



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MONOGRAFÍA DE HEMOSTASIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARÍA GUADALUPE LILIÁN GODÍNEZ DELGADO

TUTORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

ASESOR: C.D. DANIEL QUEZADA RIVERA

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
CAPITULO 1. COMPONENTES SANGUÍNEOS	5
1. Sangre	5
1.1 Plasma	6
1.2 Proteínas plasmáticas	7
1.2.1 Proteínas plasmáticas especializadas	8
1.3 Elementos celulares	10
1.3.1 Serie roja	11
1.3.2 Serie blanca	12
1.3.3 Plaquetas	15
CAPITULO 2. CARACTERÍSTICAS VASCULARES	17
2. Pared endotelial	17
2.1 Propiedades antitrombóticas	18
2.2 Propiedades protrombóticas	19
CAPITULO 3. COMPONENTES DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN	23
3. Cascada de la coagulación	23
3.1 Vía intrínseca	25
3.2 Vía extrínseca y vía común	25
CAPITULO 4. FÁRMACOS	28
4.1 Inhibidores (antiagregantes plaquetarios y trombolíticos)	28
4.2 Modificadores (anticoagulantes)	32
5. CONCLUSIONES	40
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
7. GLOSARIO	42

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano es un complejo de tejidos que deben ser conservados y nutridos a partir de una muy organizada red de vasos. Se constituye en un sistema que consta de arterias, venas, vasos capilares y sangre. Al inicio la sangre es impulsada por el corazón, recorre arterias que conforme se alejan del corazón se van haciendo mas pequeñas en diámetro hasta llegar a los capilares, de diámetro microscópico, y a través de sus paredes se realiza el intercambio de oxígeno por bióxido de carbono y otros desechos metabólicos de las células. De ahí, la sangre cuya composición química se ha modificado, pasa a las venas, de calibres progresivamente mayores, y regresa al corazón para iniciar un nuevo ciclo. También recolectan los alimentos disgregados por el sistema digestivo y los lleva a las células. Al pasar por el hígado y el riñón realiza una función depurativa, permitiendo que salgan de nuestro cuerpo sustancias nocivas. Al transportar células del sistema inmunitario, actúa en la defensa de nuestro cuerpo frente a los microbios. Su función transportadora no termina aquí, pues lleva las hormonas de un lugar a otro del cuerpo.

El objetivo de este trabajo es conocer mas detalladamente como funciona el mecanismo que nuestro organismo lleva acabo para que la sangre se mantenga en estado líquido dentro del vaso y conocer como se lleva acabo el mecanismo de coagulación cuando existe alguna lesión. Así mismo se describe el mecanismo de acción de los fármacos comúnmente utilizados con propiedades inhibitoras, modificadoras y estimulantes; que actúan directamente en la formación o disolución del coagulo.

CAPÍTULO 1. COMPONENTES SANGUÍNEOS

1. La sangre

En el ser humano, la sangre representa entre el 7 y 8 % del peso corporal, es un líquido de viscosidad variable, de color **rojo claro** cuando circula por las arterias y **rojo oscuro** cuando lo hace por las venas; su circulación desde el corazón hasta los tejidos y pequeñas células comprende un ciclo completo.¹

A lo largo de este ciclo, la sangre cumple las siguientes funciones vitales:

- **Respiratoria:** transportando el oxígeno que toma del aire de los pulmones y recogiendo bióxido de carbono de los tejidos.
- **Nutritiva:** mediante el aporte de sustancias nutritivas procedentes de la digestión.
- **Inmunitaria o defensiva:** protegiendo el organismo gracias a la presencia de los leucocitos o glóbulos blancos.
- **Excretora:** recogiendo los residuos y desechos para ser eliminados.
- **Transportadora:** de las secreciones y hormonas producidas por las distintas glándulas.
- **Reguladora:** manteniendo en equilibrio el agua del organismo, la temperatura corporal, etc.
- **Hemostática:** preservando la integridad del sistema circulatorio, limitando la pérdida de sangre en vasos lesionados.²

La sangre extraída del organismo y expuesta al aire, se convierte en una sustancia de consistencia gelatinosa, llamada COÁGULO. Mas tarde, se separa de éste una porción líquida, el SUERO que es el residuo líquido que se forma después de la coagulación.¹

La sangre contiene dos tipos de componentes:

a. Una parte amorfa líquida EL PLASMA

b. Otra parte forme que son los ELEMENTOS CELULARES que se subdividen en:

- I - SERIE ROJA (eritrocitos)
- II - SERIE BLANCA (leucocitos)

1.1 Plasma

Es la porción líquida de la sangre de color amarillento traslúcido en el cual están inmersos los elementos formes (celulares); corresponde al 55% del volumen sanguíneo total. **(Fig. 1)**

Se compone 95% de agua y 5% son sustancias orgánicas, inorgánicas, gases disueltos y proteínas plasmáticas. En el se hallan disueltas importantes sales minerales (cloruro sódico, cloruro potásico y sales de calcio), gracias a esto pueden disolverse las proteínas en el plasma para ser transportadas por la sangre.

Sus componentes proteicos son la albúmina, globulinas y fibrinógeno; este último interviene en la formación de los coágulos, al reaccionar con la enzima trombina.

El plasma interviene en la respiración, la coagulación, la termorregulación, el equilibrio hídrico y el iónico y es el medio de transporte de metabolitos, desechos, anticuerpos y compuestos hormonales.¹



Fig. 1 Plasma sanguíneo en la parte superior de color amarillo, la **serie roja** en la parte inferior y entre el plasma y la serie roja se encuentra la **serie blanca**.

1.2 Proteínas plasmáticas

Las funciones generales de las proteínas plasmáticas son, el transporte de compuestos a través de la sangre, regulación de la presión oncótica y el balance extra e intravasal de agua.

Las proteínas presentes en el plasma son la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. Estas pueden ser separadas por métodos químicos y así determinar la cantidad de cada una de ellas.

La albúmina, el fibrinógeno y la mayor parte de las globulinas son sintetizadas por el hígado a excepción de las γ -globulinas que se sintetizan en tejidos extrahepáticos.³

La albúmina y globulinas presentes en el plasma pueden fraccionarse por electroforesis lo que ha ayudado en la identificación de aproximadamente 22 fracciones, muchas de las cuales son subconjuntos de globulinas y se les ha agrupado en: albúminas, α -globulinas, β -globulinas y γ -globulinas.

1. PREALBUMINA Y PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE RETINOL. Son proteínas que duran sólo unas horas en la circulación antes de degradarse. Participan en el transporte de hormonas y en los problemas nutricionales y hepáticos su nivel desciende rápidamente.

2. ALBÚMINA. Es del 50-60% total de proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado y permanece en la circulación aproximadamente diecinueve días hasta que se metaboliza en los tejidos para lo que es fuente de aminoácidos. Sus funciones más importantes guardan relación con su tamaño que le mantiene dentro del torrente circulatorio, contribuyendo a retener líquido dentro de este espacio, y con su carga eléctrica negativa que le capacita como un gran transportador inespecífico de hormonas, iones y fármacos.

3. ALFA 1-GLICOPROTEÍNA Y ALFA 1-ANTITRIPSINA. Son los principales componentes de las alfa globulinas, la primera modula la respuesta celular y la segunda inhibe proteasas en la reacción de fase aguda.

4. CERULOPLASMINA. Proteína que contiene cobre y cumple con una función doble: oxidante de hierro y antioxidante general.
5. TRANSFERRINA. Es la proteína transportadora de hierro, en la anemia ferropénica su concentración se eleva.
6. BETA 2-MICROGLOBULINA. Pequeña proteína que forma parte de los antígenos de histocompatibilidad.
7. PROTEÍNA C REACTIVA. Es la proteína más sensible a los procesos inflamatorios, que causan elevación temprana e intensa de su concentración sanguínea.
8. INMUNOGLOBULINAS. Conjunto de proteínas de acción defensiva, reactivas con antígenos.

