

Na: 2-4 mEq/Kg/día

K: 1-2 mEq/Kg/día

Ejemplo: Paciente de 70 Kg sin pérdidas concurrentes ni déficit previo:

Agua: 70 x 35 = 2500 ml/día P. ej. Glucosado 5% a 104 ml/hora

Na: 70 x 2 = 140 mEq/día: P. ej. 41 ml de NaCl al 20% (3.4 M) (8 ml/botella de 500)

K: 70 x 1 = 70 mEq/día: P. ej. 23 ml de KCl 3 M (4 ml/botella de 500)

Líquido	Concentraci3n en mEq/l		
	Na	K	Cl
Gastrico	20-80	5 a 20	100-150
Intestino delgado, páncreas, bilis, etc	100-150	5 a 15	90-130
Diarrea	10 a 90	10 a 80	40 a 100
Quemaduras	140	5	110
Sudor*	15 a 30	4 a 7	15 a 30

Summary of common body fluid disturbances

In the table, ↓ denotes a decrease, ↑ an increase, and ↔ no change.

Condition	Example	EC Fluid		IC Fluid	
		Osmolality	Volume	Osmolality	Volume
Hypotonic expansion	Excessive water intake, inappropriate ADH secretion (↑ ADH).	↓	↑	↓	↑
Hypotonic contraction	Salt wasting (Loss by kidneys)	↓	↓	↓	↑
Isotonic expansion	IV infusion, edema/ascites (congestive cardiac failure, hypoalbuminemia)	↔	↑	↔	↔
Isotonic contraction	Hemorrhage, burns, vomiting, diarrhoea	↔	↓	↔	↔
Hyperosmotic expansion	Drink concentrated saline	↑	↑	↑	↓
Hyperosmotic contraction	Severe sweating, diabetes insipidus (↑ ADH), ↑ insensible water loss	↑	↓	↑	↓

- Osmolality is always the same in IC and EC fluid
- Hyperosmolality (hypernatremia) of EC fluid decreases the volume of IC fluid (shrinkage).
- Hyposmolality (hyponatremia) of EC fluid decreases the volume of IC fluid (cell edema).

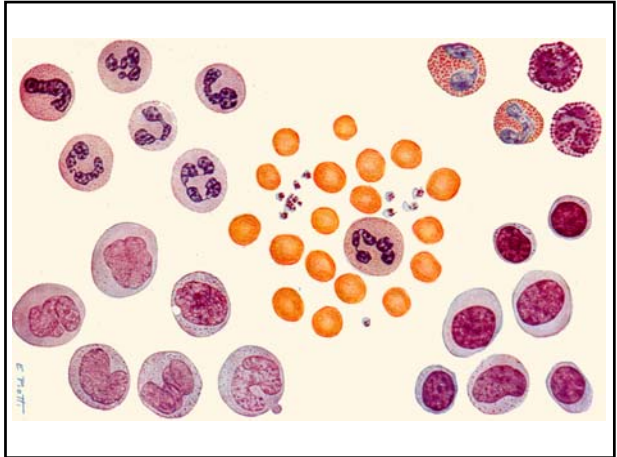
Balance de redistribuci3n de volúmenes

Condiciones iniciales: VOL_{IC} =25 L; VOL_{EC}=17 L; [Na]_{PL} = 140 mEq/L

Sobrecarga de 420 mEq (7 g) de ClNa. Como cambiarían [Na]_{PL}, VOL_{EC} y VOL_{EC}?

1. Calcular Na_{TOTAL} = 140 x (25 + 17) = 5880 mEq
2. Calcular Na_{EC} = 140 x 17 = 2380 mEq
3. Calcular nueva [Na]_{PL} = (5880 + 420)/(25+17) =150 (Hipernatremia)
4. Calcular nuevo VOL_{EC} = (2380 + 420)/150 = 18.7 L (Aumenta VOL_{EC})
5. Calcular el nuevo VOL_{IC} = (25+17) - 18.7 = 23.3 L (Deshidrataci3n IC)

Funciones generales de la sangre.
Composición y propiedades fisico-químicas. Proteínas plasmáticas.
VSG. Volemia.



PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

1.- REGULACIÓN DE LA PRESIÓN OSMÓTICA

-Albumina

2.-TRANSPORTE

-Específico: **Ceruloplasmina, Haptoglobina**, Ferritina, Hemopexina, Transcobalamina, Lipoproteínas, Hormonas tiroideas.

-Inespecífico: Albumina

3.- ENZIMAS PROTEOLÍTICAS

-Coagulación: **Fibrinógeno**

Fibrinolisis: **Plasminógeno**

-Complemento: **C3**

-Quininas

4.- INHIBIDORES DE PROTEASAS

-Alfa 1 antitripsina

-Alfa 2 macroglobulina

-Antitrombina

-Alfa 2 plasmin inhibidor

5.-FUNCIÓN DESCONOCIDA : Proteína

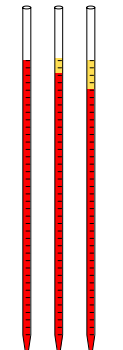
sérica amiloide, Proteína C reactiva

alfa 2 microglobulina, glicoproteína ácida,

Proteína de Bence-Jones, fetoproteína

GRUPO (g/l)	PROTEÍNA	FUNCIÓN
Prealbumina (0.3) 61 KD	Proteína ligadora de Retinol	Transporte de Vitamina A
	Transtiretina	Portadora de hormonas tiroideas
Albumina (40)	Albumina	Principal proteína plasmática; contribuye a reducir la acumulación de agua en los tejidos; transportadora de muchas sustancias
Alfa1- globulina (3)	Alfa1-Antitripsina	Inactiva la tripsina y otras enzimas proteolíticas, reduce la lesión propia de una inflamación
	Orosomucoide	Modulador de la respuesta inmune, unión de drogas ácidas tales como la lidocaina
	Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Transporte reverso del colesterol ("colesterol bueno")
Alfa2- globulina (5)	Alfa2-Macroglobulina	Unión a muchos enzimas, prevención de la lesión tisular
	Haptoglobina	Proteína de unión a la hemoglobina
	Ceruloplasmina	Proteína transportadora de cobre, implicada en el metabolismo normal del hierro
Beta- globulina (8)	Transferrina	Transporte de hierro y liberación del mismo a las células
	Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Liberación de colesterol a los tejidos
	Fracción 3 del Complemento	Ayuda a regular la respuesta inflamatoria a sustancias extrañas
	IgA	Inmunoglobulina relacionada con secreciones
	Fibrinógeno	Factor de coagulación (hallado sólo en plasma, no en suero)
Gamma- globulina (12)	IgG	Principal inmunoglobulina; inmunidad a largo plazo
	IgM	Inmunoglobulina de respuesta inicial
	Proteína C reactiva	Mediador de la respuesta inflamatoria

Velocidad de Sedimentación Globular

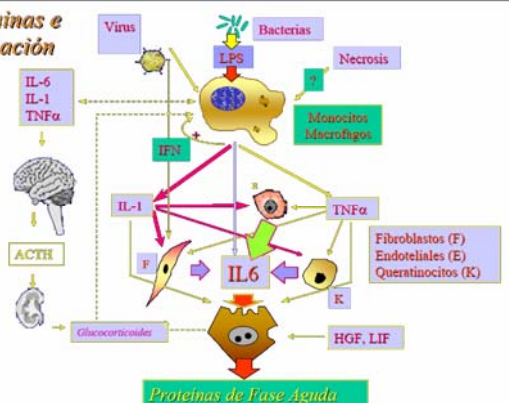


$$V_s = \frac{a \times b \times (\rho_1 - \rho_2) \times g}{\eta}$$

Factores plasmáticos que favorecen la formación de agregados:

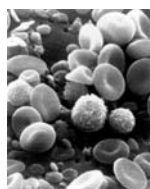
- Disminución del cociente albúmina globulina
- Aumento del fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina, lipoproteínas α y β , paraproteínas (Ig's anormales)
- Anemia

Citoquinas e Inflamación

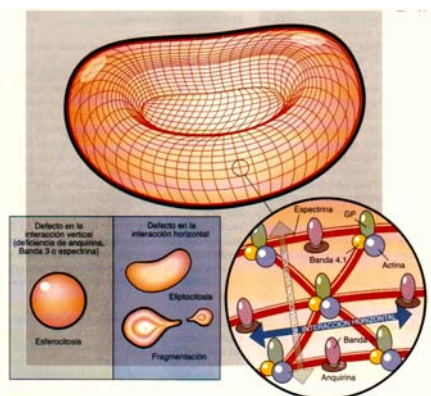


PROTEÍNAS DE FASE AGUDA:

- Proteína C reactiva
- Fibrinógeno
- Plasminógeno
- Alfa1-Antitripsina
- Alfa2-Macroglobulina
- Haptoglobina
- Glicoproteína ácida alfa1
- C3
- Ceruloplasmina
- Proteína Amiloide Sérica A (SAA)
- Antitrombina III

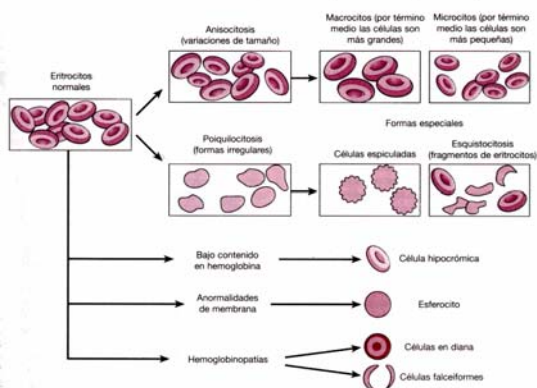


Fisiología del eritrocito:
Estructura y función. Valor hematocrito. Índices eritrocitarios. Anemias. Metabolismo del hematíe y enzimopatías. Mecanismos de degradación del eritrocito. Hemólisis y anemias hemolíticas.



