

REGULACION DE LA HEMOSTASIA SANGUÍNEA. FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS

PRINCIPIOS DE LA HEMOSTASIA

Hemostasia sanguínea

- Conjunto de mecanismos con los que se controla la pérdida de sangre del organismo, pero manteniendo el contenido del aparato cardiocirculatorio en forma líquida.
- Cuatro son los procesos implicados en la hemostasia sanguínea:

Vasoconstricción

Formación tapón plaquetario

Formación de fibrina



Mecanismos prohemostáticos

Reparación del tejido dañado



Mecanismos antihemostáticos

Mecanismos prohemostáticos

- Encaminados a frenar la pérdida de sangre o la hemorragia de los vasos sanguíneos dañados.

Vasoconstricción

- Cuando hay un traumatismo o una pequeña lesión, se produce una **vasoconstricción refleja** con el objetivo de disminuir el flujo de sangre.

Fase plaquetaria

- Lesión endotelial → Plaquetas circulantes se adhieren a la zona dañada, se activan y se agregan entre sí, constituyendo un primer **tapón hemostático o trombo plaquetar**.

Coagulación plasmática

- Plaquetas activadas liberan una serie de sustancias que conjuntamente con factores tisulares endoteliales → Activan la coagulación para formar una **red de fibrina o coágulo** que solidifique el tapón plaquetario y lo haga efectivo.

Mecanismos antihemostáticos

Fibrinolisis

- Encaminados a para poner **freno al tapón hemostático** -que crecería hasta obturar la circulación sanguínea- **o desintegrar el existente** una vez cicatrizada la herida.

Mediante estos dos mecanismos, la hemostasia repara la lesión vascular y evita que se forme un coagulo obstructivo.

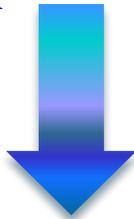
Condiciones fisiológicas

Factores prohemostáticos

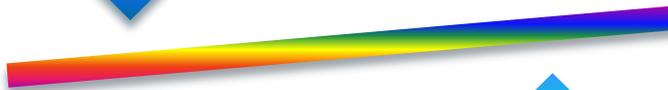


Factores antihemostáticos

Situaciones patológicas



Hemorragia

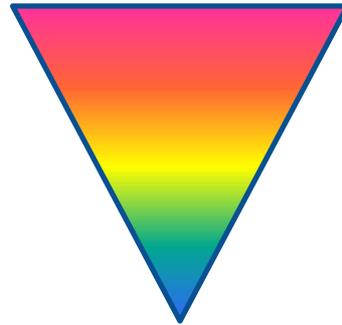


Trombosis



Hemorragia

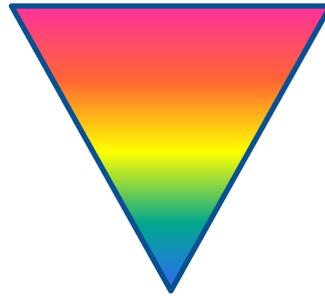
- Por **causa traumática**, por **déficit funcional de factores esenciales en la hemostasia** (trombastenias plaquetarias, hemofilia, tratamiento anticoagulante excesivo), o por un **exceso de fármacos fibrinolíticos**.