1.2.1 Proteínas plasmáticas especializadas

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Los factores de la coagulación son proteínas plasmáticas especializadas que participan en la formación del coágulo y actúan junto con las plaquetas, son 13 los factores principales que se designan con números romanos y que requieren la presencia de ciertos cofactores para su activación (calcio, fosfolípidos).³

FACTOR	NOMBRE	SÍNTESIS
I	FIBRINÓGENO	HÍGADO
II	PROTROMBINA	HÍGADO
III	FACTOR TISULAR, TROMBOPLASTINA	ENDOTELIO
IV	CALCIO	
V	PROACELERINA, FACTOR LÁBIL	HÍGADO, ENDOTELIO Y PLAQUETAS
VII	PROCONVERTINA, FACTOR ESTABLE	HÍGADO
VIII	FACTOR ANTIHEMOFÍLICO A (AHF)	HÍGADO, CÉLULAS ENDOTELIALES
IX	COMPONENTE TROMBOPLÁSTICO DEL PLASMA (CTP) FACTOR CHRISTMAS, FACTOR ANTIHEMOFÍLICO B	HÍGADO
X	FACTOR STUART-PROWER	HÍGADO
XI	ANTECEDENTE DE TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA (ATP) FACTOR ANTIHEMOFÍLICO C	HÍGADO
XII	FACTOR DE HAGEMAN	HÍGADO
XIII	FACTOR ESTABILIZANTE DE FIBRINA, FACTOR DE LAKE-LORAND	HÍGADO

VITAMINA K

La vitamina K, proveniente de la palabra danesa Koagulation (coagulación), pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles. Fue descubierta en el año 1929 por un científico de Dinamarca, Henrik Dam. Junto con el científico norteamericano Edward Doisy fueron premiados en 1943 con el premio Nobel por su trabajo sobre vitamina-K.

Se le conoce también como la vitamina de la coagulación o antihemorrágica, ya que interviene en la formación de numerosos factores que participan en la coagulación sanguínea evitando hemorragias. Dentro de la familia de vitamina K se diferencian **3 tipos** de compuestos:

- La **vitamina K1**, llamada también filoquinona, que proviene de alimentos como vegetales de hojas oscuras, hígado, aceites vegetales, cereales integrales. **(Fig.2)**
- la **vitamina K2**, llamada también menaquinona, producida por bacterias del intestino.
- la **vitamina K3**, menadiona, es la única variante sintética del grupo utilizada como suplemento cuando se presenta deficiencia de la misma.

Funciones:

- **Coagulación sanguínea:** la vitamina K en el hígado participa en la síntesis de algunos factores que forman parte de la cascada de la coagulación (factores II, VII, IX, X, proteína C, S).
- **Metabolismo óseo:** la vitamina K también participa en el metabolismo del hueso ya que una proteína ósea, llamada osteocalcina requiere de la vitamina K para su maduración. Es decir promueve la formación ósea en nuestro organismo. Existen estudios que sugieren que la vitamina K ayudaría a aumentar la densidad ósea y evitaría fracturas en personas con osteoporosis. Aún así se requieren más investigaciones para confirmar el papel de la vitamina K en relación a la prevención y tratamiento de la osteoporosis.⁷

Los factores de la coagulación han sido divididos en 4 grupos:

1. Factores dependientes de la vitamina K: Factor II, VII, IX y X
2. Cofactores: Factor V y VIII
3. Activación del sistema por contacto: XI y XII
4. Relacionados con fibrina: Factor XIII y Fibrinógeno.⁷



Fig. 2 Fuentes de vitamina K1 o filoquinona.⁷

1.3 Elementos celulares

Los elementos celulares de la sangre o hemocitos, constituyen el 45% restante del volumen total de la sangre. Las células sanguíneas se clasifican en dos grandes variedades; 44% eritrocitos o serie roja y el 1% leucocitos o serie blanca.¹ **(Fig. 3)**

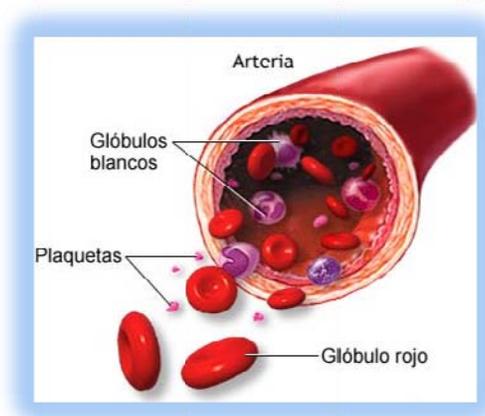


Fig. 3 Elementos celulares dentro del vaso sanguíneo.⁶

1.3.1 Serie roja

Los glóbulos rojos o eritrocitos, se forman en la médula ósea; son corpúsculos especializados cuya función es absorber oxígeno de los pequeños alveolos que se encuentran en los pulmones y llevarlo a todos los músculos, tejidos y órganos del cuerpo. Después de liberar el oxígeno, recogen un producto de desecho de las células que es el bióxido de carbono; el cual es liberado al momento de exhalar.

No son verdaderas células, ya que carecen de núcleo, centriolo, mitocondrias, complejo de Golgi y RNA. Son discos bicóncavos, vistos de perfil se asemejan a un reloj de arena excesivamente aplanado. **(Fig. 4)**

El número de eritrocitos es aproximadamente 5.5 millones por ml de sangre en el sexo masculino y 4.8 millones en el sexo femenino. Por su extrema especialización, los eritrocitos no pueden reproducirse. Tras una vida media de 120 días, son destruidos y extraídos de la sangre por el bazo, el hígado y la médula ósea.

Su citoplasma contiene **hemoglobina**, proteína responsable del transporte de oxígeno.¹

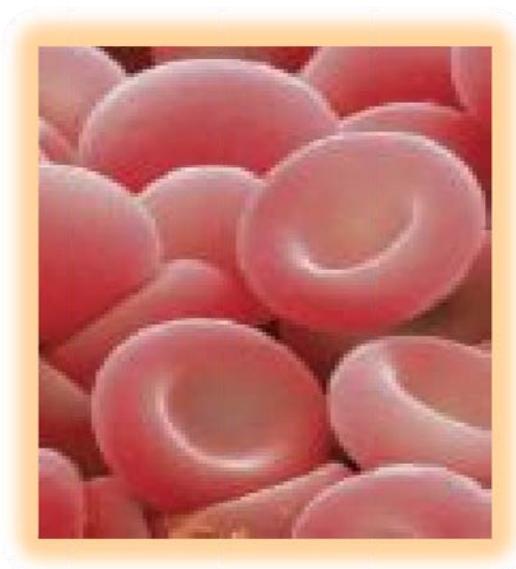


Fig. 4 Eritrocitos, de forma bicóncava excesivamente aplanados.⁶

Hemoglobina

Es el componente químico esencial de la sangre y es un pigmento que otorga el color rojo característico de este grupo; aunque esto solo se da cuando el glóbulo rojo está cargado de oxígeno. Está formada por cuatro grupos hemo y cada uno de ellos puede combinarse con una molécula de oxígeno para formar oxihemoglobina que contienen hierro; la hemoglobina está encargada de transportar oxígeno y bióxido de carbono (**Fig. 5**). Al ser destruidos los eritrocitos, la hemoglobina se degrada en bilirrubina y el hierro es reciclado para formar nueva hemoglobina.³

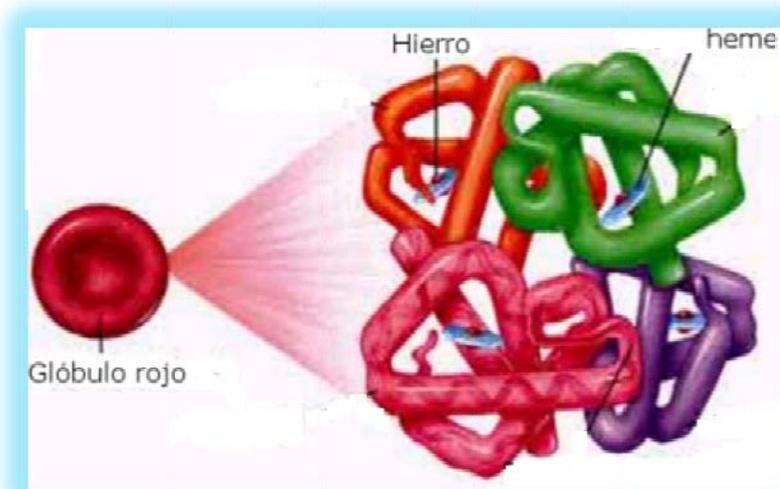


Fig. 5 Molécula de **hemoglobina** compuesta por cuatro grupos hemo combinados con una molécula de oxígeno cada uno.

1.3.2 Serie blanca

Los glóbulos blancos o leucocitos, se forman en la médula ósea y a diferencia de los eritrocitos sí son células verdaderas y poseen núcleo y orgánitos.

