

143
2º



Universidad Nacional Autónoma De México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EL PAPEL DE LAS CELULAS
ENDOTELIALES EN LA HEMOSTASIS

T E S I N A

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

ESPARRAGOZA GOMEZ ELIZABETH ✓
OCAMPO VILLALOBOS JORGE

ASESOR:
C.D. RAMON RODRIGUEZ JUAREZ



16 Ri
[Firma]

México, D.F. 1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GRACIAS:

A Dios por la oportunidad de ver concluida esta etapa de mi vida y poderlo compartir con mi familia.

A mis Padres por su apoyo incondicional y su amor expresado dia a dia.

A mi Hermano por su comprensión y apoyo tan firme, tan entregado ofrecido durante mi vida.

Gracias a ustedes es posible este logro.

Los Ama:

Elizabeth.

INDICE

Introducción	1
Capitulo 1 Características de las células endoteliales	
1.1 Características anatómicas	3
1.2 Características Histológicas	5
Esquema	7
1.3 Características Fisiológicas	8
1.4 Membrana basal	12
Esquema	16
1.5 Plaquetas	17
Esquema	21
1.6 Funciones de las plaquetas	22
Capitulo 2 Concepto de hemostasis y hemostasia primaria	
2.1 Hemostasis	24
2.2 Integridad vascular y permeabilidad	25
2.3 Adhesión plaquetaria	30
2.4 Agregación plaquetaria	34
2.5 Secreción y agregación secundaria.	34
Esquema	35
2.6 Inhibidores plaquetarios	36

Capitulo 3 Hemostasia Secundaria.	
Esquema	40
3.1 Primera fase de la coagulación sanguínea	41
3.2 Generación de la trombina	44
Esquema	45
3.3 Formación de Fibrina	46
3.4 Sistema fibrinolítico	47
Capitulo 4 Defectos vasculares	
4.1 Diagnóstico clínico	56
Cuadro de Anomalías	58
4.2 Defectos vasculares	60
4.3 Métodos de laboratorio	67
Conclusiones	70
Bibliografía	72

INTRODUCCION

La sangre es considerada el único tejido líquido y circula a través de un sistema cerrado de vasos los cuales se revisten de tres capas. Una capa externa o adventicia formada de un tejido de sostén y es conjuntiva.

Una capa media constituida de músculo liso y una capa interna o íntima formada por endotelio.

Cuando se interrumpe la continuidad del vaso por algún trauma, los elementos plasmáticos se movilizan para formar una masa o barrera que ocluye los vasos, limitándose al área lesionada, lo que permite la circulación normal. A esto se le denomina hemostasia y a la masa formada se le denomina tapón hemostático o coágulo sanguíneo.

A través de este trabajo se va a resaltar la importancia de las células endoteliales ya que estas se encuentran íntimamente relacionadas con las plaquetas en los mecanismos de la hemostasis, para lo cual referiremos de forma breve sus características anatómicas, histológicas y fisiológicas.

Para un mejor entendimiento de su participación en activación e inhibición de la formación del coágulo.

Las células endoteliales se relacionan en forma íntima con las plaquetas durante la reacción de hemostasis participa en la formación del trombo y se originan en la médula ósea derivadas de las células precursoras CUF-S. Cada megacario-

cito produce de 7 a 8 proplaquetas las cuales se desgajan en plaquetas y se requiere de aproximadamente de cinco días para que un megacariocito madure a plaquetas y la plaqueta tiene una vida media de 9 días, presentan una vigilancia pasiva del endotelio manteniendo así la continuidad o integridad de los vasos rellenando los agujeros que se forman cuando las células endoteliales se separan, se adhieren a las fibras de colágeno expuestas del subendotelio.

En rotura real del endotelio las plaquetas forman un agregado, llamado tapón hemostático primario y detiene el sangrado. Los fosfolípidos de la membrana activan el fibrinógeno para la formación de fibrina que estabiliza el tapón inicial y cuando está entera esta reacción se le denomina tapón hemostático secundario y promueve la separación tisular después de la lesión.

Capítulo 1

Características de las células endoteliales.

1.1 Características anatómicas del sistema circulatorio

El sistema circulatorio comprende los sistemas vasculares sanguíneo y el linfático. El sistema vascular sanguíneo está formado por:

- a) Corazón: Viscera hueca cuya función principal es la de dar propulsión a la sangre.
- b) Arterias: Serie de vasos aferentes que disminuyen de calibre a medida que se ramifican profusamente tienen la función de transportar sangre oxigenada y nutrientes a los tejidos.
- c) Capilares: Red difusa de túbulos delgados que se anastomosan profusamente, realizan el intercambio metabólico entre sangre y tejidos, su diámetro es de 5 a 10 μ lo suficiente para que las células sanguíneas lo atraviesen individualmente.
- d) Venas: Los capilares se fusionan gradualmente y canalizan su contenido a un sistema de vasos de calibre mayor, las venas, que son los vasos aferentes del corazón.

De modo general un vaso sanguíneo está constituido por:

- 1.- Túnica íntima

Esta constituida por una capa de células endoteliales - que revisten internamente el vaso, un delicado estrato sub-endotelial constituido por tejido conjuntivo laxo y una membrana limitante elástica interna, formada por una membrana - tubular y perforada.

2.- Túnica media

Formada principalmente por fibras musculares lisas, dispuestas de modo circular, a las que se agrega una cantidad - variable de material elastico, que puede disponerse según una forma tubular o fibrosa.

3.- Túnica adventicia

Constituida por tejido conjuntivo con fibras elásticas, este tejido conjuntivo se prolonga gradualmente con el tejido conjuntivo que envuelve los órganos vecinos,

4.- Vaso vasorum.

Los vasos de gran calibre presentan en general pequeñas arterias y venas que se ramifican profusamente en su pared, a las cuales se atribuyen función nutritiva siendo más numerosas en las venas que en las arterias y esto se debe a la pobreza de la sangre venosa en sustancias nutritivas.

5.- Nervios.

Son amielínicas y forman una red en la túnica adventicia terminando en la musculatura de la capa media. Son nervios vasomotores, fibras mielinizadas que alcanzan la capa - íntima formando las fibras sensitivas de los vasos.

Sistema vascular linfático.

Se inicia por túbulos de fondo ciego, los capilares linfáticos, que gradualmente se anastomosan en vasos de calibre cada vez mayor y terminan alcanzando el sistema vascular sanguíneo desembocando en grandes venas cerca del corazón.

La función de el sistema linfático es devolver a la sangre el líquido de los espacios hísticos que al penetrar en los capilares linfáticos contribuye a formar la linfa.

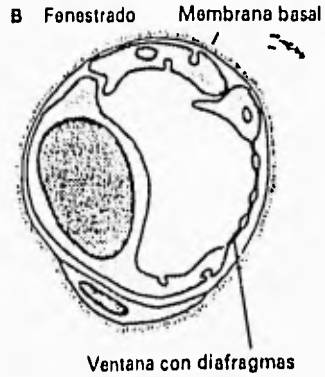
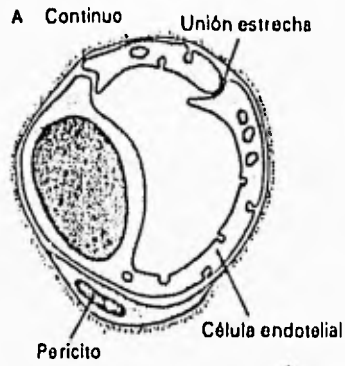
1.2 Características histológicas de las células endoteliales.

El componente principal de los capilares y la capa íntima de los vasos sanguíneos esta constituida por las células endoteliales, las cuales se desarrollan a partir de células del mesénquima embrionario que rodean al principio a células sanguíneas en desarrollo (islas sanguíneas) o a diminutas lagunas de líquido tisular que se acumulan en el mesénquima.

Cuando los bordes laterales de estas células se unen entre si, se forman amplios tubos parecidos a capilares, o que marcan el inicio del desarrollo del sistema vascular sanguíneo. A las células endoteliales se les describe como células epiteliales escamosas simples de origen mesenquimatoso unidas en forma de banda denominada Zónula occludens, la cual consiste en un área de conexión muy íntima entre dos

membranas celulares adyacentes; una conexión tan estrecha - que la unión se vuelve practicamente impermeable, La forma de la superficie limitante puede ser variable, a menudo - con pliegues superpuestos o sobresalientes.

Cada célula endotelial es una placa curva y delgada con un núcleo ovoide o alargado el cual hace que la parte central de cada célula abulte hacia la luz del vaso, pero la célula se adelgaza hacia su periferia hasta un grosor de 0.2 μ m estas células alargadas siguen el eje del vaso terminando - sus extremos en punta, son ondulados o en forma de sierra, - el citoplasma es claro o finamente granular, dos o tres células a veces solo una, forman la circunferencia de un capilar a cualquier nivel del corte. En el sitio de aposición, las células endoteliales estan separadas por un espacio intercelular estrecho de aproximadamente 20 nm., estas incisiones - intercelulares permiten el paso del líquido tisular, permitiendo el paso de nutrientes del plasma a los tejidos adyacentes. En zonas donde requiere mayor permeabilidad presenta ademas en el citoplasma unas áreas redondas a modo de ventanas con un diametro de 60 a 80 nm. las cuales se denominan - fenestrae, inicialmente se pensaba que las ventanas eran perforaciones del citoplasma de las células endoteliales, actualmente estudios con microscopio electronico han demostrado que no son aberturas desprotejidas, en su mayoría estan - cubiertas por un diafragma delicado y selectivamente permea-



Representación esquemática de (A) capilar continuo y (B) capilar fenestrado, mostrando las posiciones relativas y las características generales de sus células endoteliales y pericitos.

ble. Las células endoteliales tienen la capacidad de dividirse lo que facilita la conservación de la capa de revestimiento del sistema circulatorio y permite que surjan nuevos capilares a partir del endotelio preexistente.

1.3 Fisiología de las células endoteliales.

El endotelio vascular normal es una superficie "no activante" de la coagulación y de la adhesividad y agregación - plaquetaria, lo que contribuye al mantenimiento de la sangre en estado líquido. Esta propiedad endotelial depende de características biofísicas de su membrana celular (carga eléctrica, componentes químicos y colágena), de su metabolismo (capacidad enzimática para degradar metabolitos con actividad agregante plaquetaria, especialmente los derivados de prostaglandinas o para generar metabolitos antiagregantes o para - mantener una actividad normal de su membrana), de su interconexión normal con otras células endoteliales (cemento intercelular) y también de una interrelación normal con las plaquetas, lo que mantendría un trofismo celular normal.

El endotelio constituye un tejido altamente versátil - que posee propiedades importantes para el normal funcionamiento de los vasos sanguíneos y de la sangre intravascular como:

- 1.- Transfieren activamente substratos metabólicos de -

diversos tamaños moleculares, desde la sangre hacia los tejidos.

2.- Forman una barrera permeable que controla los flujos moleculares desde y hacia el plasma circulante.

3.- Sintetizan y segregan compuestos de alta importancia biológica, tales como proteínas del tejido conectivo que forman la membrana basal, distintos tipos de colágenas, proteoglicanos y glicoproteínas como el factor VIII (factor de von Willebrand), mucopolisacaridos diversos, elastina, fibronectina, trombospondina, laminina. Se ha descrito que los anillos vasculares aislados de la aorta de ratas inyectadas con indometacina (para bloquear la síntesis de PGI_2) producen una glicoproteína, bautizada como BAS (sustancia aórtica bioactiva) que tiene la capacidad antiagregante sobre plaquetas y que induce dilatación vascular (1).

4.- Producen moléculas que facilitan la tromborresistencia, tales como PGI_2 y segregan el factor tisular activador del plasminógeno.

5.- Captan trombina y diversas aminas vasoactivas.