Índices hematimétricos

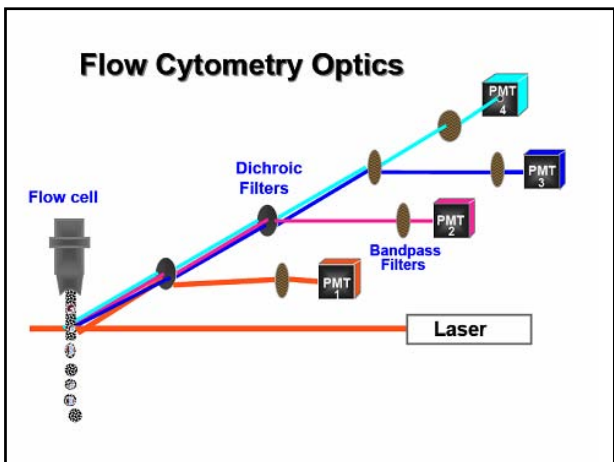
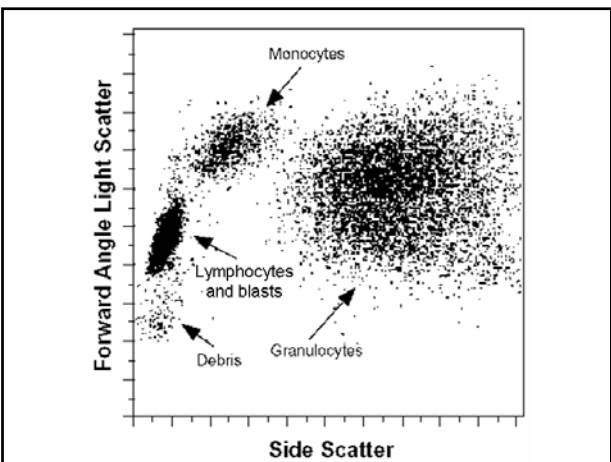
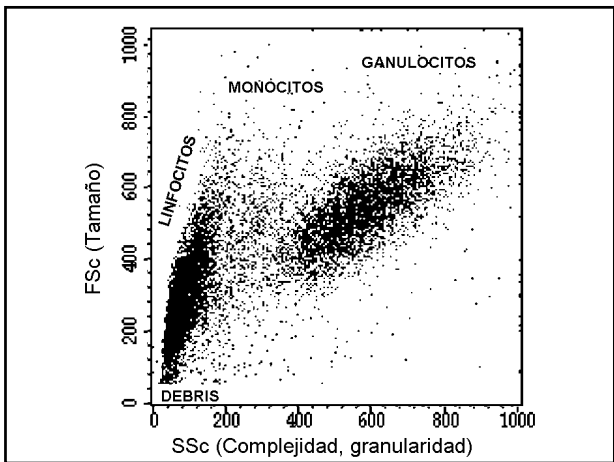
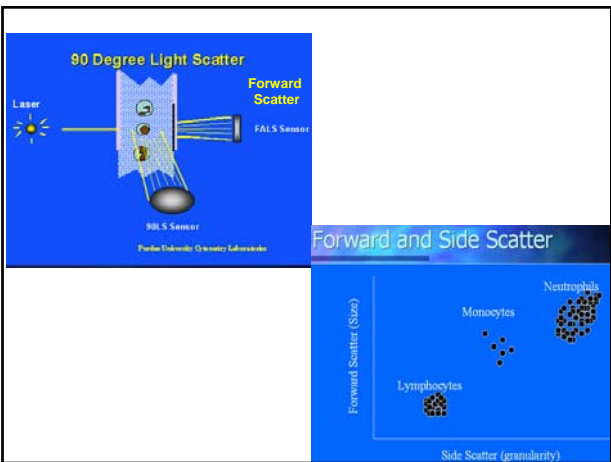
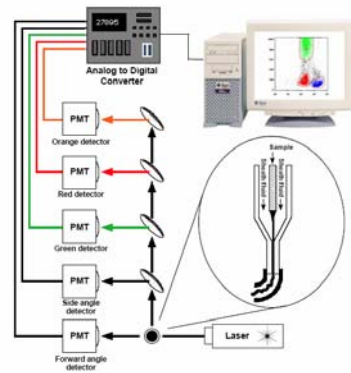
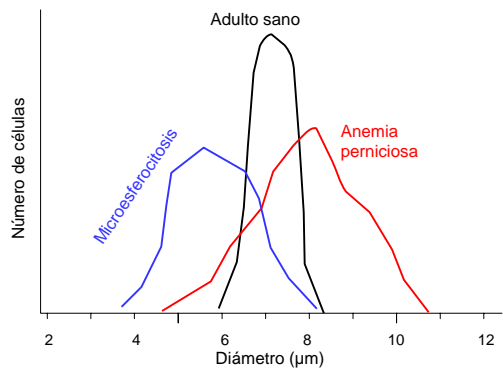
Parámetro	Unidades	Valor
Num Eritrocitos	por mm ³	4 - 6 * 10 ⁶
Hematocrito	%	40 - 50
Hemoglobina	g/dl	12 - 18
VCM	fl	80 - 95
HCM	pg/eritrocito	27 - 33
CHCM	g/dl	32 - 36
Num. Reticulocitos	%	0.5 - 2
Num. Leucocitos	por mm ³	4 - 10 * 10 ³
Linfocitos	%	20 - 50
Monocitos	%	2 - 10
Neutrófilos	%	30 - 70
Eosinófilos	%	1 - 5
Basófilos	%	0 - 2
Num. Plaquetas	%	130 - 400 * 10 ³
VPM	fl	7.5 - 10.5



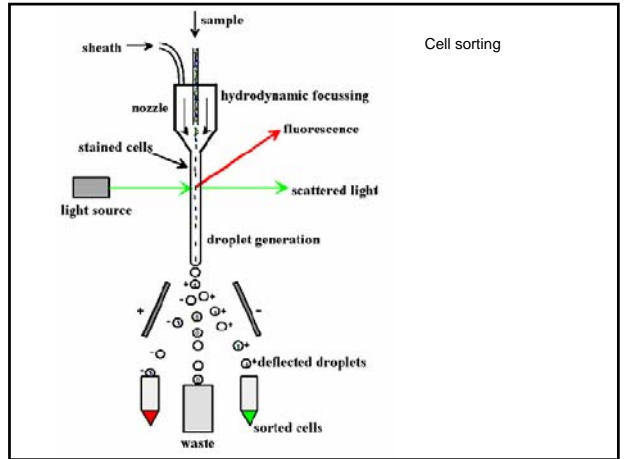
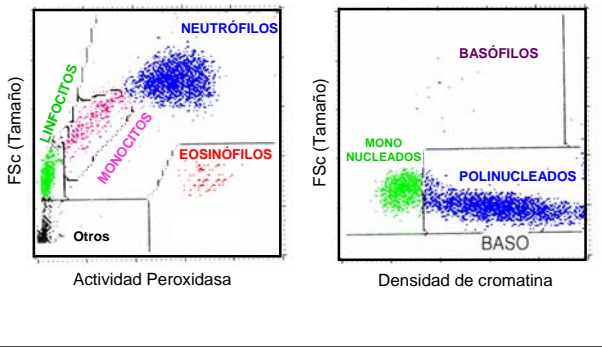
ANEMIA (Hb < 12 g%; Htc<40%)

- 1) ANEMIA MICROCÍTICA HIPOCRÓMICA.
VCM<80 fl; HCM<27 pg; CHCM<32 g%
Ej: Anemia ferropénica; anemia sideroblástica.
- 2) ANEMIA MACROCÍTICA HIPERCROMICA.
VCM>95 fl; HCM>33 pg; CHCM>36 g%
Ej: Anemia megaloblástica (déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico)
- 3) ANEMIA NORMOCÍTICA NORMOCROMICA.
VCM: 80-95; HCM: 27-33 pg
Ej: Hemorragias recientes, anemia hemolítica, anemia aplásica

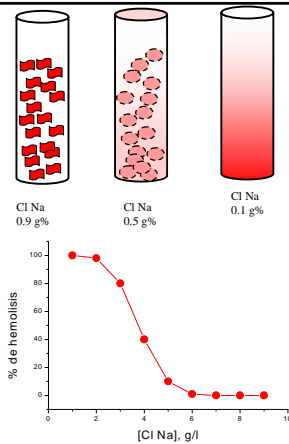
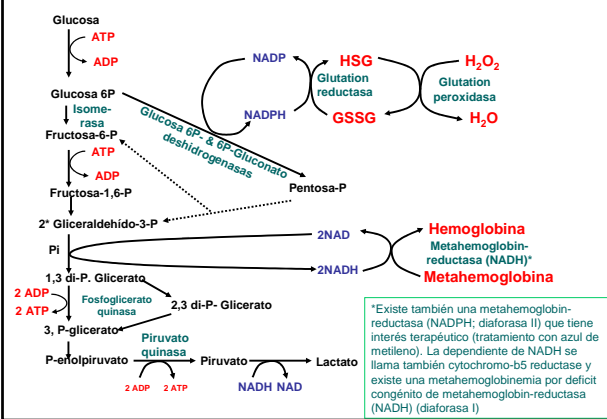
Distribución de frecuencias del diámetro de los eritrocitos (Curvas de Price-Jones)



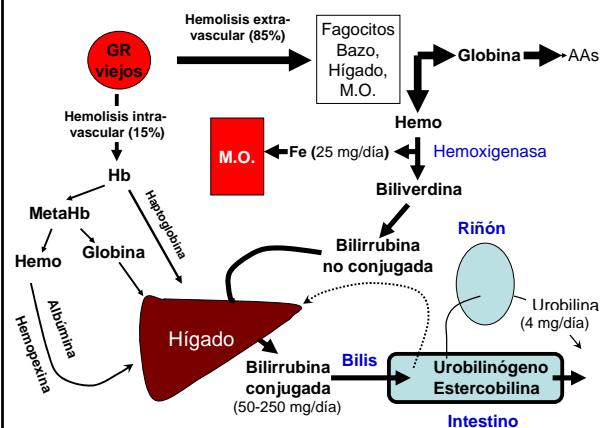
Fórmula leucocitaria por citometría de flujo




METABOLISMO DEL HEMATÍE



Eritrocateresis

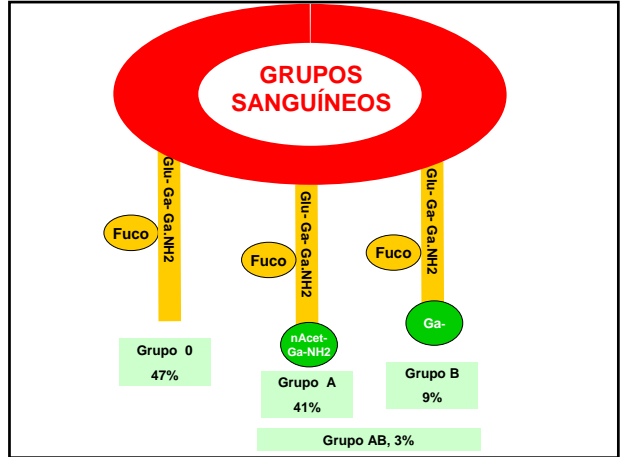


Propiedades antigénicas del hematíe. Grupos sanguíneos: sistema ABO y sistema Rh. Pruebas de determinación de grupo. Incompatibilidad sanguínea.



Karl Landsteiner
Premio Nobel 1930
"for his discovery of human blood groups"

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	Anti-B	Anti-A	None	Anti-A and Anti-B
Antigens present	A antigen	B antigen	A and B antigens	No antigens
Freq.	45%	43%	9%	3%



Herencia: genes alelos y codominantes ABO

Fenotipo	Genotipo
A	AA (homocigote) AO (heterocigote)
B	BB (homocigote) BO (heterocigote)
AB	AB (heterocigote)
O	OO (homocigote)

Anticuerpos: IgM. No pasan placenta, formados desde el nacimiento

Grupo	Aglutinógeno	Aglutinina
A	A	beta
B	B	alfa
AB	A, B	--
0	H	alfa, beta

Receptor	Donante	A	B	AB	0
A (beta)	--	+	+	+	+
B (alfa)	+	--	+	+	+
AB (-)	--	--	--	--	+
0 (alfa+beta)	+	+	+	+	--

A + αA **A + αB**

SUERO: α-A, α-B, α-AB

GRUPO: A, B, AB, 0

A POSITIVO **B NEGATIVO**

Factor Rh

Anticuerpos: Ig G. Atravesan la placenta. Necesitan un contacto previo con hematies Rh+

Herencia: Genes alelos. Dominantes D, E, C
Cromosoma 1 Recesivos d, e, c.

Fenotipo	Genotipo
Rh+	DD (homocigote) * Dd (heterocigote)
Rh-	dd (homocigote)

(*) Sólo el DD tendrá siempre hijos Rh+

PRUEBA DE COOMBS

(directa e indirecta)

Busca anticuerpos que actúan contra los glóbulos rojos (GGRR).