Son los encargados de destruir los agentes infecciosos y las células infectadas además de secretar *anticuerpos* para combatir infecciones.¹

El número aproximado de leucocitos en un adulto en ayunas es de 5000 a 9000 por ml de sangre, en el niño y recién nacido la cifra es de 16000 por ml de sangre aproximadamente. Según las características microscópicas de su citoplasma se dividen en dos: AGRANULOCITOS con un citoplasma sin gránulos

y un núcleo redondeado; y GRANULOCITOS que poseen un núcleo polimorfo y numerosos gránulos en su citoplasma.¹

AGRANULOCITOS

Linfocitos. Son los efectores del sistema inmunológico ejerciendo la inmunidad adquirida celular o humoral, existen 2 tipos *linfocitos T* y *linfocitos B*. Forman de 20% a 35% del total de leucocitos.¹ **(Fig. 6)**

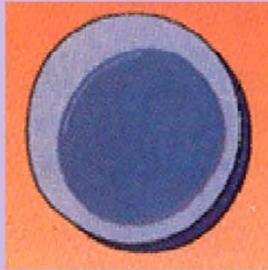


Fig. 6 Linfocito⁴

Monocitos. Su citoplasma es mas abundante y se tiñe de azul pálido, penetran a la sangre a partir de la médula ósea y circulan durante 72 horas aproximadamente, después penetran a los tejidos y se transforman en macrófagos tisulares; se desconoce su vida media pero los datos de trasplante de médula ósea en humanos sugieren que persisten alrededor de tres meses, y parece que no reingresan a la circulación. Forman del 3% a 8% total de leucocitos.¹ **(Fig. 7)**

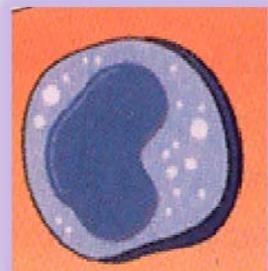


Fig. 7 Monocito⁴

GRANULOCITOS

Conocidos con el nombre de polimorfonucleares (PMN), debido a que sus núcleos se muestran polimorfos; existen tres variedades según su tinción:

Neutrófilos. Son los más abundantes ya que forman del 55% al 65% del total de leucocitos. Se les llama neutrófilos porque se tiñen con colorantes neutros. Su citoplasma posee granulaciones que contienen fosfatasa alcalina y proteínas con propiedades antibacterianas (**Fig. 8**). Son los primeros en llegar a los sitios de infección, emiten pseudópodos y atrapan microorganismos por fagocitosis. Su vida media es de 6 horas.¹

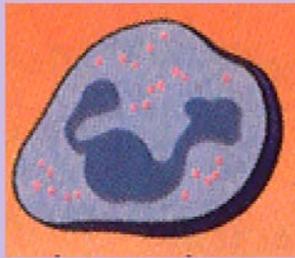


Fig. 8 Neutrófilo⁴

Eosinófilos. Forman del 1% a 3% del total de leucocitos. Se caracterizan por tener el núcleo bilobulado, con un puente intermedio. Su citoplasma es abundante y rico en granulaciones que se tiñen con colorantes ácidos y que contienen enzimas lisosómicas (**Fig. 9**). No tienen actividad fagocítica, pero están presentes en la respuesta de tipo alérgico y en las invasiones parasitarias.¹

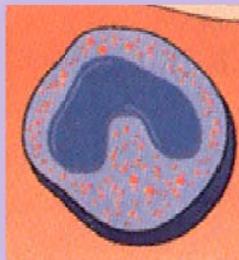


Fig. 9 Eosinófilo⁴

Basófilos. Forman apenas el 0.5% del total de leucocitos, es decir, 1 por cada 200 leucocitos aproximadamente; su forma y tamaño son similares a los de los neutrófilos y su citoplasma, rico en granulaciones basófilas, sus granulaciones contienen heparina e histamina, sustancias relacionadas con la coagulación de la sangre y la respuesta alérgica. Tienen mínima actividad fagocitaria y su desplazamiento es lento. **(Fig. 10)**

En un acto de defensa los granulocitos reconocen ciertas señales que mandan los gérmenes cuando invaden el cuerpo, los linfocitos y monocitos encuentran al germen y lo degradan después los monocitos examinan las partes de proteína que formaba el germen para analizar de que estaba formado; posteriormente los monocitos llaman a los linfocitos T para que reconozcan como era el germen y estos a su vez convocan a los linfocitos B los cuales crean un anticuerpo para atacar al germen.¹

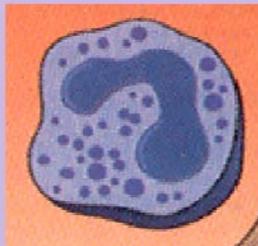


Fig. 10 Basófilo⁴

1.3.3 Plaquetas

De los tres elementos formes de la sangre las plaquetas fueron las ultimas en descubrirse, durante el siglo XIX numerosos observadores reportaron la presencia en la sangre de corpúsculos mas pequeños que los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Sin embargo, no fue hasta 1842 que el francés Alfred Donné reporto su presencia en la sangre. En 1906 James Homer Wright descubrió que los megacariocitos daban lugar a las plaquetas; en los 100 años posteriores a las primeras observaciones de este tercer elemento de la sangre, la plaqueta paso de

la misteriosa partícula apenas visible a ser un elemento indispensable que determina funciones vitales, especialmente participa en enfermedades hemorrágicas y sobre todo en enfermedades trombóticas con una elevada tasa de mortalidad como lo es la arterioesclerosis.⁸

Las plaquetas o trombocitos, son pequeños corpúsculos celulares procedentes de fragmentos citoplásmicos de los megacariocitos de la médula ósea, salen de la médula quedando libres en la circulación sanguínea. Normalmente tienen un aspecto liso y redondeado pero al activarse para juntarse entre si producen unas salientes puntiagudas y sus bordes se vuelven rugosos.

El número de plaquetas es aproximadamente de 200 mil a 300 mil por ml, su vida media es de 9 días al termino de los cuales son destruidas igual que los demás elementos formes de la sangre, en hígado, bazo y médula ósea.¹

Su función es formar un tapón en las lesiones que pudieran afectar a los vasos sanguíneos; esto lo realizan cuando atraen a una proteína presente en la sangre que es la fibrina que es utilizada para formar una red densa en la que atrapan eritrocitos y se da la formación del coágulo; por lo tanto, son las responsables del cierre de heridas vasculares.³ **(Fig. 11)**



Fig. 11 Fragmentos citoplásmicos de los megacariocitos⁹; posterior a su liberación al existir una lesión, forman un tapón junto con la fibrina y forman una RED densa.⁶

En conclusión se dice que el equilibrio entre los componentes de la sangre es esencial para mantener la integridad de la circulación sanguínea en los vasos. Sin embargo, este equilibrio debe estar acompañado de una homeostasis normal de los líquidos.

CAPÍTULO 2. CARACTERÍSTICAS VASCULARES

2. Pared endotelial

Compuesta por células endoteliales forman una capa que tapiza todo el sistema vascular. Su integridad estructural y funcional son fundamentales para mantener la homeostasis de las paredes vasculares y la función circulatoria. **(Fig. 12)** Las células endoteliales tienen forma alargada y poligonal, son las únicas que contienen cuerpos de Weibel-Palade, una de las estructuras de 0.1 μ m de ancho y 3 μ m de longitud que constituyen las organelas donde se almacena el factor de von Willebrand (vWF). El endotelio vascular es un tejido que posee muchas propiedades:

- Actúan como una membrana semipermeable controlando el paso de moléculas pequeñas y grandes al interior de la pared arterial y a través de las paredes de los capilares y las vénulas.
- Mantienen libre de trombogénesis a la interfase sangre-tejido, regulando la trombosis, trombólisis y la adhesión plaquetaria.
- Modulan el tono vascular y el riego sanguíneo.
- Metabolizan ciertas hormonas.
- Regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias controlando en gran parte las interacciones de los leucocitos con la pared vascular.
- Modifican las lipoproteínas de la pared arterial.
- Regulan el crecimiento de otras células, especialmente de las fibras musculares lisas.⁴

En condiciones normales posee propiedades anticoagulantes, antiadhesivas y propiedades vasodilatadoras. Cuando ocurre su activación su fenotipo se convierte en procoagulante, proadhesivo y con propiedades vasoconstrictoras; la activación endotelial se refiere a la interacción de las células del sistema inmune (macrófagos y leucocitos) y a las células endoteliales. La estrecha interacción entre el endotelio y la coagulación es la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Las células endoteliales regulan varios aspectos de la hemostasia que a menudo son opuestos. Por un lado, estas células tienen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas; por otro lado, al producirse una lesión o al activarse (agentes infecciosos, factores hemodinámicos, mediadores del plasma y por citocinas), son capaces de ejercer funciones procoagulantes.

El equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas endoteliales determina básicamente si se produce la formación del trombo, su propagación o su disolución.⁴

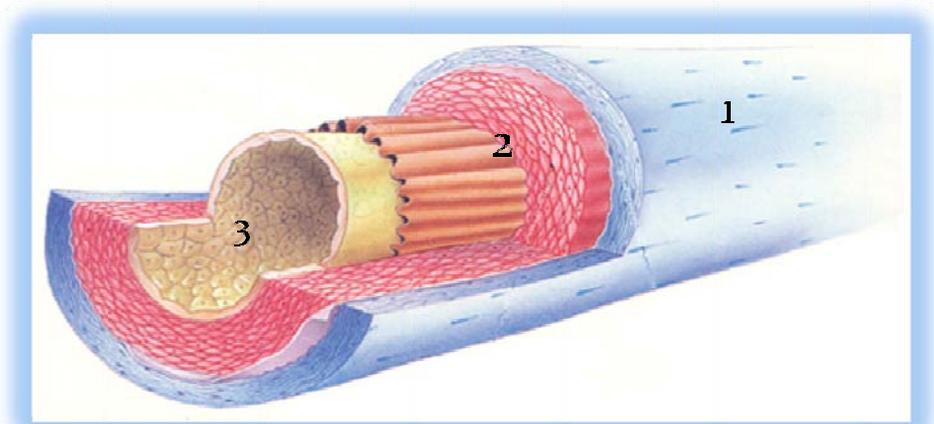


Fig. 12 Esquema de las capas de un vaso sanguíneo. 1) adventicia, 2) media y 3) íntima¹

2.1 PROPIEDADES ANTITROMBÓTICAS

Antiplaquetarias. El endotelio íntegro impide que las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación se pongan en contacto con la matriz extracelular dotada de intensa acción trombógena. Las plaquetas sin activar no se adhieren al endotelio, una propiedad que es intrínseca de la membrana citoplásmica de la célula endotelial. Si las plaquetas se activan después de una lesión endotelial localizada, son inhibidas específicamente al adherirse al endotelio sano por la prostaciclina endotelial (PGI_2) y el óxido nítrico. Estos dos mediadores son potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria; son sintetizados por las células endoteliales bajo el estímulo de varios factores que se

forman durante la coagulación (ADP, TROMBINA Y VARIAS CITOCINAS). Además las células endoteliales expresan la adenosina difosfatasa que descompone al ADP y, de esa manera inhibe la agregación plaquetaria.⁴

Anticoagulantes. Están mediados por:

- 1) Moléculas afines a la heparina que están asociadas a la membrana y, actúan indirectamente; son cofactores que permiten que la antitrombina III inactive a la trombina, al factor Xa y a otros factores de la coagulación.
- 2) La trombomodulina que es un receptor específico de la trombina. Se une a la trombina convirtiendo a este factor procoagulante en un anticoagulante capaz de activar a la proteína C. Esta activada, inhibe la coagulación mediante el desdoblamiento por proteólisis de los factores Va y VIIIa; esta operación requiere como factor a la proteína S, que es sintetizada por las células endoteliales.

Fibrinolíticas. Las células endoteliales sintetizan el t-PA, que favorece la fibrinólisis y permite que desaparezcan los depósitos de fibrina de las superficies endoteliales.⁴

PROPIEDADES PROTROMBÓTICAS

Aunque las células endoteliales desempeñan actividades que se oponen a la coagulación de la sangre, también pueden ejercer funciones protrombóticas, al influir sobre las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema fibrinolítico. Recordemos que las lesiones endoteliales causan adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular subyacente; esto es favorecido por el factor de von Willebrand (vWF), un cofactor formado en el endotelio que es esencial para que las plaquetas se unan al colágeno y a otras superficies. Las células endoteliales también son estimuladas por las endotoxinas bacterianas o por las citocinas y sintetizan el factor tisular que activa la cascada de la coagulación por la vía extrínseca.⁴

Las células endoteliales íntegras sirven principalmente para inhibir la adhesión de las plaquetas y la coagulación de la sangre. Sin embargo, la lesión o activación de las células endoteliales da lugar a un fenotipo procoagulante que aumenta la formación local de coágulos.

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal. Después de la lesión vascular, se ponen en contacto con los elementos integrantes de la matriz extracelular, que normalmente están separados por el endotelio y son:

- COLÁGENO
- PROTEOGLUCANOS
- FIBRONECTINA
- GLUCOPROTEÍNAS DE ADHESIÓN

Al entrar en contacto con la matriz extracelular, las plaquetas sufren tres procesos generales:

1. **Adhesión y cambio de forma**, esta mediada en gran parte por interacciones con el vWF, que actúa de puente entre los receptores de la superficie plaquetaria y el colágeno expuesto.
2. **Secreción**, (proceso de liberación) se produce poco después de la adhesión. Este proceso se inicia con la unión de los agonistas a los receptores de la superficie plaquetaria, la liberación del contenido de los cuerpos densos es especialmente importante, porque para la cascada e la coagulación se necesita calcio y porque el ADP es un potente mediador de la agregación plaquetaria. El ADP aumenta la liberación de más ADP por parte de otras plaquetas, finalmente la activación de las plaquetas provoca la expresión en su superficie de un complejo de fosfolípidos, que proporciona un sitio esencial para la nucleación del calcio y del factor de unión dentro de la vía intrínseca de la coagulación.⁴

3. **Agregación plaquetaria**, es el paso siguiente a la adhesión y la secreción. Además del ADP, el tromboxano A_2 , (TXA_2) que es un producto vasoconstrictor de las plaquetas, es también un estimulante en la agregación plaquetaria. El ADP y el TXA_2 ponen en marcha una reacción autocatalítica, que conduce a la formación de un agregado creciente de plaquetas, el **tapón hemostático primario**. Esta agregación primaria es reversible, pero al activar la cascada de la coagulación se forma la **trombina**, esta se une al receptor superficial de la plaquetas y junto con el ADP y el TXA_2 , produce más agregación esto va seguido de la retracción de las plaquetas, que acaban formando una masa irreversiblemente fundida de plaquetas que constituye el **definitivo tapón hemostático secundario**. Al mismo tiempo en toda la extensión del tapón plaquetario, la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina, formando prácticamente una argamasa con las plaquetas que allí se encuentran.

Por lo tanto, en conclusión la trombina es esencial para la formación de los trombos y es una importante sustancia contra la que se dirige el tratamiento antitrombótico.

El fibrinógeno es también un cofactor importante en la agregación plaquetaria, las plaquetas activadas por el ADP se unen al fibrinógeno y éste a su vez se une a otras plaquetas mediante los receptores de glucoproteínas formándose así grandes agregados de plaquetas.

El eicosanoide PGI_2 derivado del endotelio es una sustancia vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el eicosanoide TXA_2 derivado de las plaquetas es un potente vasoconstrictor que activa la agregación plaquetaria. El juego recíproco entre el PGI_2 y el TXA_2 , constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria del ser humano; en condiciones normales este mecanismo impide la agregación plaquetaria intravascular, pero después de una lesión endotelial, favorece la formación de los tapones hemostáticos.⁴

Los tapones hemostáticos contienen también glóbulos rojos y glóbulos blancos, estos últimos se adhieren a las plaquetas por la molécula de adhesión selectina-P, y al endotelio utilizando varios receptores de adhesión; contribuyen a la reacción inflamatoria que acompaña a la trombosis. La trombina también estimula directamente la adhesión de los neutrófilos y monocitos y por desdoblamiento del fibrinógeno, genera los productos de degradación de la fibrina, que poseen acción quimiotáctica.

El conjunto de los fenómenos plaquetarios puede resumirse así:

1. Las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular en los sitios lesionados del endotelio y se activan.
2. Una vez activadas, las plaquetas secretan los productos que contienen sus granulaciones y sintetizan TXA₂.
3. Las plaquetas también exponen complejos de fosfolípidos que son importantes para la vía intrínseca de la coagulación.
4. Las células endoteliales lesionadas o activadas se exponen al factor tisular, que desencadena la cascada extrínseca de la coagulación.
5. El ADP liberado favorece la formación de un tapón hemostático primario, que finalmente se convierte en un tapón secundario más grande y definitivo.
6. El depósito de fibrina actúa estabilizando y sirviendo de anclaje a las plaquetas agregadas.⁴

CAPÍTULO 3. COMPONENTES DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN

Un sistema tan indispensable como este debe poseer un mecanismo de seguridad que evite que su líquido se vierta por ello ante cualquier rotura de los vasos, interviene el mecanismo de la **coagulación**. Cuando la pared de un vaso se rompe se ponen al descubierto zonas de tejido a las cuales se pegan rápidamente las plaquetas. En poco tiempo la acumulación de ellas es grande, pero su función no termina en el taponamiento; las plaquetas adheridas emiten mensajeros químicos (factores de coagulación). Y gracias a ellos se forma una reacción en cadena que permite la formación del coágulo, al término de la cual el fibrinógeno, (que es una proteína que se halla disuelta en el plasma) se convierte en fibrina. Esta es insoluble y forma unos filamentos muy finos que tejen una red y forma el coágulo. Además, las plaquetas liberan serotonina, que tiene el efecto de estrechar los vasos sanguíneos para que disminuya la corriente.