6.- Generan compuesto que regulan el tono vascular, como el factor de relajación derivado del endotelio y óxido nítrico.

7.- Producen el llamado factor de crecimiento derivado del endotelio, con capacidad mitogénica para hacer proliferar miocitos como actividad tendiente a la reparación de inju

rias vasculares.

8.- Cumplen también funciones metabólicas tales como la de fijar la enzima lipoproteino-lipasa (sintetizada por macrófagos y células musculares lisas) que hidrolizan el di- o el tri-acilglicerol, componentes de lipoproteínas de muy baja densidad y de los quilomicrones. Las células endoteliales poseen receptores para lipoproteínas de baja y alta densidad, y las de baja densidad se ven modificadas para facilitar su degradación por macrófagos, cuyos receptores se hacen aptos para reconocer la forma acetilada de las lipoproteínas de baja densidad y pueden fijar insulina.

9.- Poseen en su superficie la enzima convertidora de angiotensina I, inactiva, que la transforma en angiotensina II vasoconstrictora, así como angiotensinasa A y C que inactiva a la angiotensina II. Otra propiedad metabólica de las células endoteliales es la de inactivar el vaso dilatador bradikinina.,

10.- La superficie de las células endoteliales también adhieren leucocitos polimorfonucleares y poseen sitios de alta afinidad para dichas células de la sangre. Es interesante acotar que productos derivados de la reacción de liberación de las plaquetas, principalmente serotonina, incrementan la interacción entre leucocitos polimorfonucleares y las células endoteliales, paso previo obligado antes de que dichos leucocitos alcancen el espacio extravascular. Las cé

lulas endoteliales pueden responder a una gran variedad de mediadores neurohumorales, que actúan ya sea inhibiendo, o - activando al músculo liso de la capa media vascular. Estos efectos, endotelio-dependientes, son inducidos por ciertas hormonas (bradicinina, vasopresina), neurotransmisores (catecolaminas, acetilcolina), sustancias asociadas con la hemostasia (trombina) o liberadas en la agregación plaquetaria (ADP, serotonina), autocoides o la histamina, o metabolitos del ácido araquidónico (producidos por hipoxia o injuria). Todos ellos contribuyen a la regulación del tono vascular. Por el contrario, la ausencia o lesión del endotelio favorecen la producción de vasoespasmos.

Experimentos realizados con vasos sanguíneos "in vitro han demostrado que la acción vasodilatadora de varios agentes, entre los que se encuentran la acetilcolina, ATP, la - serotonina, la bradicinina, la sustancia p (sustancia liberada en la agregación plaquetaria) y la trombina, entre otros, es medida por una señal que parte del endotelio y difunde al sitio de acción, esto es, hacia el músculo liso - vascular. (22)

El ácido araquidónico relaja las arterias contraídas - por noradrenalina a través de un mecanismo endotelio dependiente, se propuso entonces que las células endoteliales estimuladas con acetilcolina generaban una sustancia que inducía a la relajación de las capas de miocitos vasculares -

lisos subyacentes al endotelio, por lo que la aparición de una relajación vascular dependía de la existencia de un endotelio intacto, productor de un factor que al difundir hacia la musculatura vascular lisa era responsable de la depresión del tono de los vasos. La naturaleza exacta de dicho factor de relajación derivado del endotelio no es conocida con toda precisión.

En algunos casos la célula endotelial presta la superficie de su membrana para servir de mediadora, mientras que en otros libera productos activos sintetizados por ella misma.

Su arquitectura y su naturaleza química contribuye a delicados balances y procesos moléculares que caracterizan diferentes respuestas biológicas. El endotelio vascular tiene una estructura simple, pero su producción química es compleja y esencial su integridad para el adecuado funcionamiento de la pared vascular.

1.4 Membrana basal

La superficie intermedia entre los tejidos conectivos y el endotelio, está caracterizada por la presencia de una delgada capa de matriz intercelular especializada llamada membrana basal, al microscopio se ve homogénea y presenta transporte pasivo en su contenido glucoproteínico. Las micrografías electrónicas revelan la presencia de una capa de densi-

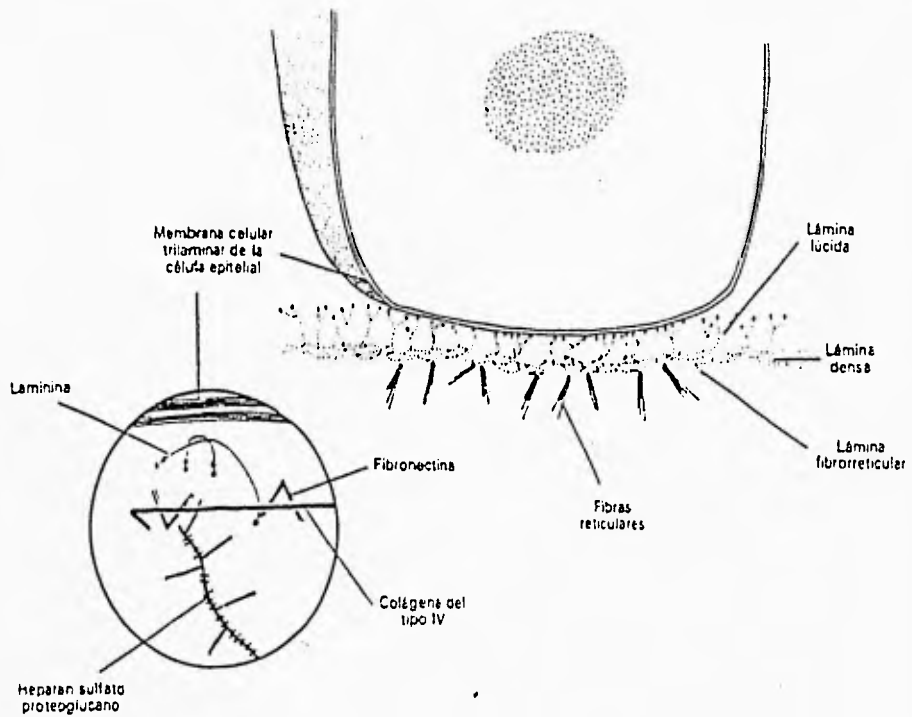
dad electrónica moderada, que rara vez sobrepasa los 100nm. de espesor y que sigue los contornos de la superficie celular a una distancia hasta de 60 nm, desde la superficie de la membrana celular y se le denomina lámina densa y a cada lado de esta lámina presenta una capa electrolúcida menos definida llamada lámina rara interna a la que está del lado de el tejido conectivo y a la capa que esta del lado de la célula, lámina rara externa. Se ha introducido recientemente un tercer término. La capa electrolúcida de la parte celular, con un espesor de 10 nm a 50 nm ahora se denomina lámina lúcida. La tercer capa cuya apariencia es variable y que, en comparación, no esta bien definida, se llama lámina fibrorreticular, porque normalmente se halla en íntima relación con las fibras reticulares del tejido subyacente.

Los cortes oblicuos u horizontales de la lámina densa revelan que contienen una malla muy fina de colágena del tipo IV, esta delicada red, junto con una parte de las glucoproteínas que constituyen a la membrana basal, es en realidad un producto de la célula. En contraste, las fibras reticulares de la lámina fibrorreticular contienen colágena del tipo III, que es un producto intersticial del tejido conectivo. Las preparaciones adecuadas muestran en microscopio electrónico que está atravesada por delicados hilos que se extienden desde la lámina densa hasta la membrana celular, poseen filamento central axial compuesto por colágena del tipo

IV y que este filamento esta envuelto en una vaina que contiene glucoproteina adhesiva laminina, (como puede observarse en el cirulo de la figura) las moléculas de laminina de preferencia se enlazan a la colágena del tipo IV. Otro sector de estas moléculas en forma de cruz interactúa con un receptor de laminina consistente en enlazar las células a la membrana basal. Además, la laminina tiene afinidad por: heparan sulfato, que está presente en las membranas basales como heparan sulfato proteoglicano y otros glucosaminoglicanos. Otro componente de alto peso molecular de las membranas basales es la glucoproteína adherente fibronectina, ésta es una molécula en forma de V que posee campos de enlace colágenos en ambos brazos además de unirse a muchos tipos distintos de macromoléculas que incluyen: colágena (particularmente tipo III), proteoglicanos, heparina, otros glucosaminogénos y fibrinas. La fibronectina interactua con un receptor de la membrana celular; por ello promueve la adhesión celular y el esparcimiento de las células sobre la membrana basal. De este modo, la fibronectina posee una doble función: conectar la membrana basal a su malla inferior de fibras reticulares y actua junto con la laminina para favorecer la adhesión celular a la membrana de base. Las membranas basales contienen una importante cantidad de heparan sulfato proteoglicano. Todos estos compuestos macromoléculares parecen ser constituyentes de la vaina que envuelve el filamento a-

xial de los hilos observados en la membrana basal. La organización ulterior morfológica esta dispuesta en: 1) estructuras en forma de varillas huecas, denominadas basotúbulos, - constituidas por un componente plasmático de depositos amiloides extracelulares llamados amiloides p, y 2) unas diminutas estructuras pareadas, denominadas espigas dobles, que aparentemente representan una proteína de la membrana basal - que favorece la integración de los componentes de esta última denominada nidógeno. Las funciones más obvias de la membrana basal es unir las células al tejido conectivo que está por debajo o envolviendolas, y brindar a estas células un - sosten flexible. Estas funciones resultan particularmente e videntes en la cápsula del cristalino.

Las membranas de base son perfectamente permeables a - las sustancias de bajo peso molecular, pero impiden el paso de macromoléculas, se esta investigando su intervención en - la dirección de el crecimiento, migración celular, procesos de morfogenesis, regeneración y restablecimiento.



Representación esquemática de la membrana basal ubicada bajo una membrana epitelial. ver los detalles de la composición molecular (círculo) en el texto.

1.5 Plaquetas.

Las células endoteliales se relacionan íntimamente con las plaquetas en la hemostasia, por lo que es importante entender la fisiología de las plaquetas.

Estructura plaquetaria.

Las plaquetas circulan como células de superficie lisa que presentan aberturas semejantes a las de una esponja los cuales son canales membranosos que se extienden hasta la profundidad de la célula. Se considera constituida por cuatro grupos importantes de organelos.

Zona periférica.

Consiste en una membrana citoplásmica circundada en su exterior por un recubrimiento esponjoso de proteínas absorbidas del plasma y se le denomina glucocaliz y en su interior consta de una región submembranosa. El glucocaliz incluye los factores de coagulación, V, VIII, y fibrinógeno, algunas de estas proteínas sirven también como receptores para sustancias que median la activación plaquetaria, incluyendo la adherencia y agregación.

La membrana citoplásmica es una estructura trilaminar típica con proteínas integrales embebidas, con un ordenamiento asimétrico de los fosfolípidos es un factor importante en la función de la plaqueta activada. Fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina se concentra en la superficie exter-

na, en tanto que fosfatidilserina y fosfatidilinositos predominan en la mitad interna de la bicapa. Igual que las proteínas del glucocáliz, las glucoproteínas integrales sirven como receptores para los factores estimulantes que modulan la función plaquetaria.

La glucoproteína Ib actúa como receptor para el factor von Willebrand. Las glucoproteínas IIb y IIIa combinadas, son receptores para el factor von Willebrand. El ácido araquidónico un ácido graso, que es componente principal de la porción fosfolipídica de la membrana, es precursor de estimuladores muy potentes que causan agregación plaquetaria y vasoconstricción.

Zona sol-gel.