Directa: GGRR donante + α IgG humana

Indirecta: Suero del donante + GGRR ... + α IgG humana

FINALIDAD:
 Detectar [auto]anticuerpos en la superficie de GGRR (directa) o en el plasma (indirecta).

Es **positiva** en:

- Anemia hemolítica autoinmunes,
- Anemias inducidas por medicamentos
- Reacciones post-transfusionales (sangre incompatible)
- Eritroblastosis fetal.

Incompatibilidad Rh materno-fetal

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (EHRN)

Primer embarazo: sensibilización

Segundo: EHRN. Eritroblastosis fetal. Kernictericus

Diagnóstico: Test de Coombs

Profilaxis: Suero anti-D inmediatamente después del 1º nacimiento (o abortos)

Medicina Transfusional

1. SANGRE TOTAL. 1 U = 450 ml (+65 anticoagulante). Donante único altruista. 3-6 semanas a 4 °C. Neonatos, hemorragias graves. Preferibles componentes específicos.
2. CONCENTRADO DE HEMATÍES. (sedimentados de "1"). 250-300 ml. Htc 80%. 3-6 semanas a 4 °C. Para mejorar transporte de O2. Preparación para cirugía (postoperatorio). Htc<25%; Hb< 8 g%.
3. PLASMA FRESCO CONGELADO. 1 U = 200-250 ml. 1 año a -20 °C. Descongelar a 30-37°C. Todos los factores de coagulación (incluyendo V y VIII). Tto. Alts. de coagulación si no se dispone del factor específico. Deficiencias globales (hepatopatías, DIC, déficit de vit. K). También para evitar trombosis por depleción de inhibidores de la coagulación.
4. CRIOPRECIPITADOS. Obtenidos por recongelación lenta (1-6 °C) de "3". Precipitado blanquino rico en VIIIc, Von Willebrand, XIII y fibronectina. Puede conservarse 1 año a -20 oC. Hemofilia A, Enf. Von Willebrand, hipofibrinogenia.
5. CONCENTRADO DE PLAQUETAS. Mezcla de varios donantes (50-70 ml con $5-6 \times 10^{10}$ plaquetas) o aféresis de 1 donante (200-400 ml; 3×10^{11}). Trombopenia con hemorragia. Conservación: 3-5 días a 22 °C.
6. CONCENTRADOS DE GRANULOCITOS. Aféresis. 10^{10} células. Utilizar enseguida. Neutropenias. Alternativa [preferible]: movilización con G-CSF o GM-CSF.
7. CONCENTRADO DE LINFOCITOS. Similar a "6". Recstitución de elementos inmunes tras el trasplante de M.O.

PRUEBAS DE COAGULACIÓN

PRUEBAS GENERALES
 Dosificación de Fibrinógeno: . 0.3 g/l
 Recuento de Plaquetas: 300.000 mm3

TIEMPO DE COAGULACIÓN
 Tiempo que tarda una muestra de sangre en coagular en un tubo a 37°C: 10 min.

TIEMPO DE HEMORRAGIA
 Tiempo que tarda en coagular la sangre del lóbulo auditivo tras lesión con lanceta: 3-5 min.

TIEMPO DE PROTROMBINA
 PPP + Tromboplastina Tisular + Ca2+
 Formación redes de Fibrina: 12 seg.
 Explora vía extrínseca y final común Factores Vit. K dependientes.

TIEMPO DE CEFALINA
 PPP + Ca2+ + Cefalina
 Redes de Fibrina: 30 seg.
 Explora Vía Intrínseca y final común, además de los factores antihemofílicos.

Hematopoyesis. Eritropoyesis.

Regulación de la eritropoyesis.

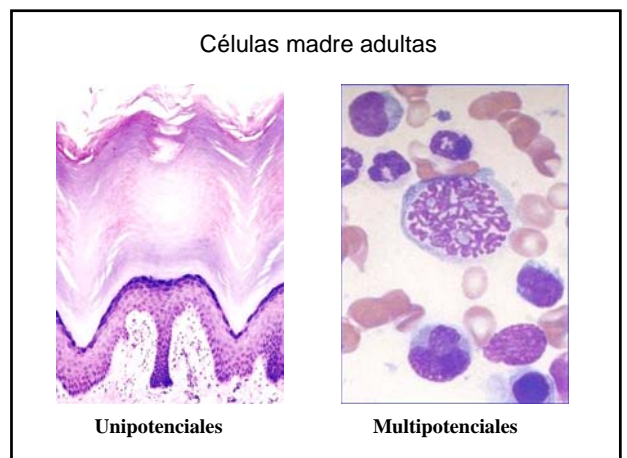
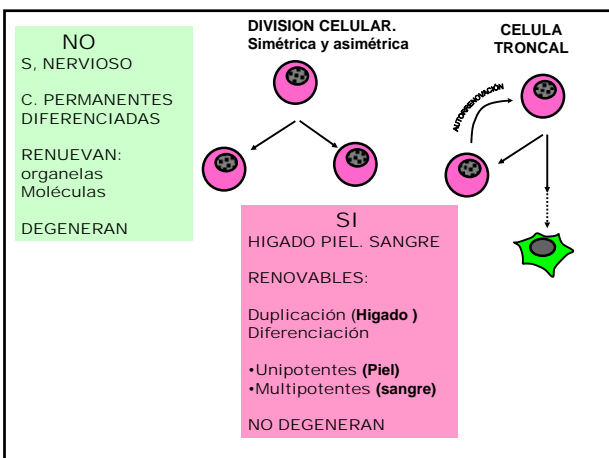
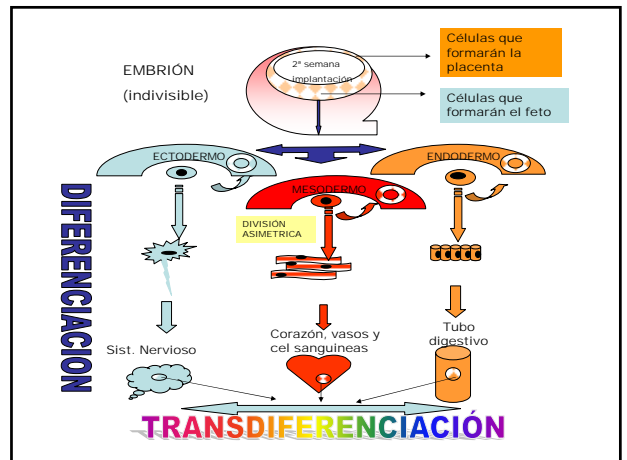
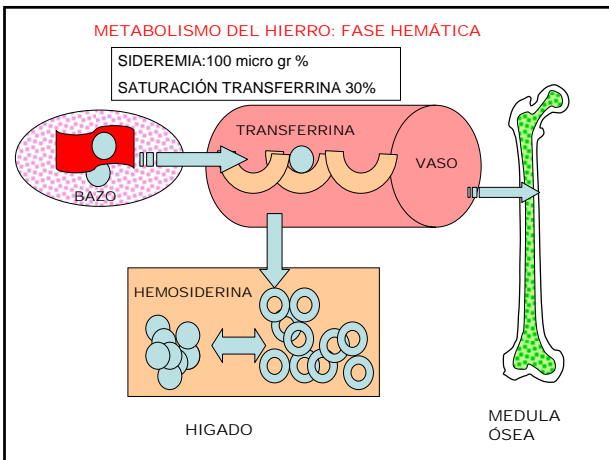
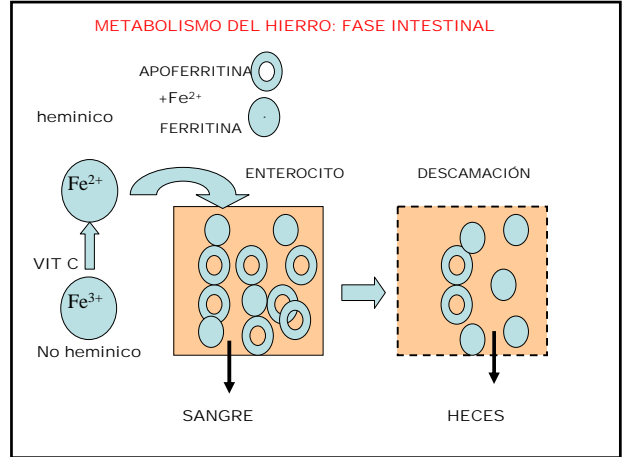
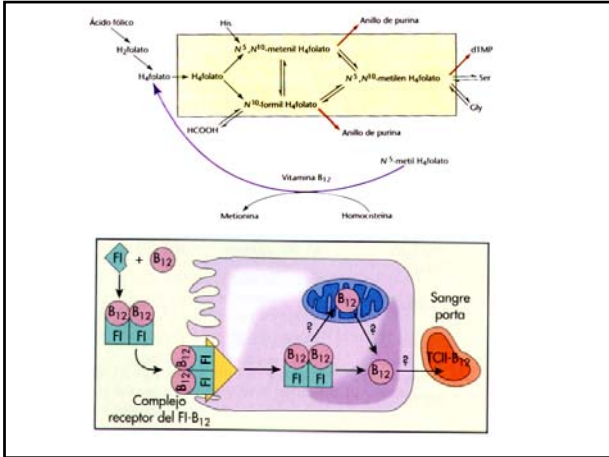
Factores de maduración del eritrocito. Metabolismo del hierro.

FACTORES DE MADURACIÓN

PARA LA SÍNTESIS DEL HEM: • HIERRO • VITAMINA B6	PARA LA SÍNTESIS DE GLOBINA: • AMINOÁCIDOS
PARA LA SÍNTESIS DEL DNA • A FÓLICO • VITAMINA B12	

El hierro es el factor mas limitado porque el balance dietético está muy ajustado. Cuando se produce un desbalance: **Anemia Ferropénica.**