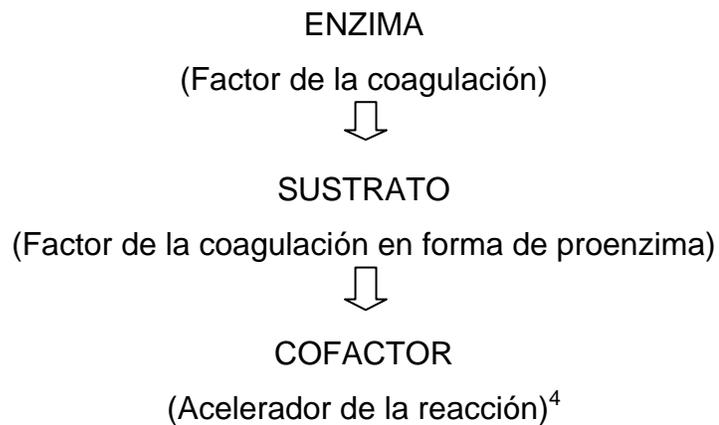
3. CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Constituye el tercer componente del proceso de la hemostasia y es el factor que más contribuye a la trombosis. El agregado poco compacto de plaquetas en el tapón temporal, es reforzado y se convierte en coágulo definitivo mediante fibrina. El mecanismo de coagulación responsable de la formación de fibrina incluye una cascada de reacciones en las que se activan enzimas inactivas; dichas enzimas activadas a su vez activan a otras enzimas inactivas. La complejidad del sistema fue aumentada por variaciones en la nomenclatura, actualmente consiste en un sistema de números para los diversos factores de coagulación lo que ha simplificado dicha complejidad.⁴

La cascada de la coagulación consiste básicamente en una serie de pasos que convierten a las proenzimas inactivas en enzimas activadas, y que terminan

en la formación de trombina. Seguidamente, la trombina convierte al fibrinógeno que es una proteína plasmática soluble, en fibrina una proteína fibrilar insoluble.

Además de catalizar los últimos pasos de la cascada de la coagulación, la trombina desarrolla numerosos efectos sobre la circulación local y el proceso inflamatorio. Cada una de las reacciones que se presentan en la cascada de la coagulación, se deben al ensamblaje de un complejo formado por: ⁴



Estos componentes están ensamblados sobre un complejo de fosfolípidos y se mantienen juntos gracias a los iones de calcio. Es por eso que la coagulación tiende a quedar localizada en los sitios donde ese ensamblaje puede ocurrir. La reacción fundamental en la coagulación de la sangre, es la conversión de la proteína plasmática soluble fibrinógeno en fibrina insoluble. La fibrina inicialmente es un entramado suelto de tiras entrelazadas. Se convierte por formación de enlaces covalentes, en un agregado denso y apretado, esta última reacción se cataliza por el factor XIII activado y requiere Ca^{2+} . La conversión se cataliza por trombina, que se forma a partir de su precursor circulante la protrombina, mediante la acción del factor X activado.

La cascada de la coagulación se divide en VÍA INTRÍNSECA Y VÍA EXTRÍNSECA.⁴

3.1 Vía intrínseca

Es la conversión del factor XII inactivo a factor XII activo (XIIa). Dicha activación que se cataliza por cininógeno y calcicreína.

El factor XII activa al factor XI y el factor XI activa a su vez al factor IX. Después el factor IX activado forma un complejo con el factor VIII que se activa cuando se separa del factor de von Willebrand. Así mismo el complejo IXa y VIIIa, activan al factor X. Los fosfolípidos de las plaquetas (PL) agregadas y el Ca^{2+} , son necesarios para la activación total del factor X. Es aquí donde termina.

3.2 Vía extrínseca y vía común

Se pone en marcha por el factor tisular, mezcla de proteínas y fosfolípidos que activan al factor VII. La tromboplastina tisular y el factor VII activan a los factores IX y X. El factor X activado cataliza la conversión de protrombina a trombina, en presencia de PL, Ca^{2+} y factor V.⁴

Vía común

Es la vía que siguen tanto la vía intrínseca y la vía extrínseca después de activarse. En la vía común al activarse el factor X en acción conjunta con el factor V, Ca^{2+} y PL, convierten al factor II protrombina en trombina. Posteriormente la acción proteolítica de la trombina produce la transformación del fibrinógeno en fibrina. El polímero de fibrina establece enlaces cruzados con el factor XIII (factor estabilizador de la fibrina), originando un coágulo insoluble, y resistente hemostáticamente. La retroalimentación de la trombina activa los factores XI, V y XIII.⁴ **(Fig. 13)**

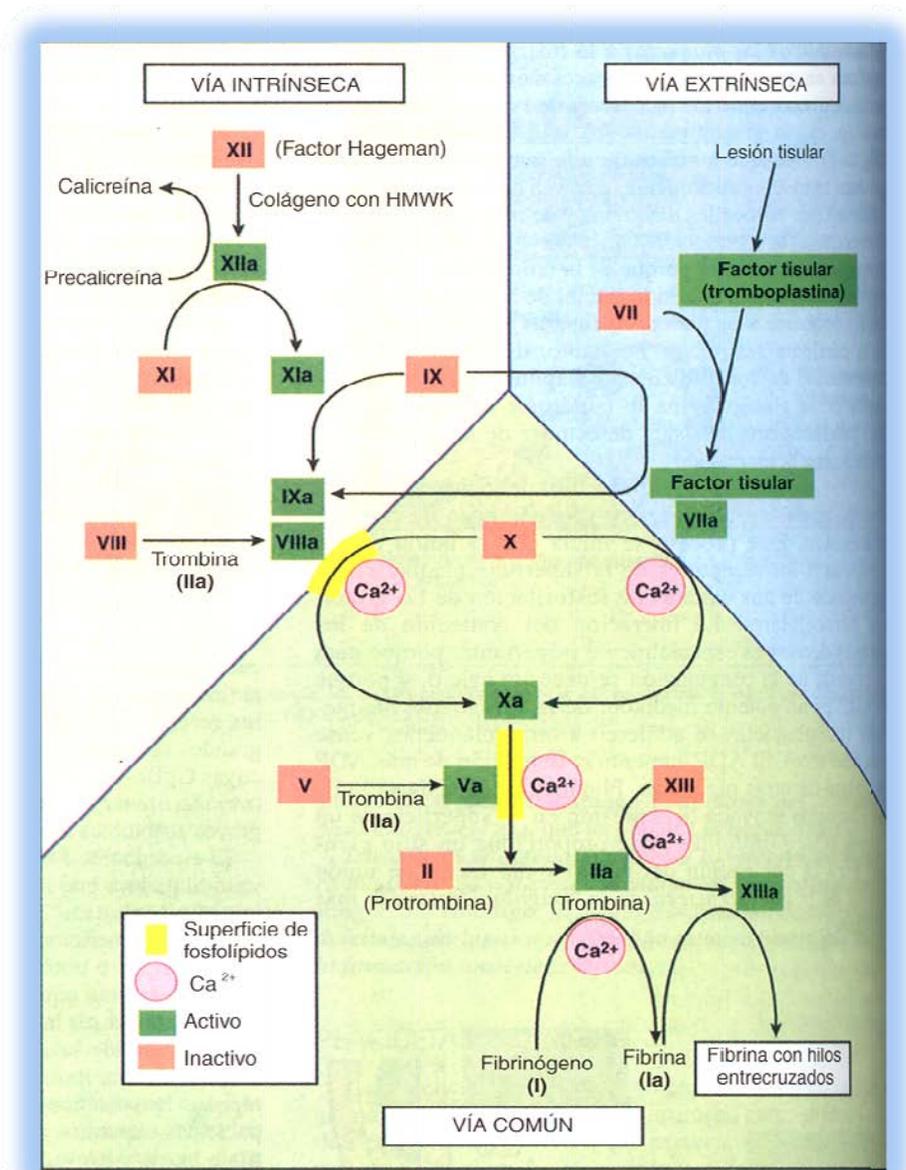


Fig. 13 Cascada de la coagulación; el objetivo final es la conversión de fibrinógeno en fibrina con ayuda de trombina⁴

Fibrinólisis: Después que se ha formado el coágulo de fibrina para reparar o detener la hemorragia en el vaso lesionado, debe ser destruido para restituir el flujo sanguíneo normal. Este proceso mediante el cual la fibrina es degradada enzimáticamente, se denomina fibrinólisis y se realiza por medio de un sistema fisiológico mediante el cual un precursor denominado plasminógeno se transforma en plasmina el cual destruye el coágulo.⁴