La capa sol-gel o de microtúbulos y microfilamentos principales: microtúbulos y microfilamentos, cuyas funciones primarias son proporcionar un citoesqueleto y un sistema contráctil. Los microtúbulos se componen de la proteína tubulina y se encargan de la conservación de la forma discoidal de la plaqueta y en la contracción de la plaqueta activada, los microfilamentos y fibras se forman de actina y miosina, siendo la actina la proteína más abundante de las plaquetas y la actina se presenta en dos formas intercambiables, una filamentosa y otra polimerizada. Un aumento en la concentración del ion calcio incrementa la cantidad de la forma polimerizada, que se encuentra en los pseudópodos de las plaque-

tas activadas.

Zona de organelos.

Se encuentra bajo la capa de microtúbulos y contiene mitocondrias, partículas de glucógeno y por lo menos, tres tipos de gránulos dispersos dentro del citoplasma: cuerpos densos, gránulos alfa y gránulos lisosómicos. Los gránulos sirven como sitios de almacenaje para varias proteínas y otras sustancias esenciales para la función plaquetaria. Los cuerpos densos reciben este nombre del aspecto compacto que presentan en el microscopio electrónico, en comparación con los otros tipos de gránulos. Estos cuerpos contienen ADP, ATP y otros nucleótidos y también compuestos fosfatados, iones de calcio y serotonina. El ADP de los cuerpos densos se conoce como la reserva no metabólica del ADP para distinguirla del ADP metabólico que se encuentra en el citoplasma.

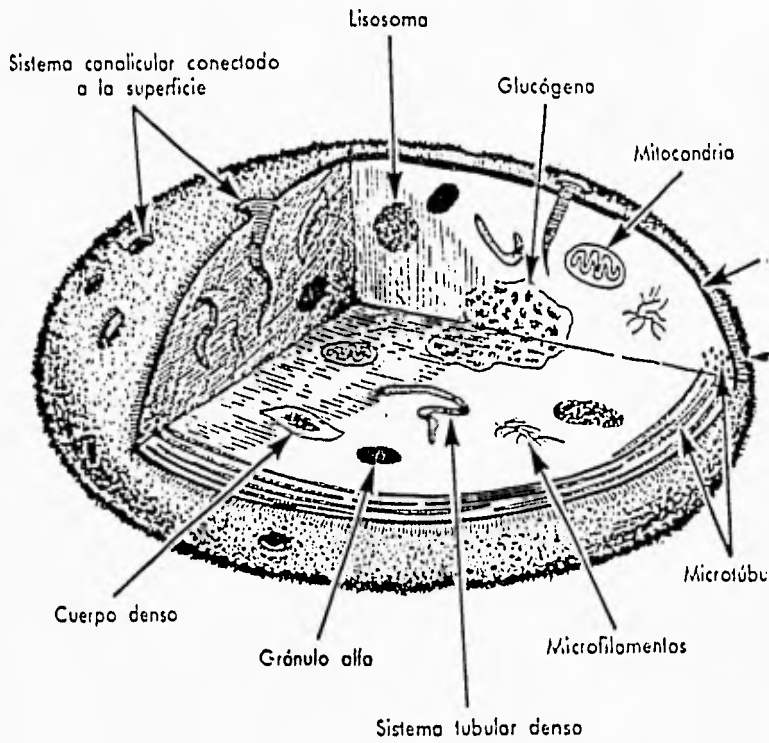
El depósito metabólico proporciona energía para el metabolismo plaquetario normal, mientras que la reserva almacenada no metabólica es importante para las reacciones de la agregación plaquetaria. Los gránulos lisosómicos contienen varias enzimas hidrolíticas y son semejantes a los lisosomas de otras células. Los gránulos alfa son los más numerosos de los tres tipos y contienen dos grupos principales de proteínas. Unos de los grupos consiste de proteínas semejantes a las plasmáticas de la coagulación; el otro lo forman proteínas específicas de las plaquetas.

Sistema Membranoso

La cuarta zona estructural de las plaquetas es un sistema de membranas. Un tipo de membrana llamado sistema canicular abierto conectado a la superficie (OCS) es la membrana que rodea los canales zigzagueantes que se extienden de la superficie plaquetaria al interior. Estas membranas son el remanente del sistema membranoso de demarcación del megacariocito y por lo tanto, su estructura es semejante a la membrana que delimita al sistema tubular denso (DTS), se origina en el retículo endoplásmico rugoso del megacariocito y sirve como sitio de almacenaje de iones de calcio. Los canales de el sistema tubular denso no conectan con la superficie. Los dos sistemas de membranas, OCS y DTS se fusionan en varias áreas del citoplasma plaquetario para formar complejos membranales que al parecer, sirven como reguladores importantes de la concentración intracelular de Ca^{++} dentro del citoplasma de la plaqueta, regula su metabolismo y activación.

Producción Plaquetaria.

Las plaquetas formadas en la médula osea, derivan de la misma célula precursora (CFUS) que las series eritroide y mieloide, bajo influencia hormonal, ésta célula precursora se diferencia de los precursores megacariocíticos. Se han identificado por lo menos dos etapas en la maduración de la célula precursora megacariocítica inmadura y la célula precursora megacariocítica restringida (CUF-Meg)



Los megacariocitos maduros, situados a menos de un seno de la médula osea, derraman plaquetas, que se expulsan a través de las células endoteliales medulares a los senos. Se requieren más o menos cinco días para que un megacarioblasto madure a plaquetas. Las dos terceras partes de las plaquetas liberadas a la sangre circulan en el torrente sanguíneo; la tercera parte restante la secuestra el bazo y se conserva un equilibrio con las plaquetas circulantes.

1.6 Funciones de las plaquetas.

En condiciones normales, las plaquetas circulantes no se adhieren al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos, sin embargo, cualquier interrupción de la continuidad de este revestimiento como resultado de una herida o enfermedad - puede poner a las plaquetas en contacto con la colágena que quedo expuesta a la sangre circulante, las plaquetas se adhieren a ella, en presencia de iones de calcio, las plaquetas tambien se adhieren a la membrana de base descubierta y a las microfibrillas asociadas con la elastina de las paredes de los vasos sanguíneos, el ADP contribuye entonces a provocar la adhesión de otras plaquetas a las que ya están unidas. De este modo, en unos pocos minutos se forma un tapón plaquetario lo suficientemente grande para sellar la abertura en la pared del vaso sangrante.

Papel de las plaquetas en la retracción del coagulo

Despues del agregado y formación del trombo, las plaquetas sufren un drastico cambio en su aspecto. Con frecuencia se designa a este cambio como activación de las plaquetas y consiste en el cambio de la estructura discoide a una esfera espinosa, con pseudopodos largos y delgados con la interacción entre los dos tipos de filamentos (actina y miocina) que son responsables de la retracción del coagulo y esta actividad contráctil permite jalar las hebras de fibrina a las que estan unidos, con el resultado de que éstas se comprimen en un masa sustancialmente menor que caracterizan diferentes respuestas biologicas.

Capitulo 2

Concepto de hemostasis y Hemostasia primaria

Es importante diferenciar el alcance de la hemostasis - en relación con la hemostasia ya que debido a la similitud de los terminos es común confundir los limites de sus funciones por lo cual se ha considerado importante hacer incapie - en sus definiciones.

2.1 Hemostasis: Es el conjunto de mecanismos y procesos - que mantienen la integridad vascular, evitan las extravasaciones sanguíneas espontáneas, cohiben las hemorragias, mantienen la sangre en circulación líquida y circunscriben el - proceso de la coagulación estrictamente al área donde se produjo la lesión, del endotelio vascular. Estos mecanismos estan estrechamente asociados a aquéllos que conducen a la recanalización de un vaso trombosado.

Hemostasia: Es un fenómeno complejo en que participan; la capacidad de la pared vascular y sus propiedades de reactividad y contractilidad (factor vascular); la cantidad y capacidad funcional de las plaquetas (factor plaquetario); la integridad del sistema de coagulación plasmático con su sistema de inhibidores y el sistema fibrinolítico (factor plasmático); asimismo, tiene relación con la hemostasis; la cir-

culación de la sangre, otros elementos celulares sanguíneos, el complemento y las quininas.

2.2 Integridad vascular y permeabilidad.

Los vasos se revisten de una capa sencilla, confluyente de células endoteliales que forman una barrera permeable que controla los flujos moléculares desde y hacia el plasma circulante a través de vesículas pinocíticas, fenestraciones y de espacios intercelulares estrechos. Se considera al endotelio vascular normal como una superficie "no activante" de la coagulación y de la adhesividad y agregación plaquetaria, lo que contribuye al mantenimiento de la sangre en estado líquido, esta propiedad endotelial depende de características biofísicas de su membrana celular (carga eléctrica, componentes químicos), de su metabolismo (capacidad enzimática para degradar metabolitos con actividad agregante plaquetaria especialmente los derivados de prostaglandina o para mantener una actividad normal de su membrana), de su interconexión normal con otras células endoteliales (cemento intercelular) y también de una interrelación normal con las plaquetas, lo que mantendría un trofismo celular normal. En algunos casos la célula endotelial presta la superficie de su membrana para servir de mediadora, mientras que en otras libera productos activos sintetizados por ella misma por lo

que contribuye a delicados balances pues se atribuye clásicamente a la integridad del endotelio la capacidad de evitar - la respuesta inflamatoria, la trombosis y aterosclerosis, la adhesión plaquetaria a los componentes subendoteliales como colágeno activa notablemente senderos que guía a la formación de trombofagocitos, formación y secreción de los contenidos de los granulos plaquetarios, incluyendo ADP y ambas - sustancias causan agregación plaquetaria, un proceso en el cual la glucoproteína IIB y IIIa se convierten en un receptor para el fibrinogeno el cual forma puentes con las plaquetas adyacentes. Las propiedades funcionales de la pared vascular relacionadas a la hemostasia, son la contractibilidad, fragilidad y la permeabilidad. La hemostasia en las lesiones de vasos capilares se produce por simple adosamiento endotelial. (6). El hecho de que las células endoteliales mantengan la capacidad de dividirse, facilita la conservación - de la capa de revestimiento del sistema circulatorio y permite que surjan nuevos capilares a partir del endotelio preexistente, siempre que sea necesario. (3), En heridas de vasos mayores la lesión se cierra por contracción segmentaria de la pared. (6).

En condiciones "in vitro", las células endoteliales pueden responder a una gran variedad de mediadores neurohumorales, que actúan ya sea inhibiendo o activando al músculo liso de la capa media vascular. Estos efectos endotelio-depen-

dientes, son inducidos por ciertas hormonas (bradicinina, vasopresina), neurotransmisores (catecolaminas, acetilcolina), sustancias asociadas con la hemostasia (trombina) o liberadas en la agregación plaquetaria (ADP, serotonina), autacoides como la sustancia P o la histamina, o metabolitos del ácido araquidónico (producidos por hipoxia o injuria). Todos ellos contribuyen a la regulación del tono vascular. Por el contrario, la ausencia o lesión del endotelio favorecen la producción de vasoespasmos, (1) se observa cierta retracción vascular, necesitando también la formación de un trombo plaquetario. La serotonina y/o los intermediarios de las prostaglandinas liberados por las plaquetas serían los agentes inductores de la vasoconstricción temporaria. En los vasos de gran calibre la contracción vascular el trombo plaquetario y el coagulo de fibrina son los componentes necesarios para una hemostasis normal. La permeabilidad vascular estaría relacionada fundamentalmente con la integridad de la unión intercelular endotelial y la fragilidad vascular, transfiriendo activamente substratos metabólicos de diverso tamaño moléculas, desde la sangre hacia los tejidos formando una barrera permeable que controla los flujos moléculares desde y hacia el plasma circulante. El grado de permeabilidad varía de acuerdo al tipo de citoplasma que presentan las células endoteliales y a las necesidades del organo donde se encuentra el capilar, por lo que podemos observar tres tipos -

de capilares:

Capilares continuos: Se encuentran en músculos, pulmón, sistema nervioso central y piel. Como característica, contiene filamentos delgados y numerosas vesículas pequeñas (vesículas pinocíticas o caveolas intracelulares) a lo largo de la superficie luminal y basal, tienen un diametro de 50 a 70 nm, se forma en la superficie por invaginación de la membrana celular, se separan de ella, cruzan el citoplasma y se fusionan con la superficie opuesta, y así descargan su contenido. Funcionalmente parece que participan en el transporte de líquido a través de la pared capilar.