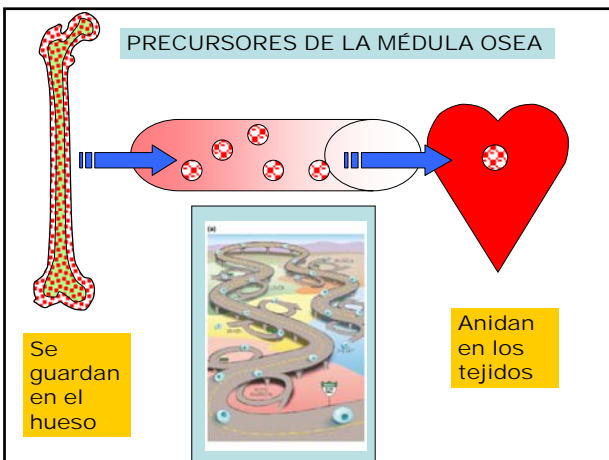
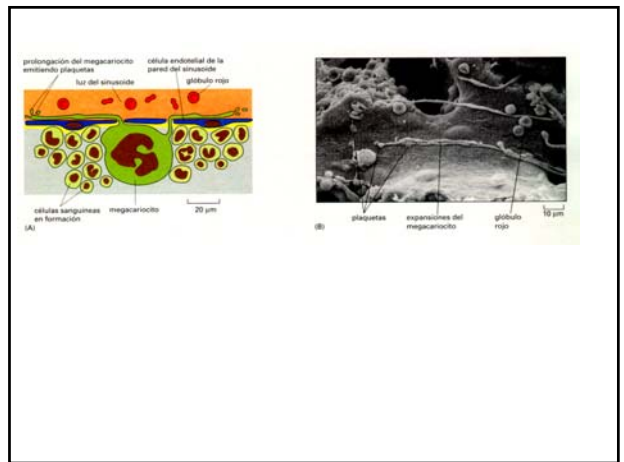
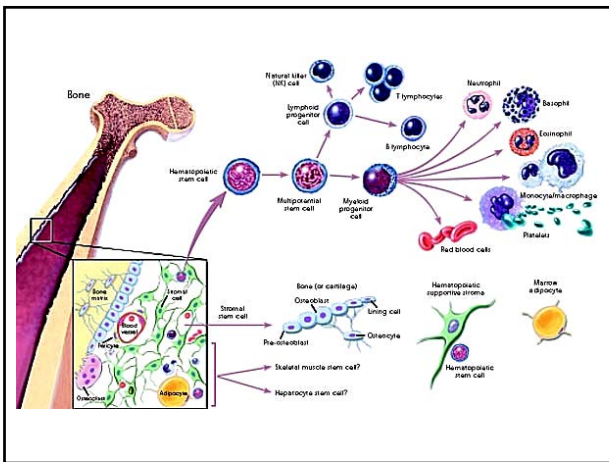
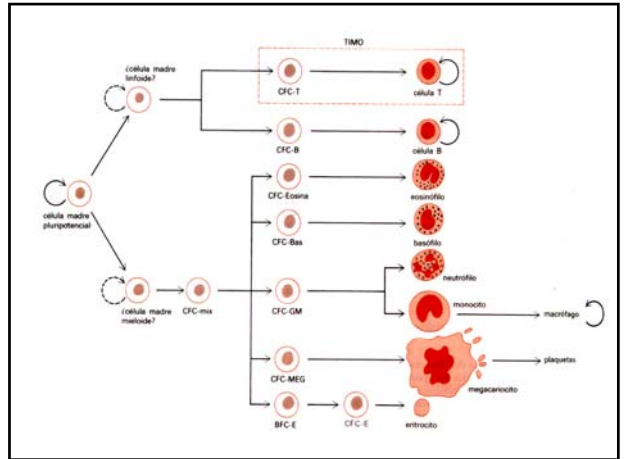
La Vitamina B 12 se almacena en el hígado. Solo disminuye cuando hay trastornos en la absorción intestinal por falta de Factor Intrínseco:
Anemia Perniciosa



CULTIVO DE QUERATINOCITOS EN MATRIZ DE PLASMA

21 DIAS 1 AÑO

J.L.JORCANO, A. MEANA Y COLS. TRANSPLANTATION, 2004



E. Donnall Thomas, M.D. PREMIO NOBEL 1990 (+ Joseph E. Murray)

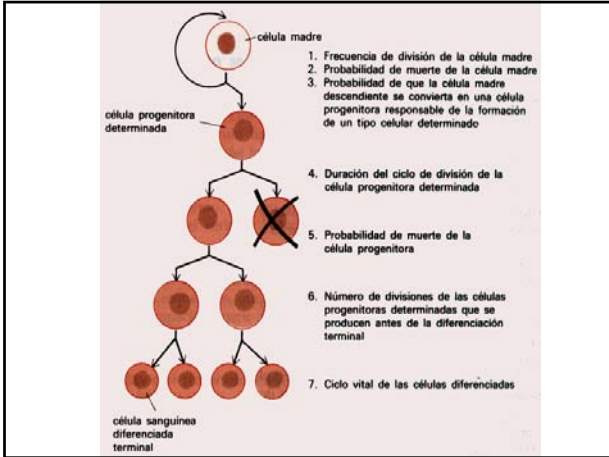
la irradiación con rayos X detiene la producción de células sanguíneas; si el ratón moría si no recibiera ningún tratamiento posterior

inyección de células de médula ósea roja procedentes de un donante sano

el ratón sobrevive; 2 semanas después de la inoculación, en la circulación se pueden detectar numerosas células sanguíneas sanas

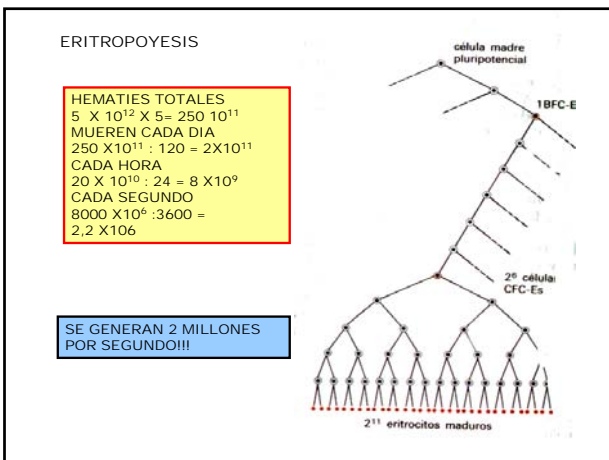
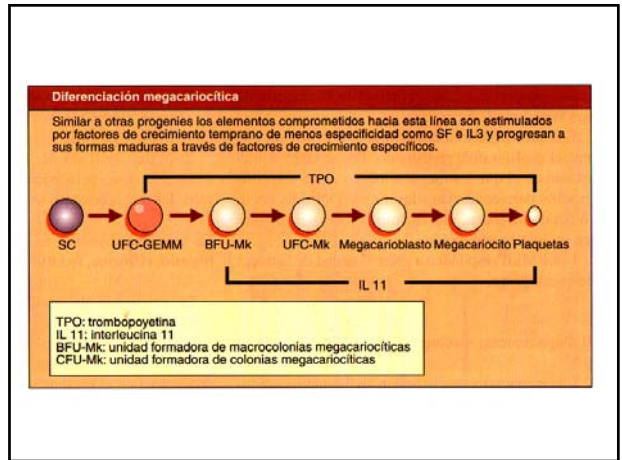
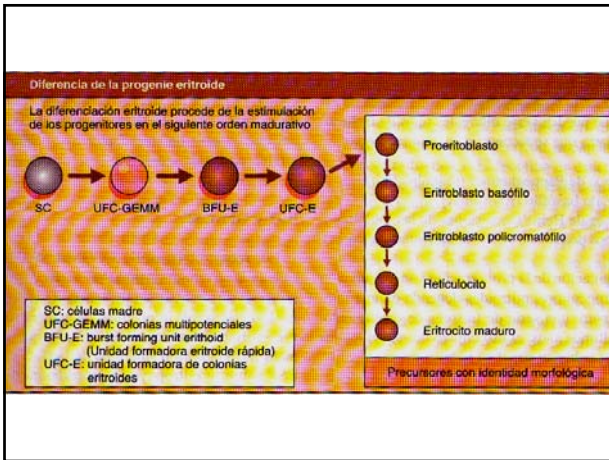
el examen del bazo revela la presencia de células en su superficie

cada núcleo del bazo contiene un tipo de células hematopoyéticas, descendiente de una de las células de la médula ósea roja



FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS

	Síntesis	Diana	Especif	Receptor
EPO	Riñón	CFC-E	+	Citoquina
IL3	Macrófago	Todas	--	Tiroxin-Q
GM CSF	Fibroblasto	CFC-GM	+	Citoquina
G CSF	Endotelio	CFC G	+	Citoquina
M CSF	T Linfocito	CFC M	+	Citoquina
SCF	Estroma	SC	+(todas)	Tiroxin Q



Hemostasia y coagulación. Fisiología de las plaquetas. Coagulación. Factores y vás de la coagulación. Regulación. Pruebas clínicas. Fibrinolisis.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

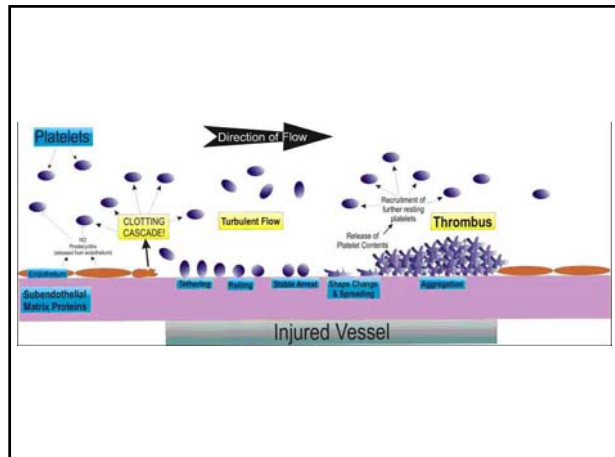
Hemostasia Primaria: Vascular-plaquetaria.

INTRODUCCIÓN

- La defensa contra la hemorragia incluye una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que se sitúan en cuatro grandes compartimentos.

HEMOSTASIA

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

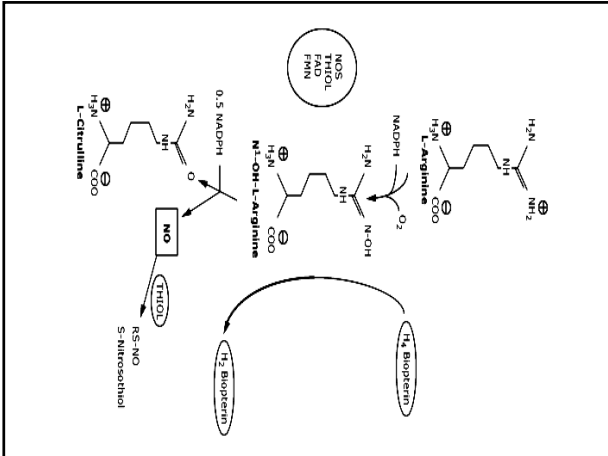
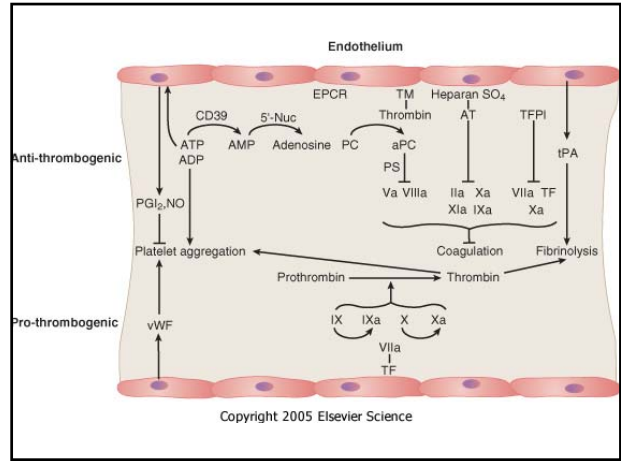


1. PARED VASCULAR

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

1. PARED VASCULAR ENDOTELIO

- Separación física de la sangre de tejidos subendoteliales.
- Síntesis y liberación de PGI₂ y NO.
- Receptores de superficie para inhibir la coagulación (glicosaminoglicanos, trombosmodulina, EPCR).
- Síntesis y liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA).



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.