Una vez activada la cascada de la coagulación debe quedar restringida al sitio concreto de la lesión vascular para evitar que todo el árbol vascular se coagule. La coagulación, además de ser un proceso en el que la actividad de los factores procoagulantes está restringida a los sitios donde hay fosfolípidos expuestos, está regulada también por tres clases de anticoagulantes naturales:

1. Antitrombinas, (antitrombina III) que inhiben la actividad de la trombina y de otras proteasas de serina. La antitrombina III se activa uniéndose a moléculas afines a la heparina en las células endoteliales; de ahí la utilidad clínica de la heparina para minimizar las trombosis.
2. Proteínas C y S, son dos proteínas dependientes de la vitamina K que se caracterizan por su capacidad para inactivar a los factores Va y VIIIa.
3. Plasmina, derivada de la activación enzimática del precursor circulante plasminógeno, desintegra la fibrina y dificulta su polimerización.⁴

En la cavidad bucal, la pulpa dental y el alvéolo tienen un alto contenido de activadores de plasminógeno, lo cual puede contribuir al sangrado después de alguna extracción. El uso profiláctico de antifibrinolíticos reduce o evita el sangrado después de la extracción en pacientes con defectos de plaquetas o en la coagulación.

CAPÍTULO 4. FÁRMACOS

Actualmente están en continuo desarrollo nuevos fármacos que actúan sobre los diferentes mecanismos de la hemostasia, existen 2 grupos:

- INHIBIDORES (ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y TROMBOLÍTICOS)

- MODIFICADORES (ANTICOAGULANTES)⁵

4.1 Inhibidores (antiagregantes plaquetarios)⁵

Como se ha mencionado las plaquetas establecen el tapón hemostático inicial en sitios de lesión vascular y participan en la trombosis patológica. Durante los últimos años se han creado inhibidores potentes de la función plaquetaria:

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (Aspirina)

Es el fármaco prototipo de analgésicos no esteroideos. Tiene propiedades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y antiplaquetarias. Inhibe la síntesis de prostaglandinas e incrementa el tiempo de sangrado. El producto principal de la ciclooxigenasa es el TXA₂, y esta presente en las plaquetas, este es un inductor lábil de agregación plaquetaria, y potente vasoconstrictor, la aspirina impide la producción de TXA₂ mediante la acetilación covalente de un residuo de serina cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa, la enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico del TXA₂. Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente; dura toda la vida de la plaqueta. De este modo las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria.⁵ **(Fig. 14)**



Fig. 14 Marca comercial (ASPIRINA) laboratorios BAYER ⁹

DIPIRIDAMOL (Persantine)

Es un vasodilatador que en combinación con la warfarina, inhibe la agregación plaquetaria, y en combinación con la aspirina, reduce la trombosis en pacientes con enfermedades trombóticas. Por si solo no ofrece ningún beneficio. El dipiridamol interviene con la función plaquetaria al incrementar la concentración celular de monofosfato de adenosina (AMP cíclico). En la actualidad está indicado en la profilaxia primaria de tromboembolia en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; y se administra solo en combinación con warfarina.

El estudio más extenso que se ha realizado ha sido con los antagonistas específicos de las plaquetas y con los inhibidores directos de la trombina. Muchos de estos fármacos tienen una vida media prolongada y es difícil revertir su efecto sin la administración de componentes sanguíneos.

4.1 Inhibidores (trombolíticos)⁵

El sistema fibrinolítico disuelve coágulos intravasculares como resultado del efecto de la plasmina, enzima que digiere la fibrina. El plasminógeno, un precursor inactivo, se convierte en plasmina mediante desdoblamiento de un enlace peptídico único. La plasmina es una proteasa relativamente inespecífica, que digiere coágulos de fibrina y otras proteínas plasmáticas, entre ellas varios factores de la coagulación.

El tratamiento con trombolíticos tiende a disolver tanto trombos como depósitos de fibrina patológicos en sitios de lesión vascular. Por lo tanto, los fármacos son tóxicos y producen hemorragia como defecto secundario importante. El sistema fibrinolítico esta regulado de tal modo que se eliminan trombos de fibrina no deseados, en tanto la fibrina en heridas persiste para conservar la hemostasia. El activador plasminógeno tisular (tPA), se libera a partir de células endoteliales en respuesta a diversas señales, incluso estasis producida por oclusión vascular. Se elimina pronto de la sangre o su efecto queda suprimido por los inhibidores circulantes, inhibidores 1 y 2 del plasminógeno circulante. El tPA se une a la fibrina y convierte en plasmina al plasminógeno, que también se une a la fibrina. El plasminógeno y la plasmina se unen a la fibrina en sitios de unión localizados cerca de sus aminotermiales que tienen alto contenido de lisina. Por lo tanto, la plasmina unida a fibrina está protegida contra inhibición.⁵

ESTREPTOCINASA (Streptase)

Es una proteína de 47 000 Daltons producida por estreptococos beta-hemolíticos. No tiene actividad enzimática intrínseca, pero forma un complejo estable no covalente a razón 1:1 con el plasminógeno.

La vida media de la estreptocinasa es alrededor de 40 a 80 minutos. Las reacciones adversas incluyen reacciones alérgicas, rara vez anafilaxia y fiebre, pero sobre todo severos problemas de hemorragia que son comunes a todos los fibrinolíticos.⁵ (Fig. 15)



Fig. 15 Marca comercial (STREPTASE) laboratorio AVENTIS¹¹

ÁCIDO AMINOCAPROICO (Amicar)

Es un análogo de la lisina que se une a sitios de unión de esta última en el plasminógeno y la plasmina, lo que impide la unión del plasminógeno a la fibrina blanco. Por lo tanto, el ácido aminocaproico es un inhibidor potente de la fibrinólisis, y puede revertir estados que se relacionan con fibrinólisis excesiva.

Si bien se ha utilizado en diversos padecimientos hemorrágicos, no genera beneficio claro. El principal problema de este método es que los trombos que se forman durante el tratamiento no se lisan. Se absorbe con rapidez por vía oral y 50% se excreta sin cambios en la orina en el transcurso de 12 horas. Por lo general se aplica una dosis de saturación de 4 a 5 gramos durante una hora, seguida de administración intravenosa lenta de 1 gramo por hora hasta controlar la hemorragia. No deben administrarse más de 30 gramos en un lapso de 24 horas. En ocasiones el fármaco causa miopatía y necrosis del músculo.⁵

UROKINASA (Abbokinase)

Es una proteasa de serina de dos cadenas que contiene 411 residuos aminoácidos. Se aísla de células de riñón humano en cultivo. Tiene una vida media de 15 a 20 minutos y se metaboliza en el hígado. El interés actual por la urokinasa es limitado, puesto que adolece de las mismas desventajas que los otros dos trombolíticos disponibles. Al igual que la estreptocinasa, carece de especificidad por la fibrina y por lo tanto induce con facilidad un estado lítico sistémico; en la actualidad la producción de urokinasa se ha suspendido debido a problemas del proceso de fabricación.⁵ (Fig. 16)



Fig. 16 ABBOKINASE activa al plasminógeno con la subsecuente hidrólisis de fibrina.

4.2 Modificadores (anticoagulantes)⁵

Los anticoagulantes están indicados para prevenir la formación de trombos o la extensión de un trombo existente en la parte más lenta de la circulación, donde el trombo se compone de una malla de fibrina enredada con plaquetas y hematíes. Por tanto, son ampliamente utilizados en la prevención y el tratamiento de las trombosis venosas profundas de extremidades inferiores, la profilaxis del tromboembolismo en la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular, y en la prevención de la formación de trombos en las válvulas cardíacas prostéticas.

El mecanismo de acción de los anticoagulantes en situaciones normales, dentro de un vaso sanguíneo intacto no ocurre activación plaquetaria ni coagulación. La prostaciclina es un metabolito del ácido araquidónico, se sintetiza en las células endoteliales e inhibe la agregación y la secreción plaquetaria. La antitrombina es una proteína plasmática que inhibe los factores de la coagulación de las vías intrínseca y común, la proteína C es un cimógeno plasmático homólogo de los factores II, VII, IX y X; su actividad depende de la unión de Ca^{2+} a residuos de Gla; la proteína C activada en combinación con su cofactor no enzimático que contiene Gla (proteína S), desintegra a los cofactores Va y VIIIa, con lo que disminuyen mucho las tasas de activación de protrombina y factor X. La trombina sólo activa a la proteína C en presencia de trombomodulina, una proteína de membrana integral de las células endoteliales. Al igual que la antitrombina, la proteína parece ejercer un efecto anticoagulante solo cerca de células endoteliales intactas. Como se menciono antes la heparina es un anticoagulante de presencia natural que facilita la acción de la antitrombina III; también los derivados de la cumarina tales como el dicumarol y warfarina, son anticoagulantes efectivos. Éstos inhiben la acción de la vitamina K que es un cofactor necesario para la enzima que cataliza la conversión de ácido glutámico en ácido-carboxiglutámico. Seis de las proteínas involucradas en la coagulación, requieren conversión de una cantidad de unidades de ácido glutámico a carboxiglutámico antes de ser liberadas a la

circulación, por ello es que las seis son dependientes de vitamina K estas proteínas son los factores II, VII, IX y X, proteínas C y proteínas S.