Capilares fenestrados: Se encuentran en la lámina propia intestinal, los glomérulos renales y las glándulas endocrinas. Es característica la presencia de zonas endoteliales muy aplanadas, de un espesor de 0.1 μ m o aún menor en las que se encuentran poros de un diametro de aproximadamente 70 nm. A diferencia de la concepción más aceptada, también se encuentra un diafragma de cierre en las fenestraciones de los glomérulos renales. En los preparados por congelación y fractura a menudo pueden verse las fenestraciones distribuidas regularmente con una distancia de aproximadamente 130 nm entre centro y centro. En cortes transversales de los capilares se observan las zonas fenestradas separadas por partes endoteliales más gruesas no fenestradas, que representan la mayor parte de la circunferencia del vaso. No se han aclarado

rado totalmente la naturaleza química ni la permeabilidad de las fenestraciones. El citoplasma contiene escasas vesículas y las células están unidas por zonas ocludens, la membrana basal es continua pero rara vez contienen periocitos.

Capilares Sinusoides : Se encuentran en el hígado, bazo, médula ósea, la hipófisis y las glándulas suprarrenales, generalmente no son cilíndricas, sino que se adaptan a los espacios entre las placas o cordones de los órganos en que se encuentran, por ello a menudo adquieren un recorrido ondeado y retorcido, lo que les ha valido la denominación de sinusoides, su diametro luminal es de 30 a 40 μ bastante mayores que los capilares comunes.

Tradicionalmente se han atribuido dos propiedades características a la pared sinusoidal: discontinuidad y capacidad fagocítica de las células de la pared. Las investigaciones recientes han demostrado que las células endoteliales de los sinusoides solo son un poco o nada fagocíticas, pero que las células relacionadas con la pared sinusoidal (células de Kupffer en el hígado, periocitos en la médula ósea, macrófagos perisinusoidales en las adrenales) son fagocíticas. Además solo las sinusoides del hígado bazo y la médula son realmente discontinuos, puesto que en el caso de los sinusoides de la hipófisis y las adrenales se trata de fenestraciones cerradas por un diafragma semejantes al de los capilares fenestrados

Los productos de lipoxigenasas sobre el ácido araquidónico de los neutrófilos (LTs C4 y D4) y el PAF tienen efecto directo sobre la permeabilidad vascular. Por su parte, ciertos productos de la ciclo-oxigenasa (PGE_1 , PGE_2 y TXA_2), inducen potentes efectos sobre el tono vasomotor (dilatadores y constrictores). A lo largo del capítulo se planteará que las interacciones tan estrechas entre leucocitos y plaquetas y células endoteliales se repiten permanentemente.

Otro de los componentes de la pared del vaso son los proteoglicanos, dentro de ellos los glicosaminoglicanos son los que gobiernan la estructura del vaso y comprenden: al ácido hialurónico al condroitinsulfato, dermatansulfato, al keratansulfato, al heparan sulfato y a la heparina. Otras funciones que se les atribuyen son: 1) el mantenimiento de la elasticidad vascular, influenciando la hidratación del tejido; 2) la regulación de la permeabilidad de las macromoléculas, desde el plasma a través de la pared vascular; 3) el control del depósito de lípidos y 4) la modulación del balance hemostático controlando la interacción de los componentes de la sangre con la pared del vaso. La matriz intercelular de la pared vascular está fundamentalmente organizada por los proteoglicanos, ya que ellos dan unión y separación a los elementos celulares.

2.3 Adhesión Plaquetaria

La adherencia de las plaquetas es el primer paso en la formación del tapón hemostático primario. Las primeras plaquetas que escapan por la lesión se adhieren a las fibras de colágena del interior de la pared vascular.

Se presume que la glucoproteína IIB y IIIa, el factor de von Willebrand facilitan la adhesión de la plaqueta a la colágena vascular y se ha descrito que la glucoproteína Ib es el receptor de superficie para el factor de von Willebrand el cual reacciona a su vez con la pared vascular y une a la plaqueta a la colágena expuesta y se describe como un puente que conecta plaqueta y colágena y no se requiere calcio para este fin. En el interior de la pared de los vasos sanguíneos la enzima lysyl oxidasa dependiente del cobre es responsable de los enlaces cruzados de la elastina y colágeno subendotelial, en presencia de la deficiencia de cobre se puede presentar cambios estructurales en estas proteínas (colágeno y elastina) y pérdida de la adhesión normal plaquetaria por inhibición de la actividad enzimática de la lysyl oxidasa dependiente del cobre, ya que la colágena es un fuerte activador plaquetario posterior a una interrupción endotelial y esto podría explicar porque la formación del trombo plaquetario es retardado cuando el subendotelio es expuesto; la deficiencia de Cu no afecta el hematocrito, protrombina, factor V, VII y VIII pero se observa un tiempo de sangrado prolongado.

La adherencia desencadena cambios morfológicos y funcionales y se les denomina activación y se caracteriza por: Cambios de forma, síntesis de receptores de superficie, cambios en la orientación de los fosfolípidos de la membrana.

Activación: La primera característica de la activación plaquetaria es el cambio de forma discoide a esférica - con proyecciones espiculares en su superficie. Dentro de - las proyecciones o pseudópodos, se forman microfilamentos - por polimerización de moléculas amorfas de actina. Los pseudópodos aumentan la posibilidad de contacto entre si. Así - mismo como parte del cambio de forma la capa de microtúbulos se contrae, reuniendo a gránulos y organelos en un área pequeña del centro de la esfera.

Las plaquetas que se adhieren a la colágena se dispersan por toda la superficie, llenando los espacios entre pseudópodos ensamblándose con un efecto de rompecabezas.

La segunda característica de la activación plaquetaria comprende cambios en la cubierta superficial y la membrana plasmática, de modo que las glucoproteínas actúan como receptores para diversos estímulos conocidos como inductores. Además de la glucoproteína Ib que es un receptor para el factor VIII, en la membrana plaquetaria se ha identificado receptores para trombina colágena, ADP y adrenalina. Cuando estas sustancias se adhieren a sus receptores plaquetarios, los mensajes se transmiten a través de la membrana al inte-

rior de la plaqueta. La concentración citoplásmatica de los iones de calcio aumenta por desplazamiento de sus sitios de almacenamiento en el sistema tubular denso. Este incremento de calcio citoplásmatico inhibe a la enzima adenilatociclasa y en consecuencia, se reduce el AMP cíclico plaquetario con lo que aumenta más la movilización de calcio.

Esto produce seis respuestas que requieren potencia de estimulación por lo tanto requiere calcio. a) cambio en la forma; b) agregación plaquetaria; c) separación del ácido araquidónico de los fosfolípidos membranales; d) secreción de gránulos alfa; e) secreción de gránulos densos y f) secreción de las enzimas hidrolasas ácidas.

Hay dos tipos de estimulante, débiles o potentes, los estimulantes débiles son el ADP y adrenalina ya que solo inducen las dos primeras respuestas, los estimulantes potentes son la colágena y trombina, los que desencadenan seis respuestas las cuales ya fueron mencionadas. La tercer característica de la plaqueta activada comprende a los fosfolípidos de la membrana que, en condiciones normales se concentran en la mitad inferior de la bicapa lipídica, en especial fosfatidilserina y que en la activación se reordenan y exponen en la mitad exterior y permiten que las proteínas de la coagulación se unan a la superficie plaquetaria.

2.4 Agregación plaquetaria.

Cuando el calcio citosólico alcanza la concentración adecuada, las plaquetas nuevas se adhieren a las ya existentes y a esta unión de plaquetas entre si se llama agregación plaquetaria, y tiene dos etapas.

Primaria: Es el conglomerado plaquetario laxo que es formado al principio sin secreción plaquetaria y es reversible.

Secundaria: Es irreversible y se media por la secreción plaquetaria de ADP no metabólico de los gránulos densos y de tromboxano A2.

2.5 Secreción y agregación secundaria.

Las plaquetas descargan substancias al medio circulante a través del sistema canicular abierto. El proceso se le conoce como reacción de secreción o liberación y requiere mayor concentración de calcio y un estímulo más potente. La agregación secundaria irreversible ocurre despues de la secreción plaquetaria. La ADP, adrenalina, colágena y trombina puede causar la agregación, con ADP la agregación solo se hace si hay además en la solución fibrinógeno, calcio y las glucoproteínas de superficie IIb y IIIa, la interacción del ADP con sus receptores de membrana plaquetaria moviliza al fibrinogeno a sus sitios de fijación.

Participación plaquetaria en la formación del tapón hemostático primario

Lesión tisular



Adherencia plaquetaria (cológeno subendotelial)



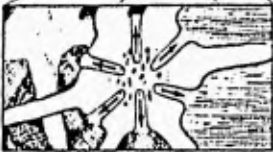
Cambio de forma



Agregación de plaquetas



Secreción



Tapón hemostático primario



La adrenalina se une a una respuesta de agregación bifásica semejante a la de ADP, después de la adherencia de las plaquetas a la colágena fibrilar se produce un retardo inicial y luego la reacción de liberación y la agregación irreversible ocurre de forma simultánea, colágena y trombina tienen la capacidad para inducir la síntesis de tromboxano A₂.

La estimulación plaquetaria activa a una enzima fosfolipasa de la membrana, esta enzima separa el ácido araquidónico principal de los fosfolípidos de la membrana por acción de la enzima ciclooxigenasa y tromboxano sintetasa, el ácido araquidónico se convierte a tromboxano A₂, esta sustancia estimula agregación y secreción adicionales. Así mismo, potencia la vasoconstricción, el tapón inicial se estabiliza y sujeta con firmeza la pared vascular al agregarse la fibrina y por la contracción final de la masa entera de plaquetas fibrina. Las plaquetas tienen dos funciones: La formación de fibrina y la retracción del coágulo y su activación que intervienen en la formación de fibrina. Esta exposición es por la intervención de los fosfolípidos de la membrana.

2.6 Inhibidores plaquetarios

Los procesos de hemostasis y trombosis son limitados en las paredes lesionadas estimulando al endotelio, la prostaciclina sintetasa interactúa con el receptor de la superficie

plaquetaria y estimula la adenylyl aclasa a través de la G - proteína y da como resultado el incremento de AMP inhibidor - temprano de la plaqueta, el oxido nitrico factor derivado del endotelio relajador es producido por arginina por estimulación de las células del endotelio, es este rapidamente inacti_vado y probablemente su acción sea a corta distancia. El oxi_do nitrico incrementa el GMP ciclico y fuertemente inhibe la función plaquetaria, incluyendo la adhesión.

Las ecto ADP-asas de las células endoteliales pueden - limitar la contribución de ADP en la formación del trombo y - su estabilidad. La adenosina inhibe la agregación por varios agonistas porque es estimulado por la adenylyl cíclica de AMP cíclica. Los inhibidores naturales de la formación de activa_ción de la trombina incluye la trombomodulina, proteína C, - proteína S y antitrombina III.