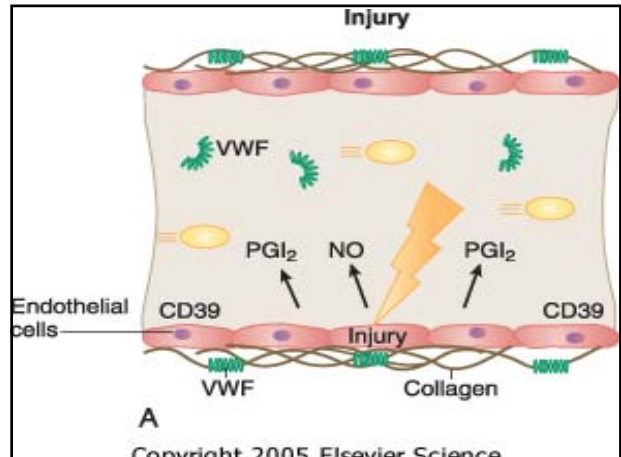
VWF mRNA

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

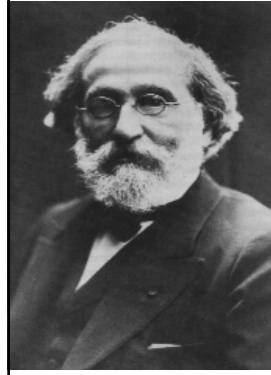
Functional domains

AA	272	449	728	911	1114	1744	2050	
Factor VIII			GP1b		Heparin (Collagen)		Collagen	GP IIb/IIIa

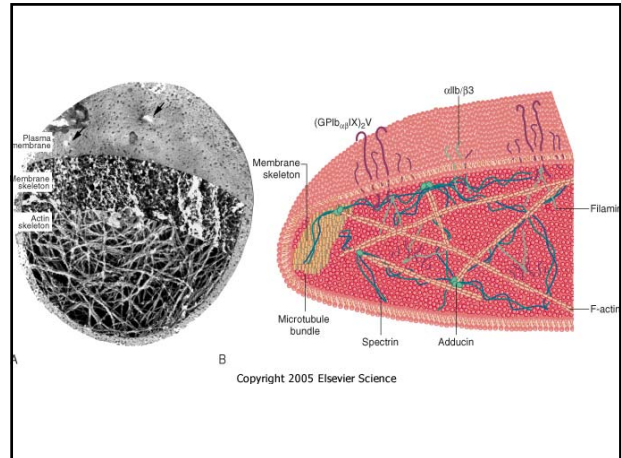
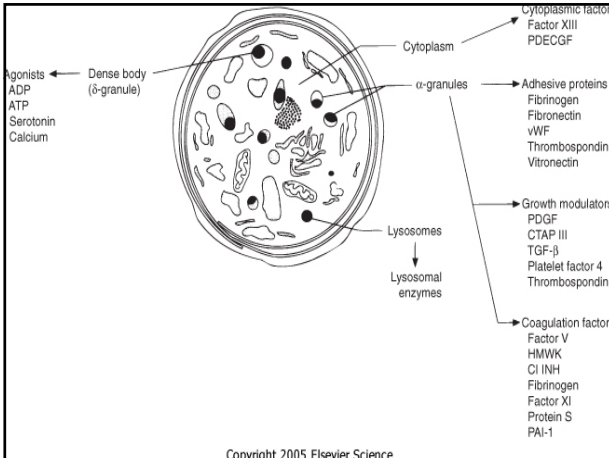


HEMOSTASIA

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

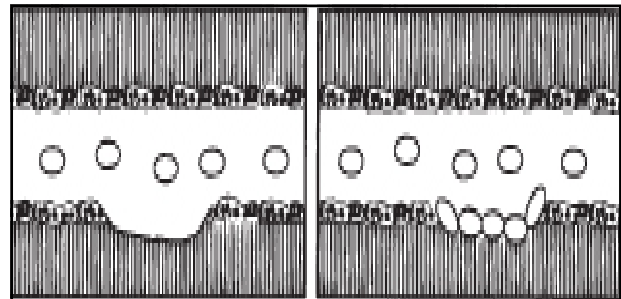


G. Hayem, 1878.

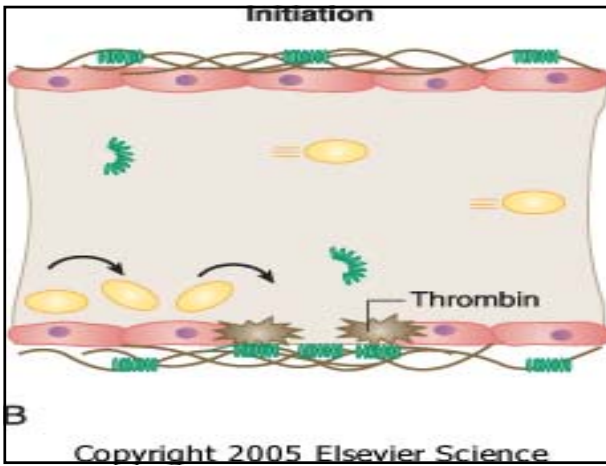


2. PLAQUETAS. GLICOPROTEINAS DE MEMBRANA

- 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.

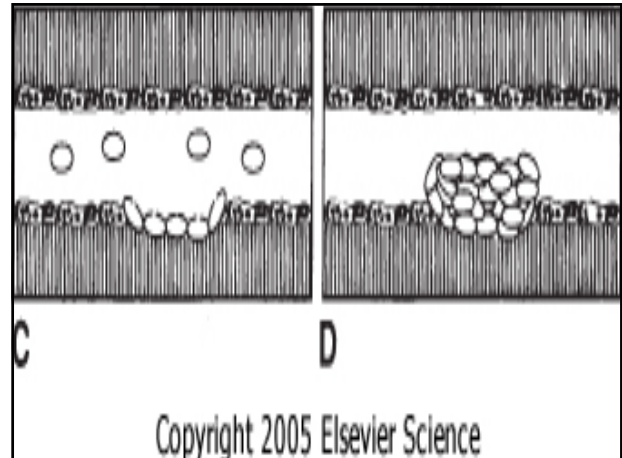
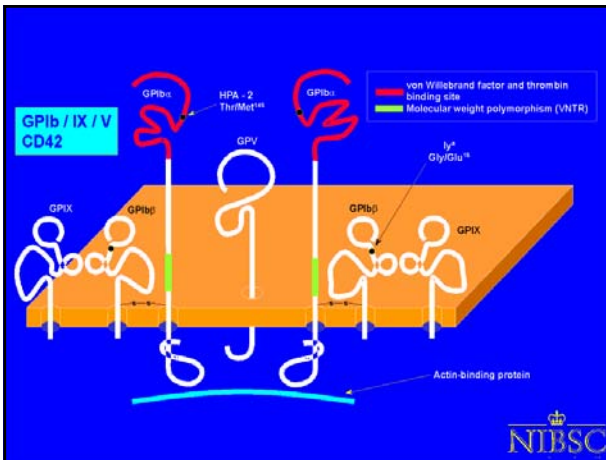


Copyright 2005 Elsevier Science



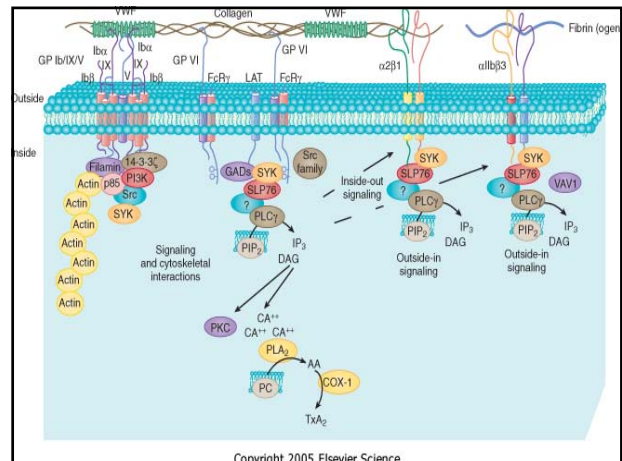
2. PLAQUETAS. ADHESIÓN

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



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

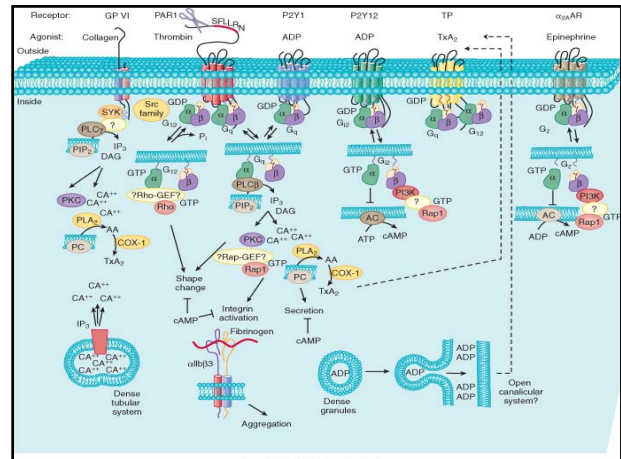
- El IP3 favorece la movilización de Ca^{++} intraplaquetario, activándose la proteína-quinasa dependiente de Ca^{++} -calmodulina.
- Esta proteína-quinasa fosforila a la cadena ligera de miosina, que se combina con actina, produce contracción plaquetaria.

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

- Tanto IP3 como TxA2 son ionóforos que movilizan el Ca^{++} del sistema tubular denso.
- El Ca^{++} se encuentra a baja concentración en el citoplasma mientras la plaqueta permanece en reposo, cuando la señal de activación se transmite al sistema tubular denso da lugar a una liberación del Ca^{++} .

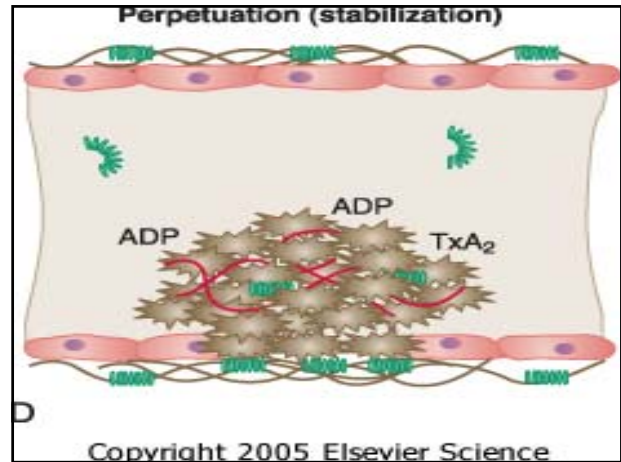
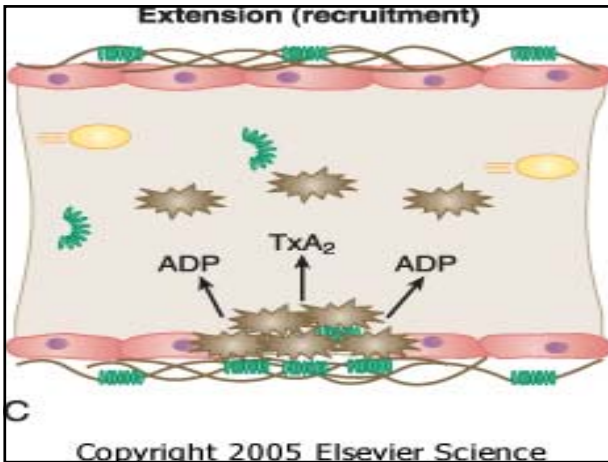
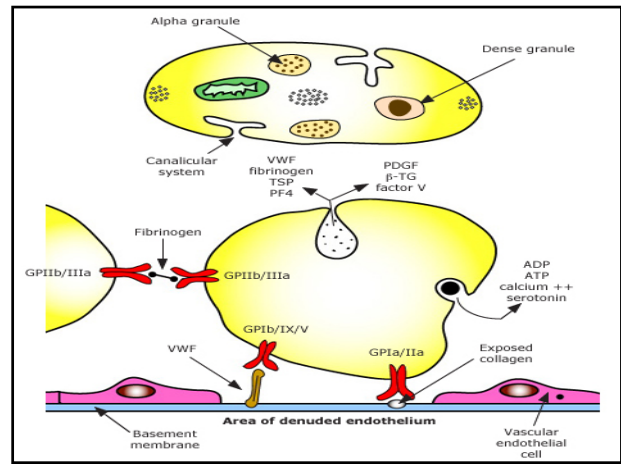
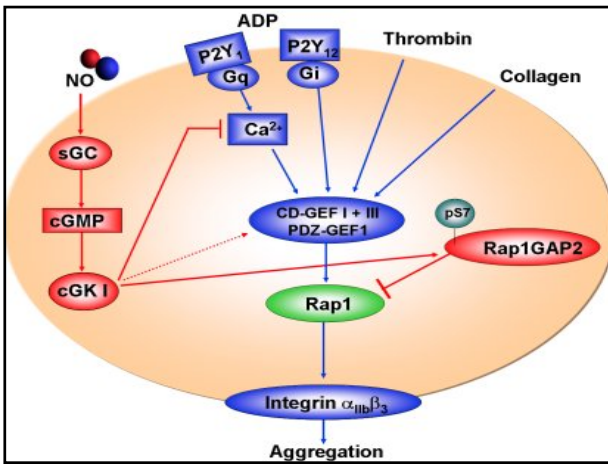


2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- **AMPC.**
- La activación de la adenilato ciclasa da lugar a altos niveles de AMPC y a una reducción del Ca^{++} intracelular.