HEPARINA (vía parenteral)

De manera natural, se encuentra dentro de las células en tejidos que contienen células cebadas. Parece requerirse para el almacenamiento de histamina y ciertas proteasas dentro de gránulos secretores de células cebadas. Cuando se libera de las células cebadas, los macrófagos la ingieren y destruyen con rapidez. La heparina no es detectable en el plasma en circunstancias normales. Las moléculas de sulfato de heparán sobre la superficie de células endoteliales vasculares o en la matriz extracelular subendotelial interactúan con la antitrombina circulante para proporcionar un mecanismo antitrombótico natural.⁵

Farmacológicamente, es un anticoagulante parenteral que inicia la anticoagulación de manera rápida, pero tiene una duración de acción corta. Se utiliza en el tratamiento inicial de pacientes con angina inestable o infarto agudo. También existen heparinas de bajo peso molecular que tienen una duración de acción más prolongada; en un inicio se aprobaron primero para la prevención de tromboembolia venosa, y en fechas más recientes se ha mostrado que son eficaces en la terapéutica de trombosis venosa, embolia pulmonar y angina inestable.

La principal ventaja de la heparina de bajo peso molecular sobre la heparina estándar es un perfil farmacocinético más previsible, que permite la administración por vía subcutánea, ajustada para el peso sin vigilancia de laboratorio. Se administra con una dosis de carga intravenosa, seguida por una infusión intravenosa continua (mediante una bomba de infusión) o por una inyección subcutánea intermitente. Al mismo tiempo que la heparina, se inicia la administración de un anticoagulante oral. La heparina se debe continuar durante 5 días como mínimo, hasta que el anticoagulante oral haya ejercido su efecto. Es esencial la vigilancia diaria de laboratorio. **(Fig. 17)**

En caso de hemorragia, habitualmente basta con retirar la heparina, pero si se requiere una reversión rápida de los efectos de la heparina, el **sulfato de protamina** es un antídoto específico.⁵



Fig. 17 Marca comercial (HEPARIN) laboratorios GALEN.⁹

WARFARINA (Coumadín vía oral)

Los anticoagulantes orales tardan por lo menos 48-72 horas en alcanzar el efecto anticoagulante completo; si se necesita un efecto inmediato, se administra heparina de manera concomitante. **(Fig. 18)**

La **warfarina** está indicada en la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar, en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de tromboembolismo y para portadores prótesis valvulares cardíacas mecánicas (para prevenir la formación de émbolos a partir de las válvulas); los anticoagulantes orales no son de primera elección en la trombosis cerebral ni en la oclusión arterial periférica.

Mecanismo de acción: la vida media plasmática de estos factores de coagulación vitamina K-dependientes son:

- Factor II: 60 horas
- Factor VII: 4-6 horas

- Factor IX: 24 horas
- Factor X: 48-72 horas

La vida media de las proteínas C y S es de unas 8 y 30 horas, respectivamente.

El principal efecto adverso de los anticoagulantes orales es la hemorragia. Hay que determinar el tiempo de protrombina (expresado habitualmente como INR, razón internacional normalizada) cada día inicialmente y después a intervalos más largos según la respuesta. Si se produce una hemorragia grave, hay que suspender la warfarina y administrar **fitomenadiona** (vitamina K) por inyección intravenosa lenta.⁵

La warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos actúan inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, entre los que se encuentran los factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. En consecuencia, el resultado es una depresión secuencial de las actividades de los factores VII, IX, X y II.

La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis ribosómica de los factores de coagulación vitamina K-dependientes. La vitamina K está implicada en la biosíntesis de los residuos de ácido -carboxiglutámico en las proteínas C y S en las que es esencial para la actividad biológica.

Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen la cantidad total de cada uno de los factores de coagulación vitamina K-dependientes fabricados por el hígado en un 30 al 50%. El efecto anticoagulante de la warfarina se observa ya en las primeras 24 horas después de su administración. Sin embargo, el efecto anticoagulante máximo tiene lugar a las 72-96 horas y la duración de una dosis única llega a los 5 días. Al administrar dosis repetidas los efectos anticoagulantes se solapan. La warfarina no tiene ningún efecto sobre el trombo ya formado.

Farmacocinética: después de una dosis oral, la warfarina se absorbe prácticamente en su totalidad con una concentración plasmática máxima observada en las primeras 4 horas.

No hay diferencias apreciables en los volúmenes de distribución después de una dosis única de warfarina por vía oral o intravenosa, siendo este volumen relativamente pequeño (0.14 litros/kg) . Sin embargo, la fase de distribución es más larga después de la administración oral. Las concentraciones de warfarina en el plasma fetal son próximas a las de la madre, si bien el fármaco no ha sido detectado en la leche materna, Aproximadamente el 99% del fármaco se une a las proteínas del plasma.⁵

Metabolismo: la eliminación de la warfarina se realiza casi completamente por metabolización por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P-450) originando metabolitos hidroxilados inactivos o reducidos. Estos metabolitos son eliminados preferentemente por la orina.

Excreción: la vida media terminal de la warfarina después de una dosis única es de una semana aproximadamente, si bien la vida media efectiva suele ser de 40 horas. Los estudios realizados con el fármaco marcado radioactivamente han demostrado que el 92% de la radioactividad se recupera en la orina, en su mayor parte en forma de metabolitos.

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la warfarina en los ancianos y los jóvenes. Sin embargo los las personas mayores (> 60 años) parecen mostrar una respuesta PT/INR mayor de la esperada en respuesta a los efectos anticoagulantes de la warfarina. A medida que aumenta la edad, se requieren dosis menores de warfarina para producir el mismo nivel terapéutico de anticoagulación.

La insuficiencia renal parece tener un efecto inapreciable sobre los efectos anticoagulantes de la warfarina, de modo que no son necesarias restricciones de

las dosis. Por el contrario, la insuficiencia hepática puede potenciar los efectos de la warfarina debido a un deterioro de la síntesis de los factores de coagulación y una reducción de la metabolización del fármaco.⁵

La warfarina está indicada en la profilaxis y/o tratamiento de la trombosis venosa y de la embolia pulmonar. Está indicada en la profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular y a las prótesis valvulares. La warfarina reduce el riesgo de muerte, infarto de miocardio recurrente y otros episodios tromboembólicos como el ictus o los ataques isquémicos transitorios.

Dosis iniciales: las dosis de warfarina deben ser individualizadas de acuerdo con la sensibilidad del paciente al fármaco, que viene indicada por la razón TP/INR. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 2 a 5 mg/día ajustando las dosis en función de los valores obtenidos de la TP/INR.

Mantenimiento: la mayoría de los pacientes son mantenidos satisfactoriamente con dosis de 2 a 10 mg/día. Las dosis y el intervalo entre dosis deben ser ajustados en función de la respuesta del paciente.

Duración del tratamiento: como regla general, el tratamiento se debe mantener hasta que el riesgo de trombosis o embolismo ha desaparecido. Si el paciente olvida tomar una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible, preferiblemente el mismo día. En ningún caso, la dosis olvidada será compensada doblando la dosis siguiente, sino que el paciente deberá contactar con su médico.

Administración intravenosa: la vía intravenosa es una alternativa en pacientes que no pueden ser tratados por vía oral. Las dosis por vía IV son las mismas que las que se administrarían por vía oral. La warfarina inyectable se administra en un bolo de 1 o 2 minutos en una vena periférica.⁵ La anticoagulación está contraindicada en cualquier situación en la que el riesgo de una hemorragia potencial sea mayor que los beneficios potenciales de la misma. Entre estas, se encuentran:

Embarazo: la warfarina está contraindicada en mujeres embarazadas o en situación de quedar embarazadas dado que el fármaco atraviesa la barrera placentaria y puede causar hemorragias fatales en el feto. Además, se han comunicado casos de malformaciones en los niños cuyas madres fueron tratadas con warfarina durante el embarazo (condrodisplasia, agenesia del cuerpo calloso, malformación de Dandy-Walker y atrofia cerebelosa). También se han comunicado abortos espontáneos y una mayor incidencia de mortalidad infantil.⁵

La warfarina está contraindicada en casos de tendencia hemorrágica o discrasia sanguínea, cirugía reciente o próxima, ulceraciones de los tractos digestivo, genitourinario o respiratorio, hemorragias cerebrales, aneurismas de aorta u otras localizaciones, pericarditis y endocarditis bacteriana. También está contraindicada en la hipertensión maligna y en casos de anestesia o punción espinal.