Capitulo 3

Hemostasia secundaria

La formación primaria del tapón plaquetario es inestable y se desprende con facilidad, por lo tanto se estabiliza y sujeta con firmeza a la pared vascular al agregarse la fibrina y aún más por la contracción final de la masa entera plaqueta fibrina. La activación de las plaquetas expone los sitios de fijación para las proteínas de la coagulación que intervienen en la formación de fibrina. Al unirse los factores de coagulación a los Receptores plaquetarios específicos, las moléculas proteínicas se orientan en la posición adecuada para generar las reacciones correspondientes y la formación de trombina. La capacidad de las plaquetas estimuladas para catalizar el proceso de coagulación por sus fosfolípidos de membrana, - se conoce como factor plaquetario tres o actividad plaquetaria coagulante. El tapón plaquetario estabilizado por fibrina se llama tapón hemostático secundario.

La hemostasia secundaria ocurre cuando las proteínas - plasmáticas solubles llamadas comunmente factores de la coagulación, interactúan en una serie de reacciones enzimáticas - complejas para convertir el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble. Las reacciones se producen en cascada donde los factores de coagulación inertes circulantes (cimógenos), actúan en secuencia, por lo tanto cada cimógeno sirve primero como -

substrato y luego que se activa, actua como enzima. La activación de la cascada empieza cuando los cimógenos se exponen al endotelio de los vasos lesionados, la superficie fosfolipídica de las plaquetas activadas (de la hemostasis primaria) - es importante también en la activación del cimógeno.

Todas las actividades enzimáticas están determinadas por un núcleo activo, que se pone al descubierto durante su activación, dependiente del aminoácido serina y por lo cual también se denomina serinoproteasas y son: XIIa, XIa, calicreína IXa, VIIa, Xa, IIa (trombina). Existen sin embargo cuatro cofactores de estas proteinasas que aumentan marcadamente su actividad y son: cininógenos de peso moléculas elevado, VIII, V III(tisular) y participa también una transamidasa: factor XIII y actuan en un substrato: factor I (fibrinógeno).

Origen: Los factores de la coagulación, con excepción del factor VIII, se sintetizan en el parénquima hepático. El plasminógeno, del sistema fibrinolítico y los inhibidores de las proteasas, se sintetizan también en el hígado. El factor VIII es un complejo macromolecular grande, compuesto de dos proteínas diferentes: una porción más grande multimonomérica, que sirve para unir las plaquetas a la colágena (factor de von Willebrand, VIII/vWf). Al parecer, las células de Krupfer en el hígado son el sitio de síntesis del factor VIIIc (factor de coagulación) y el factor VIII/vWf lo sintetizan las células endoteliales de todo el cuerpo y los megacariocitos.

TABLA No. 1

Nomenclatura, peso molecular (p.m.), media vida (T/2) y lugar de síntesis de los factores de la coagulación aceptados por el Comité Internacional de Hemostasis y Trombosis

FACTOR	P.M.	Media vida (T/2 en horas)	Lugar de síntesis
I (fibrinógeno)	340.000	60-90	Higado
II (protrombina)	70.000	72-96	Higado
V (factor lábil)	350.000	15-24	Higado
VII (factor estable)	60.000	4-6	Higado
VIII $\left\{ \begin{array}{l} \text{VIIIc} \\ \text{VIII RAg-vW} \end{array} \right.$	$\begin{array}{l} 25.000-110.000 \\ > 1.000.000 \end{array}$	10-18	$\begin{array}{l} ? \\ \text{Endotelio vascular} \\ \text{megacariocitos (?)} \end{array}$
IX (P.T.C.)	60.000-70.000	18-30	Higado
X	54.000	48-60	Higado
XI (P.T.A.)	185.000	60	Higado
XII (Hageman)	80.000	50-70	Higado (?)
XIII (F.S.F.)	320.000	3-4 días	Megacariocitos, higado, bazo, útero, etc.
F. Fletcher (precalicreina)	107.000	?	?
F. Fitzgerald, (quininógeno de alto peso molecular)	170.000	?	?

tos (1), (16).

Los factores de coagulación se dividen por su función en;

Grupo de protrombina: Incluye los factores II, VII, IX y X, requieren de iones de calcio para la unión de estos factores a la superficie fosfolipídica donde ocurre su activación a la forma enzimática, la vitamina K interviene en forma muy importante en la síntesis de factores funcionales en este grupo, por lo tanto se conocen estos factores como dependientes de la vitamina K.

Grupo del Fibrinógeno: Incluye los factores I, V, VIII y XIII. Se les nombra grupo de factores consumibles porque se utilizan durante la formación de fibrina y por lo tanto, no existen en el suero.

Grupo de contacto: Comprende a los factores XI y XII, a las proteínas plasmáticas, precalicreína y a cininógenos de peso molecular elevado. Se ocupan de la activación y requieren el contacto con una superficie con cargas negativa para su acción se relacionan con los sistemas fibrinolíticos, de las cininas y del complemento.

3.1 Primera fase de la coagulación sanguínea.

Desde los primeros trabajos relacionados con el esquema de la coagulación sanguínea se postuló que el mecanismo de activación tiene las siguientes tres etapas importantes.

Generación de la tromboplastina.

Esta enzima o complejo activador no se encuentra de manera circulante sino que se genera durante la activación: extrinseco e intrinseco.

El mecanismo extrínseco se inicia cuando la sangre entra en contacto con elementos tisulares; Un factor tisular (factor III) relacionado con los microsomas o las membranas celulares compuestas por fosfolípidos y una fracción proteica, se combina alguno de ellos con el factor VII y en presencia de calcio ionico, forma una enzima o complejo enzimatico capaz de activar al factor X. El factor X activado Xa, adquiere importante actividad proteásica, pues formara con moléculas de fosfolípidos (plasmaticos o plaquetarios), calcio y el factor V, un complejo activador o "protrombinasa" que actua sobre la protrombina (factor II) y genera la trombina (factor IIa)

El mecanismo intrinseco ocurre cuando la sangre tiene mínimo contacto con factores tisulares, esta vía de activación inicia por la acción sobre el factor XII tambien llamado de Hageman por las plaquetas activadas, superficies rugosas o por elementos de cargas negativas o determinada configuración esterástica, tales como caolín, membranas celulares, colágeno, lipopolisacarido, que modificando la conformación molecular facilitan su conversión en Factor XIIa que presenta menor solubilidad en medio acuoso y adquiere una actividad proteásica - que la ejerce sobre el factor XI y lo convierte en factor XIa y activa también a la precalicreína, estas acciones proteolítiti

cas del factor XII sobre sus diferentes substratos son potenciados por un quininógeno plasmático de alto peso molecular.

El factor Xa continúa la reacción en cadena activando - el factor IX y transformandolo, en presencia de calcio en - factor IXa, esta activación provoca cambios en el peso molecular y la movilidad electroforética del factor IX lo que en consecuencia da la ruptura de dos uniones peptídicas y la liberación de un fragmento molecular. El factor IXa se une al factor VIII sobre partículas o micelas de fosfolípidos y en presencia de calcio forma un complejo activador del factor X similar al referido en la via extrínseca.

El factor X compuesto de dos cadenas polipeptídicas, liviana y pesada, es activado por ruptura de una unión arginina leucina en la cadena pesada, que lo convierte en factor Xa alfa lo que es seguida por una segunda proteólisis de la cadena pesada con eliminación de un pequeño glucopéptido, - que lo convierte en factor Xa beta. Tanto el factor Xa alfa y el beta tienen similar acción coagulante.

Una vez generado el factor Xa forma un complejo activador con fosfolípidos, calcio, factor V y es capaz de degradar la protrombina factor II.

La participación más efectiva de los factores V y VIII- en esta activación en cadena exigiría una modificación previa de su molécula por parte de la trombina, por lo cual la generación de cantidades mínimas de trombina tienen una fun-

ción aceleradora y amplificadora de la primera etapa de la coagulación y se le denomina FENOMENO POSITIVO DE RETROALIMENTACION, por otra parte, mayor cantidad o mayor acción de la trombina inactivaria ambos factores, como otras proteasas lo que puede constituir un freno o inhibición y se le denomina fenomeno NEGATIVO DE RETROALIMENTACION.

No es posible mantener separadas las vías extrínseca e intrínseca de la generación de la protrombinasa pues existe interrelación entre ambas y la deficiencia en los factores no siempre puede ser reemplazadas por la integridad de otra vía.

3.2 Generación de la trombina.

El factor Xa es capaz de activar de forma directa a la protrombina factor II, pero esta acción se acelera y aumenta marcadamente hasta 20,000 veces en presencia del factor V, fosfolípidos y de calcio, con los cuales forma un complejo activador de la protrombina y protrombinasa, en ella el fosfolípido da la matriz lipídica en forma de interfase agua lípido, al que se adhiere el factor V, el factor Xa y la protrombina, siendo el calcio el factor aglutinante del complejo enzima-substrato. La protrombina factor II es degradada por la protrombinasa en dos rupturas moleculares sucesivas dando origen a tres fragmentos intermedios. Uno de los cua-

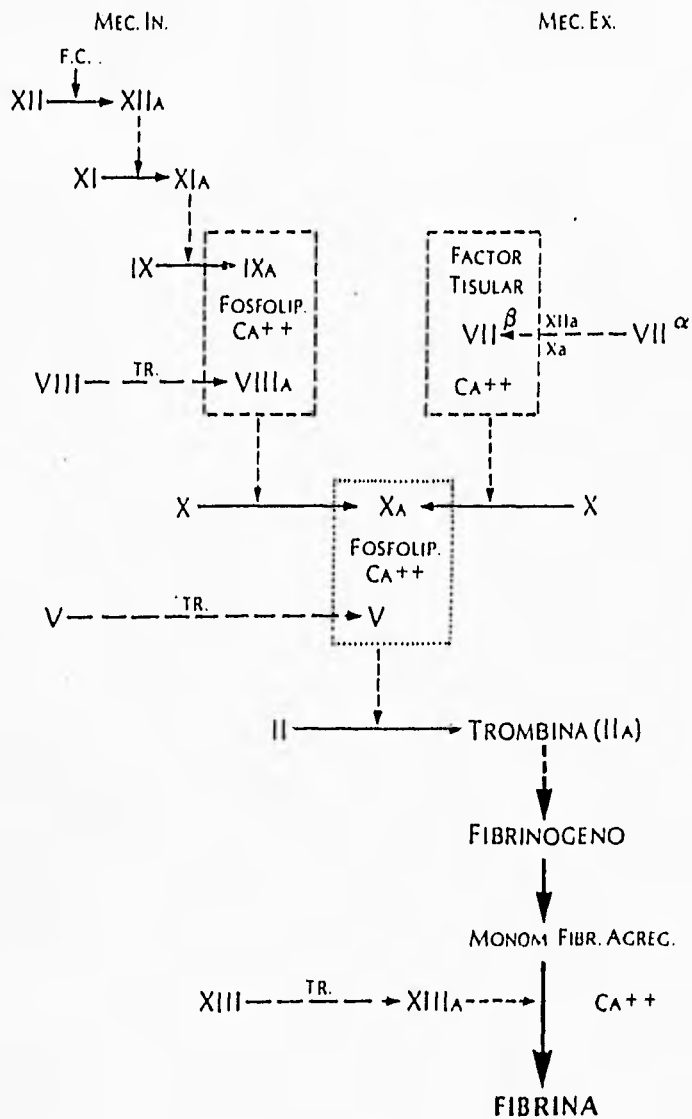


Figura No. 1.- Representación esquemática del mecanismo de la coagulación de la sangre.

les es el precursor de dos cadenas polipeptídicas y puede actuar sobre el fibrinógeno y transformarlo en fibrina. En los fragmentos de degradación de la protrombina, el fragmento 1 - tendría los sitios fuertes de adsorción de calcio y fosfolípidos, muy importante para la formación del complejo protrombina-protrombinasa, mientras que en el fragmento 2 estarían los sitios fijadores de factor V y de adsorción débiles de calcio

La protrombina factor II, se modifica por acción de la - vitamina K que actúa como cofactor de una enzima carboxilasa y provoca la formación de grupos ácidos que le permite adquirir capacidad de fijar calcio y sales de bario, esto cambia la forma molecular y le permite adherirse al fosfolípido de - la protrombinasa y así se da la formación de trombina.