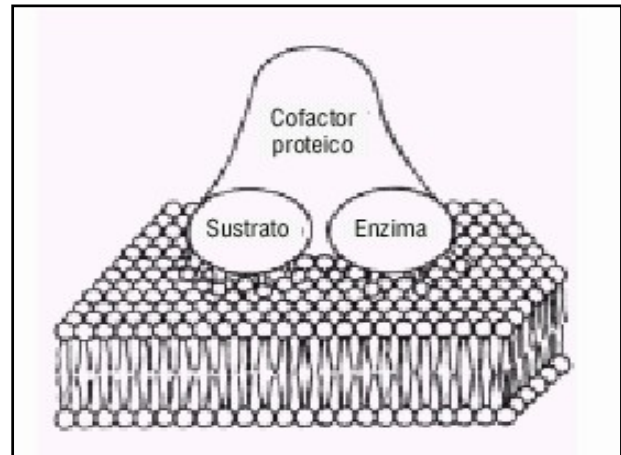
2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- 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

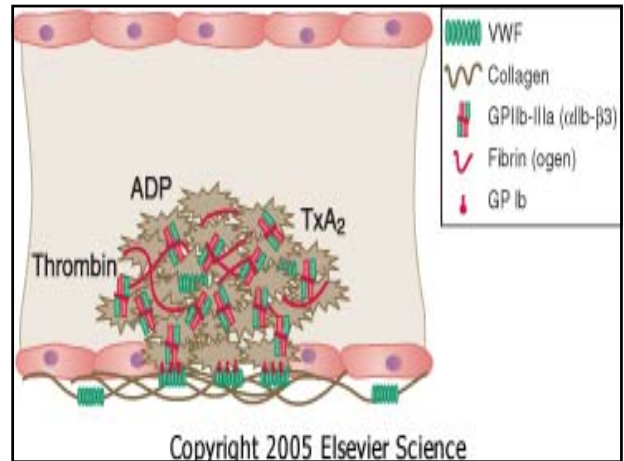
- Distribución asimétrica de los fosfolípidos de membrana plaquetaria.
- En reposo, los fosfolípidos aniónicos o procoagulantes están en la cara interna de la membrana.
- Deben expresarse en el exterior para aumentar la velocidad de las reacciones de activación de la coagulación (F X y protrombina).



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

>

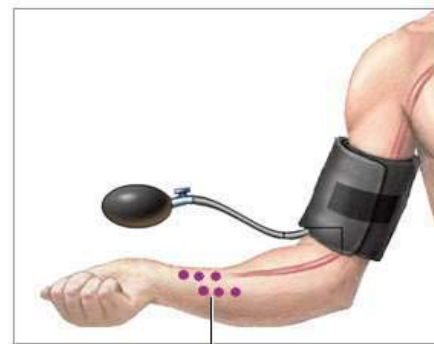
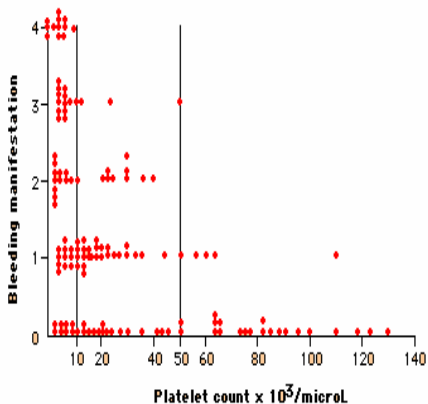
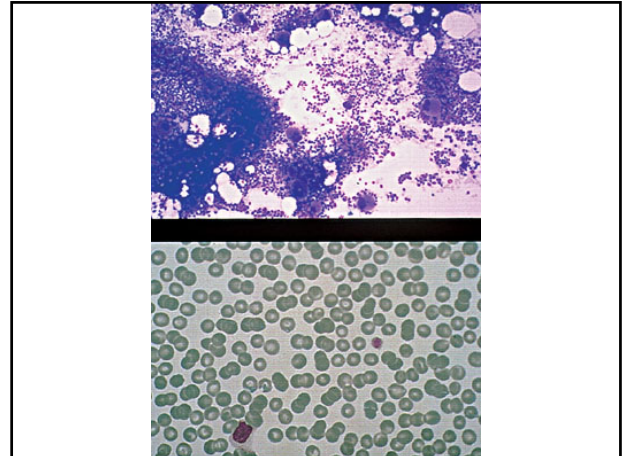
150.000-450.000/ul

50.000/ul, no manifestaciones hemorrágicas

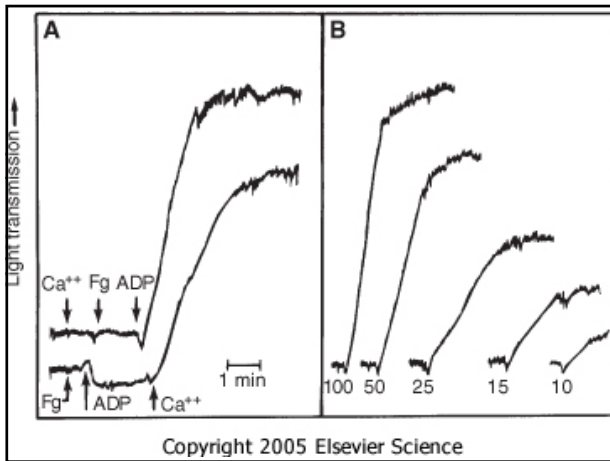
Manual

Automático

Pseudotrombocitopenia



Two incisions are made and the time for clotting to occur is recorded



FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Hemostasia Secundaria Eje Coagulación/Fibrinólisis

HEMOSTASIA

- 1. Pared vascular
- 2. Plaquetas
- 3. Coagulación
- 4. Fibrinólisis

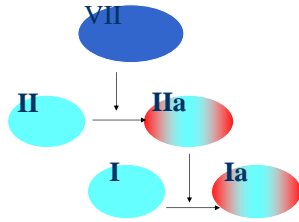


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA

- 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)

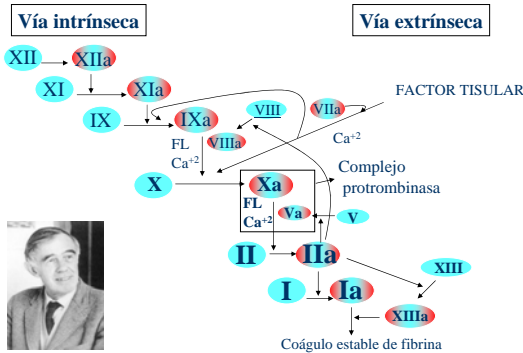


Coágulo estable de fibrina

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)

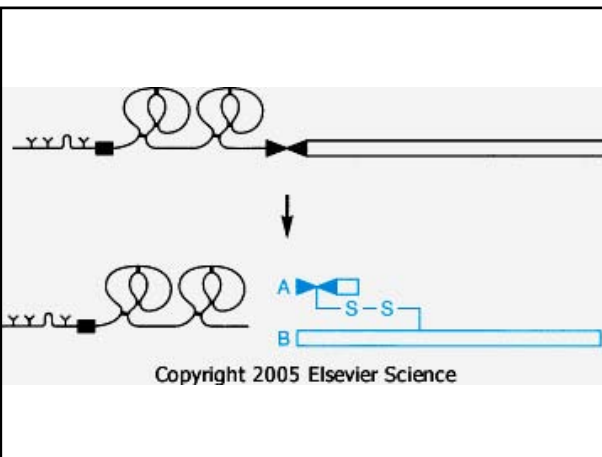


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA PROENZIMAS

- 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.