La administración de warfarina deberá ser vigilada cuidadosamente en pacientes con senilidad, alcoholismo, demencia o otras condiciones⁵ en las que el paciente no coopera.

La acción de la warfarina puede potenciarse por varios medicamentos y factores, incluyendo los antibióticos de amplio espectro (que eliminan la flora intestinal productora de vitamina K), la fenilbutazona, hidrato de cloral, los salicilatos (aspirina), quinina, alcohol y cualquier forma de lesión hepatocelular o colestasis extrahepática, incluida la congestión pasiva del hígado. La respuesta terapéutica a los anticoagulantes del tipo cumarina puede reducirse de manera significativa mediante el empleo simultáneo de barbitúricos, haloperidol, glutetimida, griseofulvina y antihistamínicos. La warfarina puede elevar los niveles de las transaminasas séricas.

REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas potenciales a la warfarina están incluidas las hemorragias en cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y severidad de los

mismos dependen de la localización de la hemorragia. Las complicaciones de la hemorragia pueden incluir parálisis, parestesias, cefaleas, dolor torácico, abdominal o muscular; mareos, jadeos, dificultad para respirar o para tragar, debilidad, hipotensión y shock inexplicable.⁵



Fig. 18 Marca comercial (COUMADIN) laboratorio BRISTOL MYERS SQUIBB.¹⁰

DICUMAROL

Fue el primero en aislarse de los anticoagulantes orales, fue también el primero en utilizarse en clínica, pero en la actualidad rara vez se utiliza, porque se absorbe con lentitud y de manera errática, y en muchos casos genera efectos adversos gastrointestinales. Inicio de acción según se deduce el PT, es de uno a cinco días, y su efecto dura 2 a 10 días después de la interrupción.⁵

5. CONCLUSIONES

Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos, el equilibrio entre los componentes de la sangre es esencial para mantener la integridad de la circulación sanguínea en los vasos. Sin embargo, este equilibrio debe estar acompañado de una homeostasis normal de los líquidos.

Podemos decir que la hemostasia consta de tres fases, la primera ruptura de la continuidad vascular (lesión vascular); segunda fase plaquetaria (formación del trombo) y tercera coagulación plasmática (formación del coágulo y lisis).

La hemostasia es el resultado de una serie de procesos perfectamente regulados que cumplen dos funciones importantes; mantener la sangre en estado líquido y sin coágulos dentro de los vasos y estar preparados para formar rápidamente un tapón hemostático localizado en el punto de lesión vascular.

Debemos tener en cuenta que la vitamina K juega un papel muy importante en la síntesis de diferentes factores de la coagulación, sin los niveles normales de esta vitamina esto no sería posible. El objetivo de utilizar un fármaco es alterar el equilibrio entre las reacciones procoagulantes y anticoagulantes teniendo en cuenta que la eficacia y la toxicidad de esos medicamentos se interrelacionan.

El proceso de coagulación es como un rompecabezas desarmado. Cuando la última parte está en su sitio, se produce el coágulo –pero si falta alguna de las piezas anteriores, las últimas piezas del rompecabezas no pueden colocarse en su sitio.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA LIBROS

1. Fuentes R. De Lara S. Corpus Anatomía humana general. 1ª. ed. Cd. de México: Editorial Trillas, 1997. Pp. 179-181.
2. Denise M. Clinical hematology and fundamentals of hemostasis. 3ª. ed. Philadelphia: Editorial Hamening, 1997. Pp. 481-506.
3. Ganong W. Review of medical physiology. 20ª. ed. Editorial El manual modern, 2001. Pp.579-592.
4. Cotran R. Kumar V. Collins T. Patología estructural y funcional. 6ª. ed. Colombia: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2000. Pp. 121-133.
5. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª. ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2004, Vol. II. Pp. 1535-1552.
6. Germann, W. Principles of human physiology. 2ª. ed. San Francisco. Editorial Pearson Benjamin Cummings. 2005. Pp. 497-513.

BIBLIOGRAFÍA INTERNET

7. <http://www.medlineplus.com/spanish>
8. Izaguirre R. El descubrimiento de las plaquetas. Instituto Nacional de Cardiología. México, DF. Vol. 8. 1997. Hallado en <http://www.imbiomed.com.mx>
9. <http://www.google.com/imagenes>
10. Martínez C. Quintana S. Farmacología de los antitrombóticos. Gac. Med. Cd. de México. Vol. 143. 2007. Hallado en <http://www.imbiomed.com.mx>; <http://www.bristolmyerssquibb.com>.
11. García J. Carrillo R. Majluf A. Fisiología del sistema de la coagulación. Gac. Med. México, DF. Vol. 143. 2007. Hallado en <http://www.imbiomed.com.mx>
12. SIMPOSIO. Actualidades en el laboratorio de hemostasia. Gac. Med. Cd. México. Vol. 138. 2002. Hallado en <http://www.medigraphic.com>

BIBLIOGRAFÍA ARTÍCULOS revistas

13. Dr. Contreras V. Función y disfunción endotelial. Rev. Med. Anestesiología. 2004; 27: 123-125
14. Necochea J. Factores trombogénicos. Rev. Med. Cardiología. 1999; 10: 70-84

7. GLOSARIO

BILIRRUBINA: Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que es el resultado de la degradación de hemoglobina.

CITOCROMO P-450: El nombre *citocromo P450* proviene del hecho que estas son proteínas celulares (*'cito*) coloreadas (*cromo*), con un [pigmento](#) que absorbe luz a una [longitud de onda](#) de 450 [nanómetros](#), justo donde el hierro del grupo [hemo](#) es reducido y forma complejos con el [monóxido de carbono](#).

COAGULACIÓN: Se llama así al proceso mediante el cual la sangre pierde la forma líquida y se convierte en sólida mediante diversos mecanismos.

CUERPOS DE WEIBEL PALADE: Son organelos contenidos en las células endoteliales, fueron descubiertas en 1964 por Ewald Weibel y George Emil Palade; existen dos componentes importantes de los cuerpos de Weibel Palade el factor von Willebrand y la P-selectina.

EICOSANOIDE: Sustancias derivadas del ácido araquidónico; que son las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, etc. Sintetizadas a través de la cascada del ácido araquidónico.

ELECTROFORESIS: Técnica para la separación de moléculas.

FIBRINÓLISIS: Es la disolución de un [coágulo](#) sanguíneo debido a la acción de los fermentos proteolíticos del [plasma](#).

HEMOSTASIA: Es el proceso mediante el cual el cuerpo para el sangrado espontáneamente y mantiene la sangre en estado fluido dentro del compartimiento vascular.

HISTAMINA: Amina biológica involucrada en las respuestas inmunes locales; también regula funciones fisiológicas en el estómago.

HOMEOSTASIA: Del griego *homeo* que significa “similar” y *estasis* que significa “estabilidad”; es la característica de mantener el ambiente interno en completa estabilidad o equilibrio. Equilibrio Hídrico.

PROTEÍNA C: Es una proenzima que se encuentra normalmente en el plasma, y cuya síntesis en el hígado es dependiente de la vitamina K. Esta proteína es convertida en una proteasa activa por la acción de la trombina. La proteína C_a actúa específicamente degradando a los factores V_a y VIII_a, con lo que limita la proyección de la cascada.

PROTEÍNA S: Es una [glicoproteína](#) plasmática [vitamina K](#)-dependiente sintetizada en el [hígado](#).

TROMBOXANO A₂: El Tromboxano TXA₂ es un metabolito del ácido araquidónico, generado por la acción de la tromboxano sintetasa sobre endoperóxidos cíclicos de prostaglandina Pgs. Sólo es producido por las membranas de las plaquetas. El TXA₂ actúa un potente agregante plaquetario y vaso constrictor. Su principal función biológica es participar en la hemostasia. Debido a su función en la agregación plaquetaria, es importante en el cierre de todas las heridas y hemorragias que permanentemente se producen en nuestro organismo.

SELECTINA P: Se expresa constitutivamente pero es almacenada en gránulos intracitoplásmicos de plaquetas y células endoteliales; al activarse estas células la selectina P es translocada a la membrana plasmática, permitiendo la interacción con sus ligandos.