La proteína C es un siminógeno el cual es activado por - trombina ligado a este cofactor endotelial trombomodulina, - produciendo que la serina proteasa asegure la degradación proteolítica y active los factores VIII y V, los cuales son esenciales para la generación de trombina.

La proteína serpins al presentar un desplazamiento de la Arginina por Met 358 produce un incremento en el rango de inhibición y activación de la proteína C de 4,000 veces.

3.3 Formación de Fibrina.

La molécula de fibrinógeno se halla formada por tres par

res de cadenas polipeptídicas, llamadas alfa, beta y gama, unidas entre si por puentes disulfuros y que forman luego un dímero a través de uniones disulfuros entre las cadenas alfa y gama, su transformación a fibrina se puede separar en tres etapas. En la primera la trombina actúa rompiendo las uniones argininas del fibrinógeno provocando la liberación de la porción de la cadena alfa y beta y dan lugar a los péptidos A y B. La segunda: el fragmento restante de la molécula de fibrinógeno, denominada ahora monómero de fibrina se agregan entre si por uniones de tipo hidrógenos, no covalentes, en forma termino-terminales y laterales formando polímeros de fibrina, reacción que se acelera en presencia de calcio, esta fibrina es soluble ante agentes reductores alcalinos o ácidos. En tercera etapa: los polímeros de fibrina se estabilizan haciéndose insolubles por los agentes reductores mencionados, a la vez que el coágulo adquiere mayor elasticidad y fuerza cohesiva y mayor resistencia su degradación por enzimas fibrinolíticas por enlaces covalentes. Para que se den estas reacciones químicas son catalizadas por una enzima tipotranspeptidasa factor XIII que se encuentra normalmente en el plasma.

3.4 Sistema fibrinolítico.

La fibrina estabiliza el trombo y sirve de base al tejido conectivo cicatrizal, una vez cumplida su misión la elimi

nación de esta se da a través de la fibrinolisis la cual se -
constituye principalmente por el plasminógeno la cual al unír -
se a la fibrina sufre una división dando lugar a la plasmina
adquiriendo actividad proteasica y su acción debe limitarse -
al sitio de la lesión. La plasmina ejecuta una degradación a
simetrica progresiva de la fibrina, formando metabolitos pro -
teínicos distintos que se conocen como productos de degrada -
ción de fibrina, estos fragmentos se depuran en el higado y -
su acción puede verse inhibida por : Antiplasmina alfa₂ y ma -
croglobulinas alfa₂.

Se ha descrito que en los pacientes obesos con distribu -
ción central grasa, tal vez se caractericen por anormalidades
en la función de coagulación y actividad fibrinolítica, esto
incluye, altos niveles del factor VII antígeno fibrinogeno, -
plasminogeno, activador e inhibidor del plasminogeno y ATP ba
sal y bajos niveles de venoclusión posterior.

El factor VII y fibrinógeno se han reportado como factor
de riesgo para una discrasia cardiovascular.

El fibrinogeno esta directamente relacionado con la cin -
tura y el radio de la cadera y el factor VII esta directamen -
te relacionado con la duración de la obesidad por lo que se -
han relacionado como significativa causa de discrasia isquemí -
ca del corazón por venoclusión. (9)

La noradrenalina produce vasodilatación endotelio-depen -
diente, efecto que es atribuible a la activación de recepto -

res alfa, en los vasos coronarios el endotelio favorece la relajación por agentes que activan adrenoreceptores beta, pero tal influencia no se observa en arterias sistémicas. La serotonina también produce relajación endotelio-dependientes en - diversas arterias sistémicas (coronarias, renales, femorales y mesentericas).

Las principales acciones biológicas que se reconocen en el factor de relajación derivado del endotelio son:

a) relajación del músculo liso vascular; b) inhibición de la agregación plaquetaria; c) inducción de desagregación plaquetaria y d) inhibición de la adhesión de las plaquetas a las superficies endoteliales. Las influencias mencionadas a,b,c - son compartidas por la prostaciclina, no así el antagonismo - para la adhesión de plaquetas al endotelio que lo presenta - claramente el factor de relajación derivado del endotelio que no presenta en el caso de PGI_2 .

Las células endoteliales presentan interacciones con leucocitos, con diferentes factores de la coagulación y con sus propios productos como el factor de relajación derivado del - endotelio, el cual si es alterado por ciertos inhibidores de las lipooxigenasas y ciertas enzimas oxidativas del ácido araquidónico producen la relajación del músculo vascular.

Existe una continua y activa relación entre la pared vascular y los neutrófilos, es por adherencia, o porque los polimorfonucleares del "pool" marginal atraviesan el endotelio. -

Tales interacciones son alteradas bruscamente durante la inflamación aguda y la injuria vascular, proceso que incrementa la adherencia y migración leucocitaria extravascular. Un fenómeno semejante se observa también en la injuria vascular. diversos factores plasmáticos, los productos del ácido araquidónico, metabolitos de lipoxigenasas (leucotrienos) promueven la adhesión de polimorfonucleares al endotelio. Un potente agente activador de los neutrófilos, que es liberado por las células endoteliales, las plaquetas y varios tipos de leucocitarios (neutrofilos, monocitos y eosinófilos es el llamado factor agregante plaquetario. Los gránulos de los neutrófilos contienen proteasas neutras y ácidas capaces de digerir las membranas basales vasculares y se sabe también que las elastasas leucocitarias pueden desprender células endoteliales con liberación de nucleótidos de adenina.

Los monocitos, al igual que los neutrófilos son capaces de adherir al endotelio vascular y tambien de producir "monocinas" que promueven el crecimiento de las células endoteliales en cultivo. Por su parte, el interferón inhibe la proliferación endotelial y aumenta la producción de PGI_2 in vitro. la interleucina-1, que genera a su vez una actividad procoagulante, que favorece claramente la formación del trombo. Sin embargo, la trombina también es capaz de incrementar el llamado factor tisular endotelial y de disminuir la activación de proteína C por la trombina, atenuando la formación del comple

jo proteína C-S sobre las células endoteliales. Heriksen - descubrió como las células endoteliales pueden modificar las lipoproteínas de baja densidad hacia una forma capaz de ser reconocida por los receptores de los macrófagos, de esta manera se interrumpe el endotelio que está sobre la capa de monocitos cargados de lípidos (células espumosas).

Las áreas interrumpidas del endotelio inducen a la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas - el cual es quimotáctico para los monocitos, promoviendo así la infiltración vascular por dichas células.

Una actividad de las células endoteliales que ejerce - gran fuerza antritrombótica es la liberación de uno de sus - productos fundamentales: el factor tisular activador del - plasminógeno se regula el proceso de la fibrinólisis, convirtiendo el plasminógeno en plasmina, poderosa enzima capaz de atacar a la fibrina y a los factores de coagulación. Por su parte, la proteína C activada puede inactivar al inhibidor - del activador tisular del plasminógeno, favoreciendo así la lisis del trombo. Los agentes que estimulan la liberación de factor tisular son: acetilcolina, histamina, altas dosis de prostaciclina, la trombina, pero el más poderoso es el factor agregante plaquetario.

La proteína C es una serinoproteasa que activada por - trombina se convierte en un poderoso anticoagulante, se po

ne como manifiesto la capacidad del endotelio para potenciar la activación de la proteína C por la trombina. El cofactor que prestan las células endoteliales para formar un complejo con trombina. activador de la proteína C se denomina trombomodulina. A su vez, la trombomodulina produce inhibición de la capacidad de la trombina para coagular fibrinógeno y para activar plaquetas. La velocidad optima de activación de la proteína C requiere asimismo la presencia de una superficie fosfolipídica de las plaquetas y de proteína S. La proteína S al endotelio es independiente de la proteína C de las células endoteliales. Las células pueden degradar proteína S, pero la presencia de proteína C activada disminuye tal proceso, permitiendo que el complejo proteína C proteína S permanezca intacto sobre la superficie del endotelio. La proteína S ha sido encontrada en plaquetas y es liberada al estimular dichas células con trombina.

La proteína C es una serinoproteasa que actúa como poderoso anticoagulante y que utiliza a las células como soporte para formar complejos con sus cofactores, otro inhibidor de serinoproteasa que actúa como poderoso anticoagulante, se trata de la llamada antitrombina III, cuyo nivel de acción consiste en la activación de diversas enzimas de la coagulación (trombina, Xa, XIa, XIIa) y el fibrinógeno y se inhibe por la presencia del factor plaquetario-4

Proteoglicanos; dentro de este grupo los glicosaminoglí

nos son los que gobiernan la estructura del vaso y comprenden: el ácido hialurónico, el condroitinsulfato, al dermatansulfato, el keratan sulfato, al heparan sulfato y a la heparina a las cuales se les atribuyen la capacidad de mantener la elasticidad vascular, influenciando la hidratación del tejido la regulación de la permeabilidad de las macromoléculas desde el plasma a través de la pared vascular, control del depósito de lípidos y modulación del balance homeostático controlando la interacción de los componentes de los vasos.

En la capacidad anti trombogénica, cabe consignar que la heparina, dermatansulfato y heparansulfato ejercen poder anticoagulante, la heparina actúa sobre la trombina y otras serinoproteasas, combinándose con la antitrombina III e induciendo cambios que facilitan su mejor unión con trombina, además los proteoglicanos interfieren con la fibrinogénesis de el colágeno necesaria para que este desencadene agregación plaquetaria, adicionalmente los proteoglicanos actúan como portadores del factor agregante plaquetario. El heparan sulfato es similar a la heparina y el dermatansulfato inhibe la secreción plaquetaria inducida por trombina. Los glicosaminoglicanos son producidos y secretados por las células musculares lisas y por las células endoteliales, aunque existen diferencias entre ambas. Las células endoteliales producen mayor cantidad de heparan sulfato, mientras que los miocitos generan mayor cantidad de dermatansulfato.

Hay diferentes tipos de colágeno y diversas moléculas de la matriz del vaso que modulan el depósito, contacto, crecimiento, diferenciación y migración de las diferentes células.

Se ha comprobado que los colágenos intersticiales (I y - III) son capaces de desencadenar la adhesión, agregación y la reacción de liberación plaquetaria; pero los colágenos IV y V de la membrana basal no producen los mismos efectos, cuando - la herida es leve, puede exponerse la membrana basal, produciéndose una modesta reactividad plaquetaria, si la extensión y profundidad de las injurias son mayores, afloran expuestas las superficies endoteliales y entran en acción los colágenos intersticiales, que son responsables de una mayor reactividad de los trombocitos.

La migración y proliferación de células endoteliales son una respuesta a la injuria leve, tendiente a reconstruir la - capa del endotelio lesionado. La guía del colágeno de tipo V, de la laminina y de colágeno tipo IV es indispensable para - que se produzca esta reacción. Se ha comprobado que el complejo de las glicoproteínas plaquetarias IIb y IIIa, en presencia de calcio y de magnesio, son el receptor común para las - llamadas proteínas adhesivas como la fibronectina, el factor de von Willebrand y el fibrinógeno. La fibronectina es una - glicoproteína de alto peso molecular que sintetizada por las células endoteliales (Jaffe) es liberada a la luz vascular y hacia el subendotelio, organizándose como tejido conectivo y

la membrana basal (yamada). Una de sus funciones específicas es la adhesión y para ello necesita colágena. Además de sus interacciones con el colágeno, actúa con la fibrina y la heparian, sirviendo de substrato para la trombina, el plasminógeno y factor XIII y aumenta la activación del plasminógeno a cargo de la urocinasa.