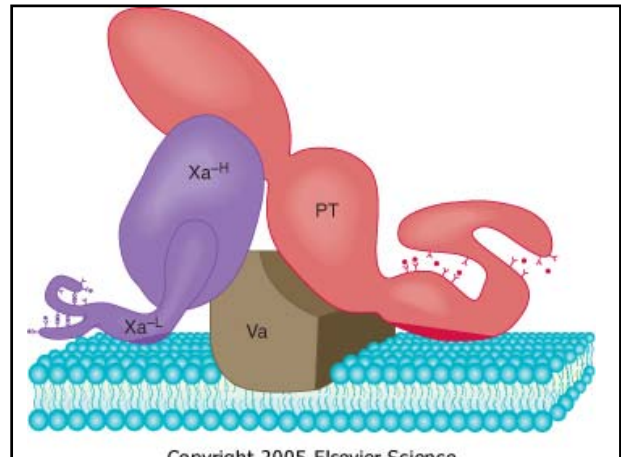
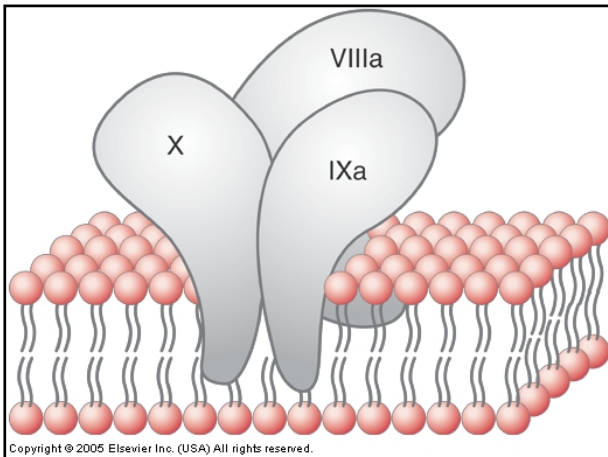
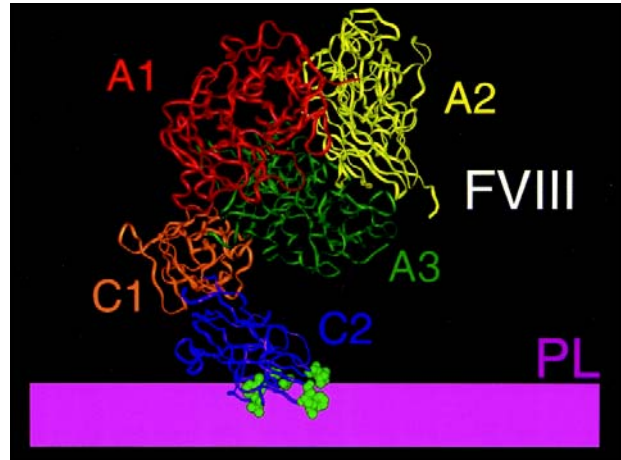
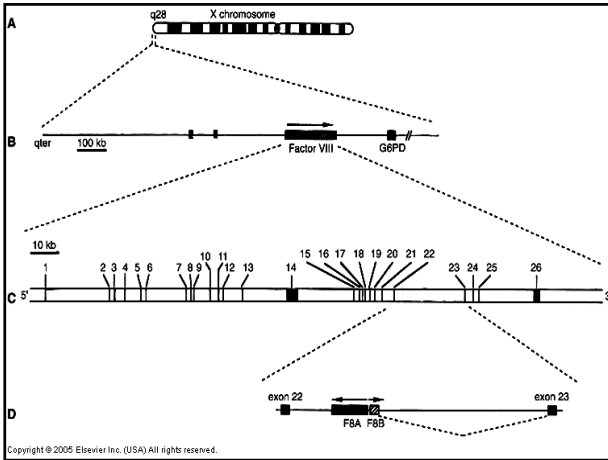
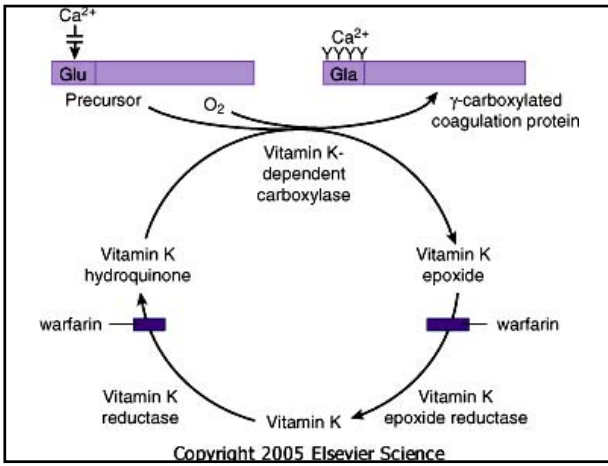
3. COAGULACION PLASMATICA FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES

- 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.



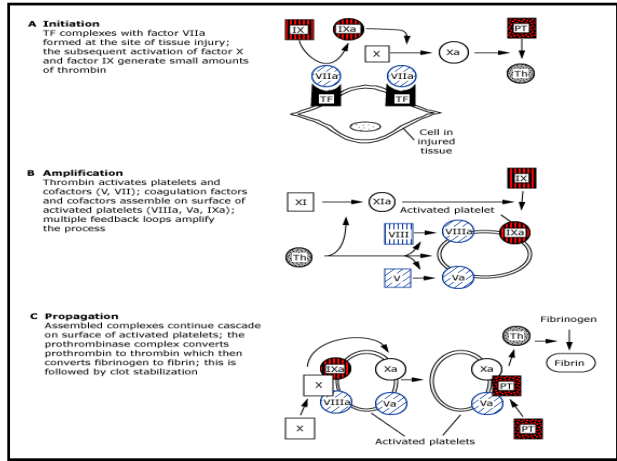
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA COFACTORES V y VIII

- 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.



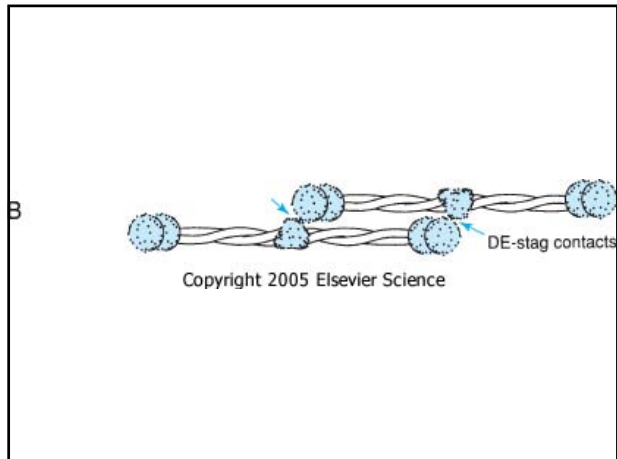
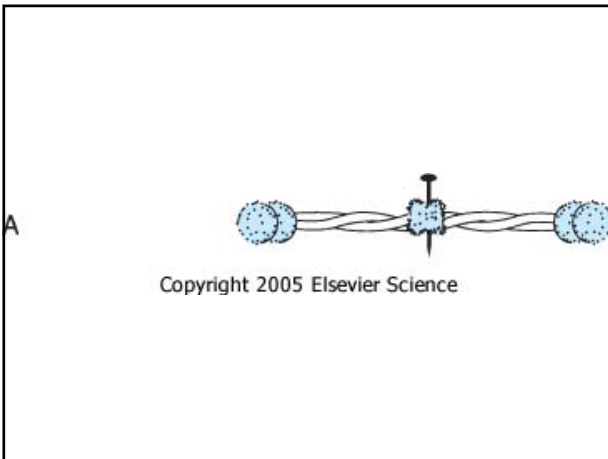
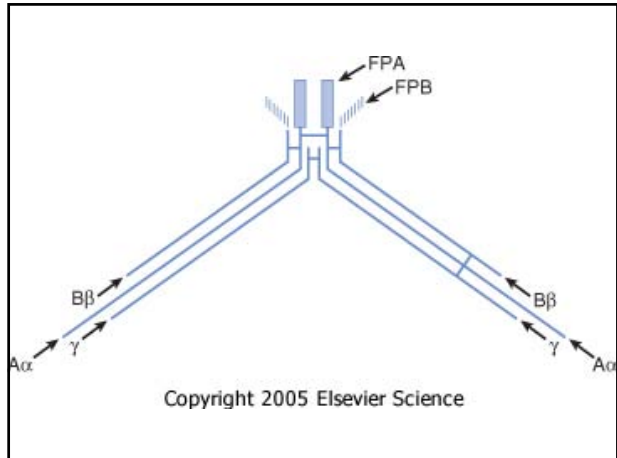
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA OTROS FACTORES

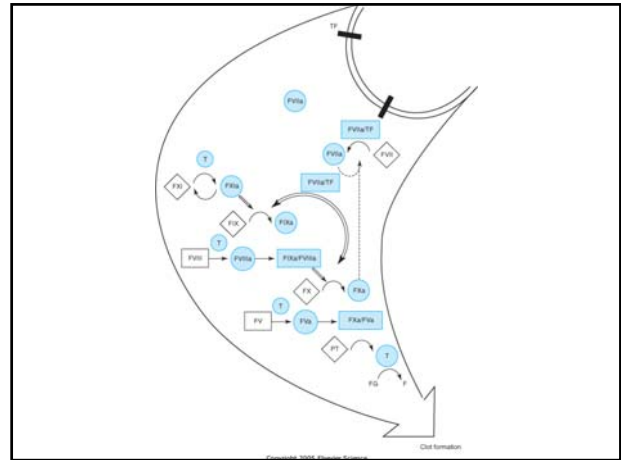
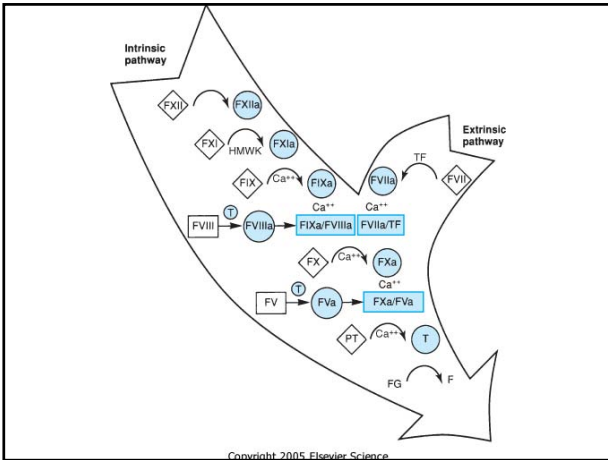
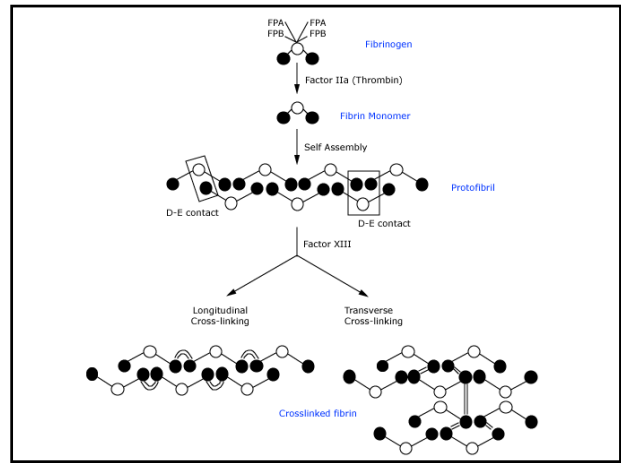
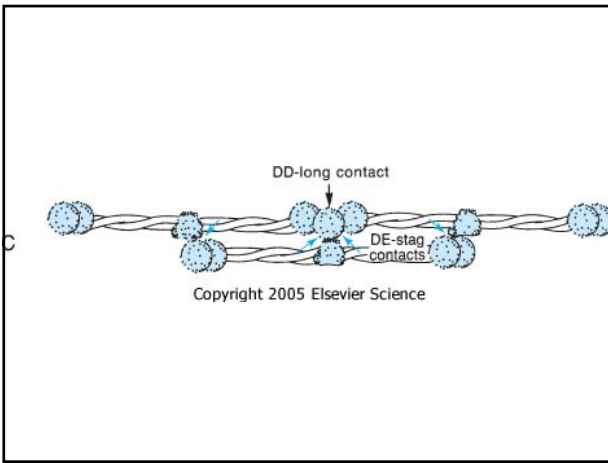
- Existen otros factores de la coagulación cuyo papel "in vivo" está en discusión en la actualidad, XII, kininogeno, y Precalcreina.
- Factor XI, interviene en los primeros pasos de la coagulación, es una proenzima no vitamina K dependiente.



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.



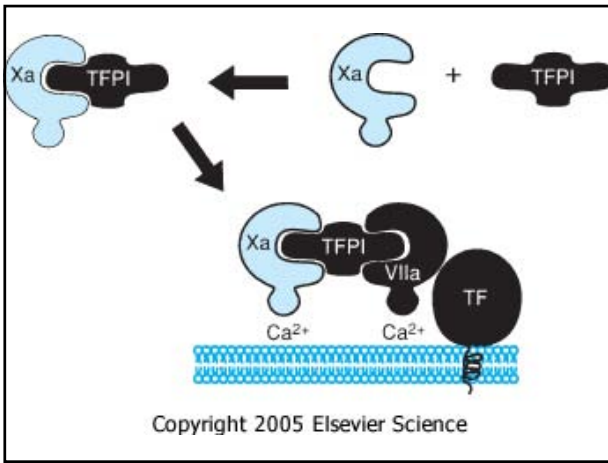


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA. INHIBIDORES

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

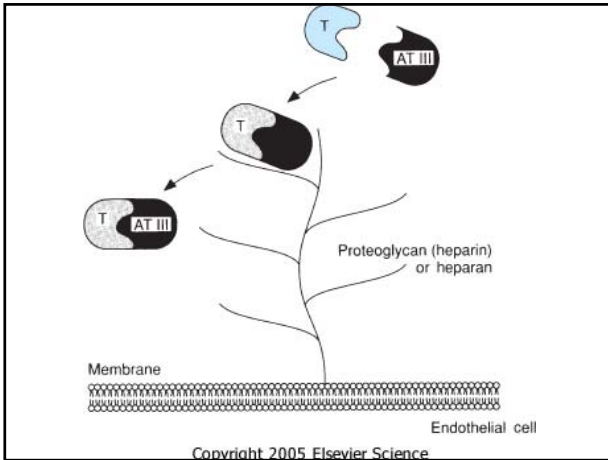
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: TFPI

- 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.



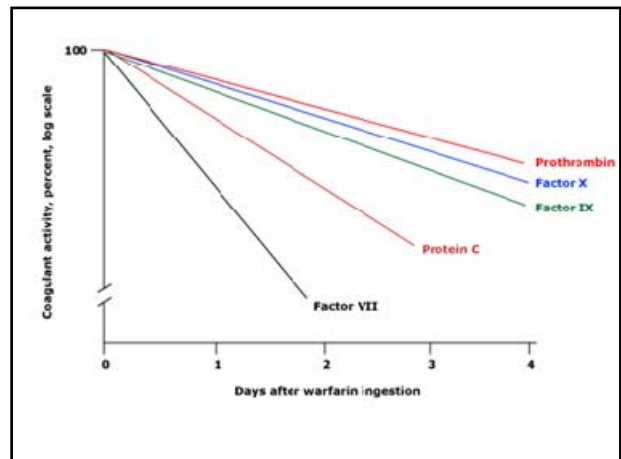
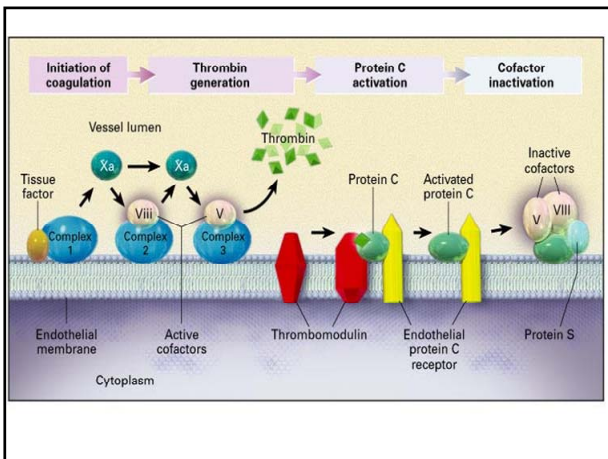
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: AT III

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

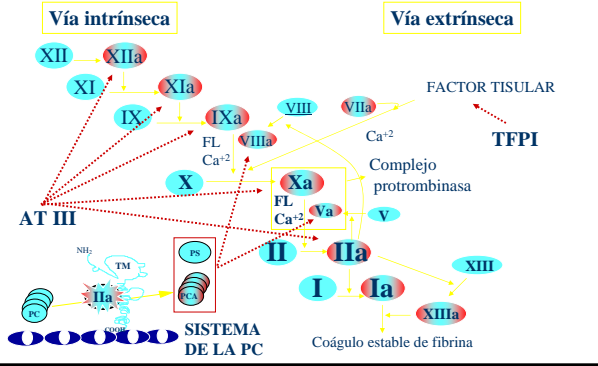


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: COMPLEJO PC

- El proceso de inactivación del factor V es enzimático.
- Unida a la superficie endotelial, se encuentra trombosmodulina, a la que se une una serín-proteasa llamada proteína C.
- La trombosmodulina 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



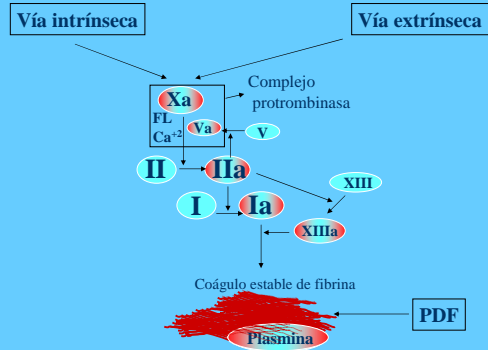
HEMOSTASIA

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

4. FIBRINOLISIS

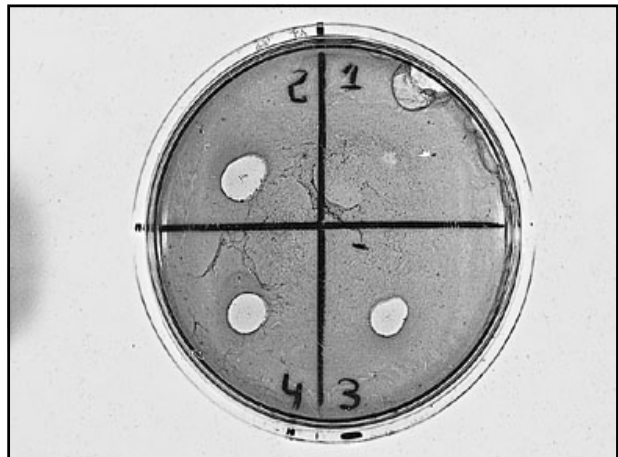
- La fibrinolisis, constituye un sistema fisiológico fundamental, implicado en el mantenimiento de la integridad del aparato circulatorio.
- A nivel intravascular se activa en respuesta al depósito de fibrina "in vivo" y tiene como finalidad la eliminación de la fibrina.

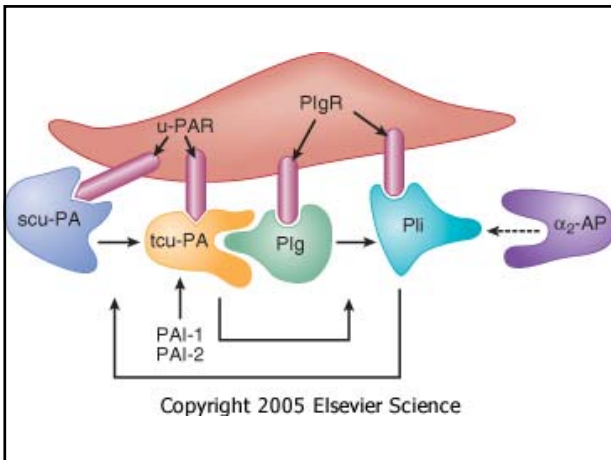
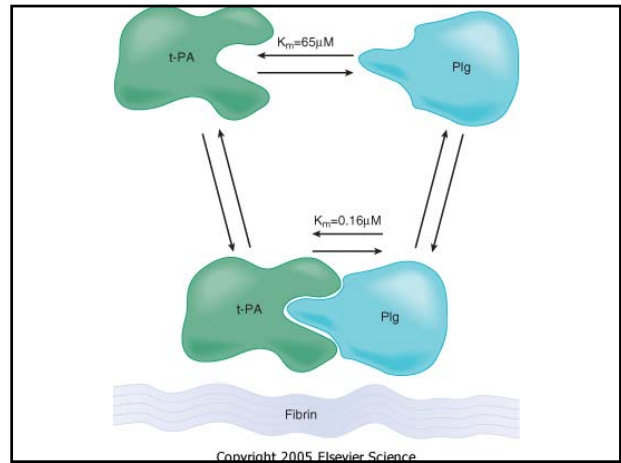
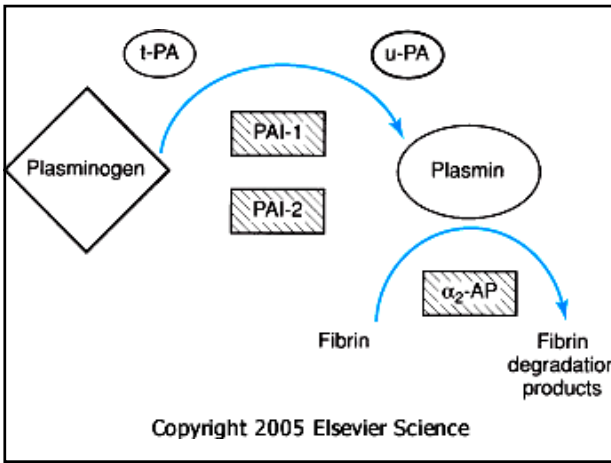
FIBRINOLISIS



4. FIBRINOLISIS. ACTIVACIÓN

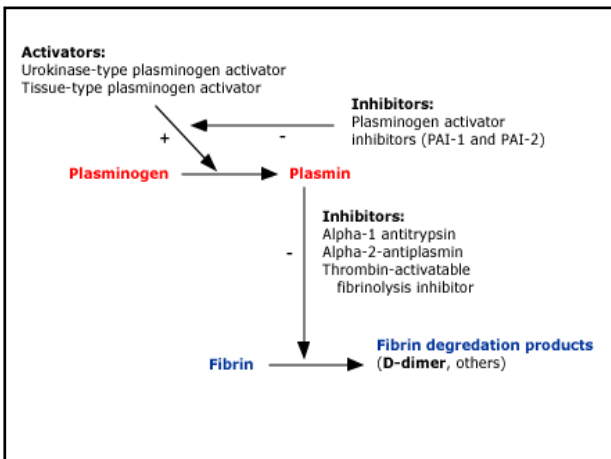
- Cuando se forma la malla de fibrina, activadores del plasminógeno, atacan a plasminógeno, se produce una enzima de doble cadena, la plasmina.
- Va a degradar a la fibrina y a proteínas plasmáticas, produciendo múltiples productos de degradación o PDF.





4. FIBRINOLISIS. INHIBIDORES

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



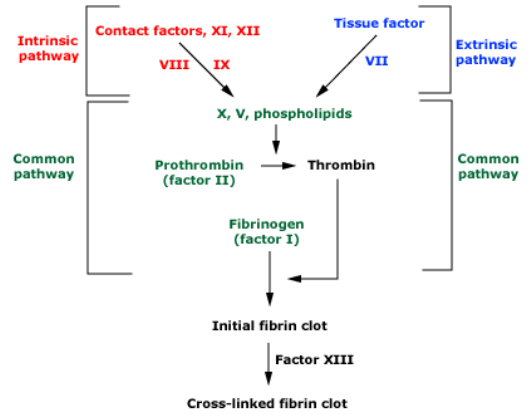
4. FIBRINOLISIS. PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINA

- 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

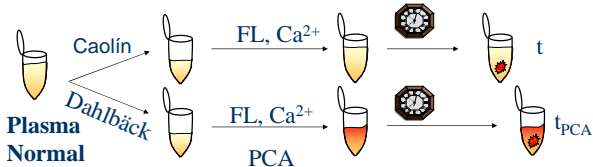


Plasma Normal



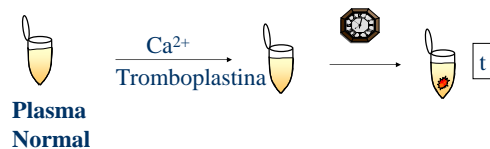
PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) :



PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de protrombina (TP) :



PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de trombina (TT) :