El factor de von Willebrand tiene una expresión antigénica y regula diversas actividades biológicas, el tiempo de sangría, la adhesión plaquetaria, la capacidad como cofactor de la ristocetina, la competencia de movilizar el factor VIII interesa saber que durante los periodos de remisión de la púrpura trombocitopénica trombótica (enfermedad endotelial típica) se ha podido detectar la presencia del factor de von Willebrand alterado. Adicionalmente, durante dicha patología aparecen otras anomalías relacionadas con los productos liberados desde las células endoteliales, tales como disminución de la lisis del trombo y depresiones en los niveles de prostaciclina. Tanto es así PGI₂ ha sido empleada con resultados promisorios en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica. La liberación del factor de von Willebrand desde las células endoteliales pueden ser aumentada por el factor tisular activador del plasminógeno y que tanto la prostaciclina como La PGE₁ inducen estimulación del factor tisular activador del plasminógenos, por un mecanismo AMPc-dependiente.

Capítulo 4

Defectos vasculares

4.1 Diagnóstico clínico.

El diagnóstico de los trastornos de la coagulación se basa en datos clínicos y de laboratorio. El interrogatorio cuidadoso es esencial para interpretar en forma adecuada los resultados de los estudios de laboratorio. El interrogatorio consiste en.

1.- Antecedentes familiares de sangrado. Si los hay, ¿cuál es la forma de transmisión hereditaria?

2.- ¿Ha habido sangrado o equimosis anormales en forma espontánea o después de la lesión, extracción dental o intervención quirúrgica?

Las equimosis espontáneas mayores que la palma de la mano son generalmente importantes. Cuando hay sangrado excesivo es necesario solicitar detalles específicos sobre el tamaño de la laceración y la duración del sangrado.

En las extracciones dentales, muchos vasos sanguíneos de pequeño calibre se desgarran lo que constituye una buena prueba de la hemostasia. El sangrado posterior a la extracción que dura más de 24 hrs o el que presenta después de 3 o 4 días deben hacer sospechar hemostasia anormal.

Hay que preguntar si recibe medicamentos y cuales son para asegurar que no obstaculicen la hemostasia pues el áci-

do acetilsalicílico a dosis ordinarias puede prolongar el tiempo de sangrado y debe suspenderse varios días antes de las intervenciones quirúrgicas, la fenilbutazona, la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos también prolongan en tiempo de sangrado.

En los niños el interrogatorio debe incluir la información referente a: tiempo de sangrado en cortaduras, frecuencia y tamaño de los hematomas del cuero cabelludo, extensión de equimosis por traumatismos menores ejemplo: caídas, existencia de sangrado nasal prolongado.

Exploración física.

Debe investigarse si ha existido sangrado anormal en la piel. Las equimosis sugieren sangrado anormal en vasos de ca libre relativamente grande.

Las petequias, que son pequeñas hemorragias en punta de alfiler, requieren búsqueda cuidadosa, en especial alrededor de los tobillos.

Sangrado de mucosas. Deben buscarse hemorragias en la mucosa bucal y la conjuntiva.

Transtornos hereditarios de tejido conectivo. La elasticidad anormal de la piel y la hipersensibilidad de las articulaciones, pueden causar sangrado vascular.

El interrogatorio cuidadoso es la mejor prueba de detección que existe, no obstante las pruebas de laboratorio están indicadas en algunas circunstancias que indiquen anomalías

Anomalías de los vasos, plaquetas o ambos.

A) Púrpuras

1) Púrpura trombocitopénica.

- a) Secundaria
- b) Ideopática
- c) Neonatal
- d) Trombótica
- e) Hereditaria.

2) Púrpura No trombocitopénica.

- a) Trombastenia, Trombocitopenia y anomalías de liberación de plaquetas.
- b) Alergica o de Henoch-Schönlein
- c) Infecciosas
- d) Otras.

B) Defectos adquiridos en el tejido conjuntivo celular

- a) Escorbuto
- b) Amiloidosis

C) Defectos hereditarios en el tejido conjuntivo - celular.

- a) Síndrome de Ehlers-Danlos
- b) Síndrome de Marfan
- c) Osteogenia imperfecta
- d) Pseudoxantoma elástico
- e) Teleangiectasia hemorrágica

D) Defectos en la Adhesividad hereditarios

- a) Síndrome de Bernard-Soulier
- b) Enfermedad de von Willebrand

E) Defectos en la Adhesividad adquiridos.

- a) Enfermedad de von Willebrand
- b) Uremia

F) Por infecciones

- a) Tifoidea
- b) Endocarditis bacteriana subaguda
- c) Meningococcemia
- d) Septicemia
- e) Infecciones virales infantiles
- f) Rickettsiosis.

G) Por farmacos.

- a) Exantema purpúrico
- b) Erupción maculopapular
- c) Medicamentos PGI₂ dipiradimol.

H) Disproteïnemia

- a) Macroglobulinemia
- b) Mieloma múltiple
- c) Crioglobulinemia

I) Inmune

- a) Lupus eritomatoso generalizado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

4.2 Defectos Vasculares.

Los defectos vasculares son comunes, pero por lo regular no causan un problema grave de sangrado, el cual se observa - sobre todo en mucosas o piel, comienza inmediato despues de - la lesión del endotelio capilar. La cuenta de plaquetas suele ser normal, al igual que las pruebas de función plaquetaria y cesa en 24 a 48 hrs. rara vez recurre.

Son muchas las lesiones que existen, muchas de ellas no son tan comunes sin embargo vamos a mencionar algunas de las más características.

Infecciones: Pueden provocar hemorragias petequiales y - púrpuricas como la meningococemia, septicemia, tifoidea, endocarditis bacteriana subaguda, rickettsiosis, infecciones virales infantiles, como el sarampión. El mecanismo que interviene probablemente sea una lesión microbiológica de los vasos microscopicos (vasculitis) o la coagulación intravascular diseminada. Pueden desempeñar cierto papel la trombocitopénia y los transtornos de la función plaquetaria o de la coagulación (disfibrinación), además de los defectos vasculares.

Farmacos: A veces provocan hemorragias anormales. En estos casos la lesion vascular esta mediada por la formación de anticuerpos estimulados por el fármaco, y el depósito de complejos inmunes en las paredes de los vasos, con producción - de una vasculitis de hipersensibilidad. Algunos fármacos como

la penicilina y las sulfonamidas, pueden provocar exantema purpúrico, con o sin urticaria o erupción maculopapular.

Deficiencia heredada de proteína C: La proteína C es una serina (serin-protease-inhibitor) que inactiva los factores Va y VIIIa; para su síntesis hepática depende de la vitamina K. La deficiencia se transmite con carácter autosómico dominante el gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 2. En algunos pacientes puede provocar fenómenos vasooclusivos, - trombosis en recién nacidos puede producir purpura fulminans, condición extrema de gravedad que termina con la vida de los recién nacidos en pocos días pues su concentración de proteína C es menor de 1% del valor normal

Escorbuto: El sangrado en el escorbuto se debe a producción insuficiente de colágena, componente esencial de la sustancia intercelular de la pared capilar. La producción inadecuada de colágena se debe a falta de síntesis de hidroxiprolina debido a que no hay ácido ascórbico. En algunos casos el escorbuto se ha descrito un defecto de la función plaquetaria. Es característico el sangrado perifolicular en la piel, en los músculos, en el aparato gastrointestinal en vías urinarias. Los signos clínicos que sugieren escorbuto son gingivitis e hiperqueratosis de la piel. Cuando se sospecha el diagnóstico puede confirmarse si se encuentra un bajo contenido de ácido ascórbico en leucocitos. Se trata administrando vitamina C.

Trastornos hereditarios del tejido conectivo subendote-

lial: dan lugar a manifestaciones hemorrágicas de intensidad variable entre los que se incluyen:

Síndrome de Ehlers-Danlos: Causa predisposición a las hemorragias relacionadas con trastornos en la formación del sosten de colágenos, lo que conduce a la ruptura de la pared vascular, a alteraciones de la retracción de dicha pared después de su ruptura y a la disección de hematomas a lo largo de los planos tisulares, las plaquetas no se adhieren en forma adecuada a la colágena defectuosa, lo que causa una diátesis hemorrágica semejante a la que existe en los defectos cualitativos de las plaquetas. La tendencia a experimentar una hemorragia leve que a menudo se producen en el síndrome Ehlers-Danlos, se debe a anormalidades de la colágena.

Osteogenesis imperfecta: También conocida como fragilidad ósea es un grupo de alteraciones estrechamente relacionadas genéticas, en su mayoría hereditarias, de la síntesis del colágeno tipo I que da lugar a cambios principalmente en el esqueleto, articulaciones, ojos, oídos, dientes, piel, tejido conectivo subendotelial. Se observan petequias, púrpura y hemorragias diseminadas en todo el cuerpo especialmente en piel, membranas mucosas y superficies serosas. De la misma forma las glándulas suprarrenales aparecen hemorrágicas y parcialmente necróticas, la endotoxemia produce una miocarditis intersticial aguda. La causa del colapso circulatorio parece ser básicamente la sepsis masiva y la toxemia, cuando este proceso se diagnosti-

ca rápidamente y se trata adecuadamente con dosis masivas de -
antibióticos y esteroides, es posible la supervivencia y la re-
cuperación completa del paciente.

Seudoxantoma Elástico es una alteración de la síntesis de
elastina, no se ha definido el defecto bioquímico del tejido -
conectivo, Es característico encontrar tiempo de sangrado pro-
longado en estos pacientes, a causa del tejido conectivo suben-
dotelial anormal. Es interesante que los pacientes con pseudo-
xantoma elástico sufran mayor incidencia de procesos tromboem-
bólicos, además del trastorno hemorrágico, que puede ser gra-
ve.

Purpura de Henoch-Schonlein.: también llamada púrpura al-
érgica, es una enfermedad por hipersensibilidad sistémica de
causa desconocida, caracterizada por un exantema purpúrico, -
cólicos abdominales, poliartralgias y glomerulonefritis aguda,
todos estos cambios supone que dependen de depósitos de com-
plejos inmunes circulantes dentro de los vasos de toda la eco-
nomía y dentro de las regiones mesangiales glomerulares. Se
produce una vasculitis generalizada, acompañada de glomerulone-
fritis aguda. Con técnicas de inmunofluorescencia se pueden -
observar depósitos de IgA, C³ y fibrina dentro de las regiones
mesangiales de los glomerulos. NO sabemos que es lo que desen-
cadena la reacción inmunológica, pero hay datos que sugieren -
una activación de la vía alterna del complemento, porque a ve-
ces se descubre properdina en los glomérulos.

Disproteïnemia: Puede presentarse púrpura vascular en la macroglobulinemia. Los mecanismos de la púrpura quizá consistan en lesión de las paredes vasculares por las proteínas, además de anoxia capilar debida a hiperviscosidad. La coagulación y la función plaquetaria pueden ser anormales, a consecuencia de la interacción de la paraproteína con los factores de la coagulación o con las plaquetas. Un tipo extremadamente grave de púrpura maculopapular relacionado con la crioglobulinemia mixta, las lesiones vasculares son provocadas por depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares. La crioglobulinemia mixta, provocada por un compuesto formado por IgG e IgM con actividad anti IgG puede proceder en diversos trastornos, incluyendo infecciones y anomalías autoinmunitarias. La crioglobulinemia mixta y la púrpura pueden relacionarse también con artralgiyas, debilidad y nefritis, sin un trastorno primario identificable. En la púrpura hiperglobulinemia benigna se descubren, en forma característica puntos púrpuricos en la cara anterior de las piernas, junto con aumento del nivel de globulina gamma en suero. Los depositos amiloides pueden infiltrar los vasos sanguíneos en la piel, tejidos blandos y vísceras; Haciendolos muy fragiles y causando un trastorno hemorragico difuso, puede existir deficiencia aislada del factor X, que se debe a la formación de complejos entre el factor X y los componentes de la sustancia

amiloidea.

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: Tiene un rasgo autosómico dominante. Las telangiectasias se deben a dilataciones múltiples de capilares y arteriolas que están revestidas de una capa delgada de células endoteliales, la tendencia hemorrágica es provocada por la fragilidad mecánica de los vasos dilatados, clínicamente puede observarse en cualquier parte de la piel, también en las mucosas de nariz y boca, las vías gastrointestinales o urinarias. El sangrado puede recurrir a partir de cualesquiera de esos sitios. Las telangiectasias cutáneas se ponen blancas al presionarlas, pues la sangre no es extravascular sino que se encuentra dentro de la dilatación capilar. El diagnóstico se hace con base en la tríada clínica de telangiectasia, hemorragia y distribución familiar. En estos pacientes es común la anemia crónica por deficiencia de hierro.

Lupus eritematoso generalizado: Los pacientes sufren un estado de trombofilia adquirida; se han identificado diversos mecanismos como responsables de la misma, entre los que destacan anomalías funcionales del complejo factor VIII/vWF; - anticoagulantes lúpicos, anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de prostaciclina y otros, se han estudiado el funcionamiento de algunos de los mecanismos antitrombóticos naturales, como lo sistemas proteína C/proteína S/ Trombomodulina, trombina/antitrombina III y fibrinólisis/ antifibrinólisis, - en todos estos sistemas se encontraron alteraciones relaciona

das con trombofilia y, en algunos casos con anticuerpos. Uno de cada cuatro enfermos de lupus tuvo deficiencia adquirida de proteína C funcional y S, principalmente aquella acoplada a C4-bp y ambas asociadas con anticuerpos antifosfolípidos, se hallaron anticuerpos antitrombomodulina como responsables de la deficiencia funcional de la proteína C en ciertos enfermos se encontró deficiencia adquirida de antitrombina III y en su mayoría se reconoció deficiencia funcional grave de la actividad del activador tisular del plasminógeno (TPA). La cual se debió en algunos casos a incremento de la actividad de su inhibidor natural (PAI). La trombofilia lúpica es multifactorial y que el mal funcionamiento de los mecanismos antitrombóticos naturales desempeña un papel en la misma. Se ha descrito también anticuerpos antiproteína C, antiproteína S y anti TPA, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con trombosis venosa recurrente, trombosis arterial, pérdida fetal repetida y trombocitopénica.

Síndrome de von Willebrand: Es un padecimiento que se caracteriza típicamente por una disminución de la actividad coagulante del factor VIII (VIII;C) y la reducción concomitante del antígeno relacionado con el factor VIII o factor de von Willebrand (VIII/vWF:Ag). El defecto en la formación del tapón plaquetario se debe a la reducción de la adhesividad de las plaquetas a las superficies subendoteliales. Se hereda como rasgo autosómico dominante se caracteriza por una tendencia

leve a moderada de hemorragia. En la tipo 1 hay disminuciones proporcionales de los factores VIII:C y VIII/vWF:Ag, en el tipo 2 hay una anomalía cualitativa del complejo factor VIII/vWF, la disminución en la adhesividad se debe a una baja concentración plasmática del factor vWF, cuya función es mediar la interacción de las plaquetas con el subendotelio. La infusión de plasma normal o de un crioprecipitado que contenga el complejo factor VIII/vWF corrige por algún tiempo el defecto en la función plaquetaria. Sin embargo, la hemorragia en la enfermedad de von Willebrandse debe tanto a la disminución de la actividad coagulante del factor VIII como al defecto en la formación del tapón plaquetario.

4.3 Metodos de laboratorio

Solo se mencionaran los metodos que se pueden utilizar en el consultorio dental y los basicos requeridos en la valoración del paciente, si se tiene sospecha de alguna alteración es conveniente que se realizen estudios específicos para la obtención de un diagnostico certero.

Tiempo de Hemorragia: La duración de la hemorragia procedente de una punción cutánea en la oreja es una medida de la función plaquetaria, así como de la integridad de la pared vascular. Se realiza la punción en el lobulo de la oreja previa asepsia y se permitirá que la sangre fluya de la herida sin presión dejandola gotear sobre un papel filtro, cuando la

hemorragia vaya siendo más lenta, se toca la herida suavemente con una parte limpia del papel a intervalos de 30 seg, cuando la sangre no tiña el papel se para el reloj y se registra el tiempo. El limite normal es hasta de 6 min a 10 mi. los resultados son limitrofes, por encima de los 10 min. son definitivamente anormales.

Metodo de Ivy: se coloca un manguito para medir la presión en el brazo por encima del codo, y se insufla hasta alcanzar 40 mmHg. se limpia con alcohol un area del antebrazo excenta de venas visibles se hace la punción con la lanceta y se empieza a cronometrar, se aplica suavemente el papel filtro en el sitio de la punción a intervalos de 30 seg, cuando la sangre no tiña el papel se mide el tiempo, con este metodo el tiempo de hemorragia normal es de 2 a 3 min.

Prueba del torniquete: La fragilidad capilar se mide manteniendo una presión media entre la presión sistolica y diastolica durante un intervalo de 5 min. Se traza un circulo de 38 mm de diametro en la superficie volar del brazo, de 7.5 a 10 cm por abajo de la flexura del codo, despues de los 5min se desinfla, los individuos normales pueden formar petequias y mas de estas se considera anormal.

Tiempo de protrombina; El plasma obtenido de una sangre a la que se ha añadido un anticoagulante que fija el calcio, se coagulara en pocos segundos, cuando se recalcificuen en presencia de tromboplastina hística. El tiempo transcurrido

entre la adición de calcio y la presencia de un coagulo es el tiempo de protrombina. Un plasma normal debe coagularse en - 12 seg, despues de añadir calcio con una troboplastina podero sa.

Tiempo de trombina (TT): Es una cuantificación de la con versión del fibrinogeno en fibrina, cuando en el plasma se en cuentran optimas concentraciones de trombina, la conversión - completa, por lo general, sucede en 5 a 6 seg.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Discusiones

La hemostasis es considerada como el mecanismo que mantiene la integridad vascular, regulada por los factores de coagulación y las plaquetas, sin embargo se ha demostrado que los elementos que constituyen los vasos participan activamente. Las células endoteliales ameritan mayor investigación debido a la importancia de sus funciones antes descritas.

Conclusiones.

El papel de las células endoteliales en la hemostasis es fundamental pues intervienen en la formación, regulación, y lisis del trombo, en armonía con los factores de coagulación y las plaquetas, estos forman un complejo que permite la formación del trombo en la pared del vaso en lo que es reparado, lo limita al área de la lesión para que no se disemine más allá produciendo una enfermedad trombotica. Su importancia es tal que si existe alguna alteración en las substancias que producen se ve afectado este mecanismo desconvocando en enfermedades hemorrágicas tales como: púrpura, lupus, enfermedad de von Willebrand, colagenopatias, entre otras. Podemos concluir que las células endoteliales son responsables de actividades enzimáticas reguladoras del sistema hemostático como:

- a) Factor activador del plasminógeno

- b) Factor de relajación derivado del endotelio (óxido nítrico)
- c) Factor de crecimiento derivado del endotelio.
- d) Factor VIII/vWF
- e) Proteínas del tejido conectivo.
- f) Antitrombina 3
- g) Sulfato de heparano.

Es muy importante que el cirujano dentista tenga especial atención en la historia clínica del paciente tomando en cuenta los antecedentes patológicos hereditarios y personales, así como el integrar a la historia clínica las pruebas de laboratorio en pacientes que requieran ser sometidos a una intervención quirúrgica o que se sospeche de alguna alteración sanguínea puesto que el mejor tratamiento que podemos realizar en estos casos es el profiláctico a través de un buen diagnóstico clínico y un tratamiento eficaz.

Bibliografía

- 1.- Alvaro. L.G. Prostaglandinas y compuestos relacionados, - acciones biológicas y aplicaciones clínicas. Argentina, - El Ateneo 1989 pag 103-135
- 2.- Arguelles J.R. Fundamentos de hematología, México D.F. Pa
namericana 1994. pag 179-185
- 3.- Cormack D.H. Histología de Ham, México D.F. Harla 1988 -
pag 202-207
- 4.- Emmerich J., Alhenc-Gelas M., Gandrille S., et all. Mecha
nism of protein C deficiency in patient with arginine -
358 alfa, antitrypsin (pittsburgh mutation): Role in the
maintenance of hemostatic balance. American Heart Asso
ciation, 1994 86 (suppl 1): 815
- 5.- Finn F. Histología, Buenos Aires Argentina. Panamericana
1994 pag 251-256
- 6.- Grupo cooperativo latinoamericano de hemostasis y trombo
sis. Hemorragia y trombosis, México D.F. Instituto Mexi
cano del Seguro Social 1988 pag 17-25
- 7.- Hoffbrand A.V. Hematología básica, México D.F. Limusa -
1991 pag 265-275
- 8.- Junqueira L.C. Histología Básica, Barcelona Salvat 1990
pag 231-236
- 9.- Licata G., Scaglione R., Avellone G., et all. Hemostatic
function in young subjects with central obesity: rela-

- tionship with left ventricular function. Metabolism 1995
44 : 1417-1421
- 10.- Karp G. Biología celular, México D.F. Mc Graw Hill 1987
pag 255
 - 11.- Leavell B.S. Hematología clínica, México D.F. Interamerica
cana 1987 pag 514-517
 - 12.- Leeson C.R. Histología, México D.F. Interamericana 1987
pag 251-258
 - 13.- Lichtaman M.A. Hematología clínica, México D.F. Interameri
cana 1983 pag 305-330
 - 14.- Lynch J.M. Métodos de laboratorio, México D.F. Interameri
cana 1977 pag 807-815
 - 15.- Marcus A.K. Manual de diagnóstico y de laboratorio, Mé-
xico D.F. Manual Moderno 1986 pag 154-163
 - 16.- McKenzie S.B. Hematología clínica, México D.F. Manual -
Moderno 1991
 - 17.- Packham M.A. Role of platelets in trombosis and hemostasi
sis. Canada Journal Physiology and pharmacology 1993 72
Pag 278-283.
 - 18.- Paulsen F.D. Histología básica, México D.F. Manual Mo-
derno 1991 pag 194-202
 - 19.- Postelin G. Proceeding of the international symposium
health during the biannual meeting of the sociedad Mexica
cana de cardiología in Veracruz, Ver. México 1994 pag -
60, 172-178.

- 20.- Ramzi S.C. Robbins patología estructural y funcional, España, Interamericana 1990 pag 728-739
- 21.- Rifkind R.A. Hematología clínica, México D.F. Interamericana 1998 pag 179-185
- 22.- Ross H.M. Histología texto y atlas a color, México D.F.- Panamericana pag 185-186
- 23.- Robbins S.L. Patología estructural y funcional, Tomo I, México pag 135-136,639
- 24.- Robbins S.L. Patología estructural y funcional, Tomo II, México pag 1383, 1319-1324
- 25.- Rubin E. Patología fundamentos, México D.F. Panamericana 1992 pag 290-292
- 26.- Schuschke L.A., Saari J.T., Miller F.M., et all. Hemostatic mechanism in marginally copper- deficient rats. Laboratory and clinical Medicine 1995 6: 748-752
- 27.- Thompson A.R. Hemostasia y trombosis, México D.F. Manual Moderno 1985 pag 7-19
- 28.- Todd santo I.D. Diagnóstico clínico por el laboratorio Barcelona Salvat 1983 pag 445-458.
- 29.- Ville C.A. Biología, México D.F. Interamericana 1985 - pag 121-122