Fármacos hemostáticos

Trombosis

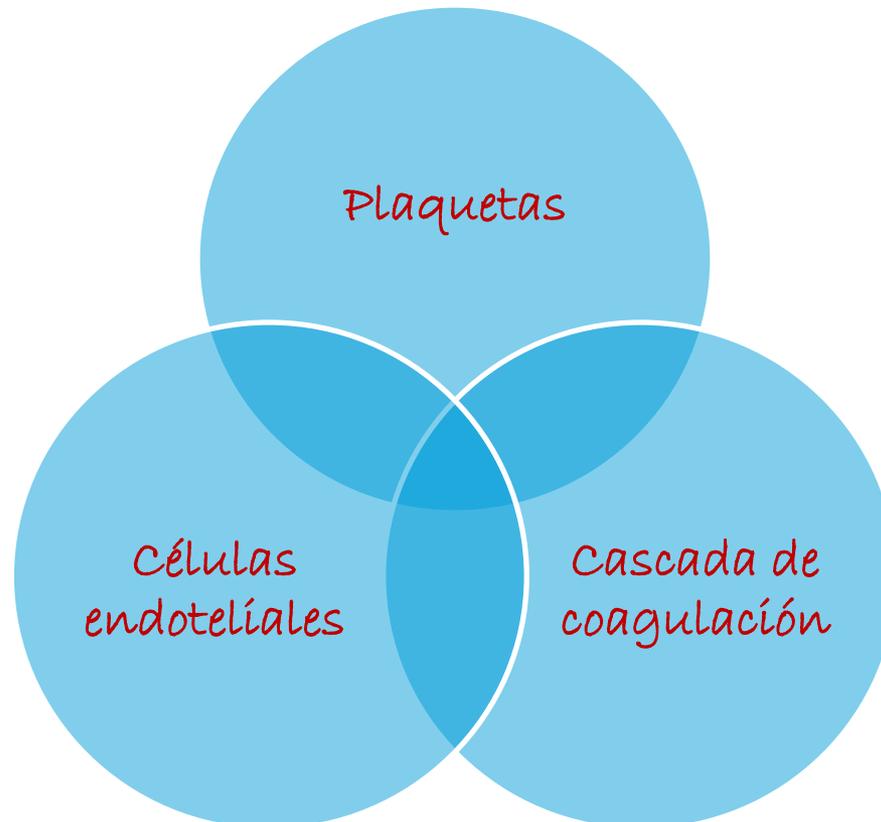
- **Formación no deseada de un coagulo hemostático** (en ausencia de estímulo fisiológico) **en el interior de un vaso sanguíneo** (lesión de la pared vascular, por alteración del flujo sanguíneo o por coagulabilidad anormal de la sangre).
- La consecuencia es la obstrucción de la irrigación tisular (**trombosis arterial**) o del retorno venoso (**tromboembolismo venoso**).



Fármacos antitrombóticos

CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA

- Los mecanismos hemostáticos se ponen en marcha ante un **traumatismo físico externo** (punción, herida) o ante un **estímulo patológico** en el sistema vascular.
- Esto se traduce en una serie de acciones mutuas entre:



CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA

Fase Plaquetaria

Fase Plasmática

Fibrinólisis

FASE PLAQUETARIA



- **Adhesión**

El colágeno subendotelial interactúan con las glucoproteínas de la membrana plaquetar, originando un primer nexo de **unión plaqueta-endotelio**, gracias a la interacción **factor vW-GPIb-IX**.

- **Activación**

Las plaquetas se activan y liberan sustancias que atraen y activan a nuevas plaquetas, y que **potencian la respuesta vasoconstrictora** (ADP, serotonina, tromboxano A₂, FAP, etc.).

- **Agregación plaquetaria**

Aparecen y se activan unos receptores de membrana que permiten la **unión plaqueta-plaqueta**, por interacción **fibrinogeno-GPIIb-IIIa-fibrinógeno**.

- Este **trombo plaquetario + vasoconstricción refleja**, mantiene la hemostasia en los vasos pequeños hasta que el tapón de plaquetas sea reforzado por la fibrina (fase plasmática) → **hemostasia primaria.**
- **La fase plaquetaria también contribuye a la fase plasmática de la coagulación:** las plaquetas proporcionan una superficie fosfolípida para la cascada de coagulación activada **favoreciendo la formación de trombina**, la cual escinde al fibrinógeno soluble **para producir fibrina insoluble y consolidar el tapón inicial de plaquetas**

Inhibición endógena de la activación plaquetaria

- **Prostaciclina** → Adenilciclasa → AMPc
 - **Óxido nítrico** → Guanilciclasa → GMPC
-
- ```
graph LR; A[Prostacyclin] --> B[Adenylate cyclase]; B --> C[cAMP]; D[Nitric oxide] --> E[Guanylate cyclase]; E --> F[cGMP]; C --> G[Prevent calcium release]; F --> G;
```
- Evitan liberación de calcio

**CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA**

*Fase Plaquetaria*

*Fase Plasmática*

*Fibrinolisis*

# FASE PLASMÁTICA DE LA COAGULACIÓN

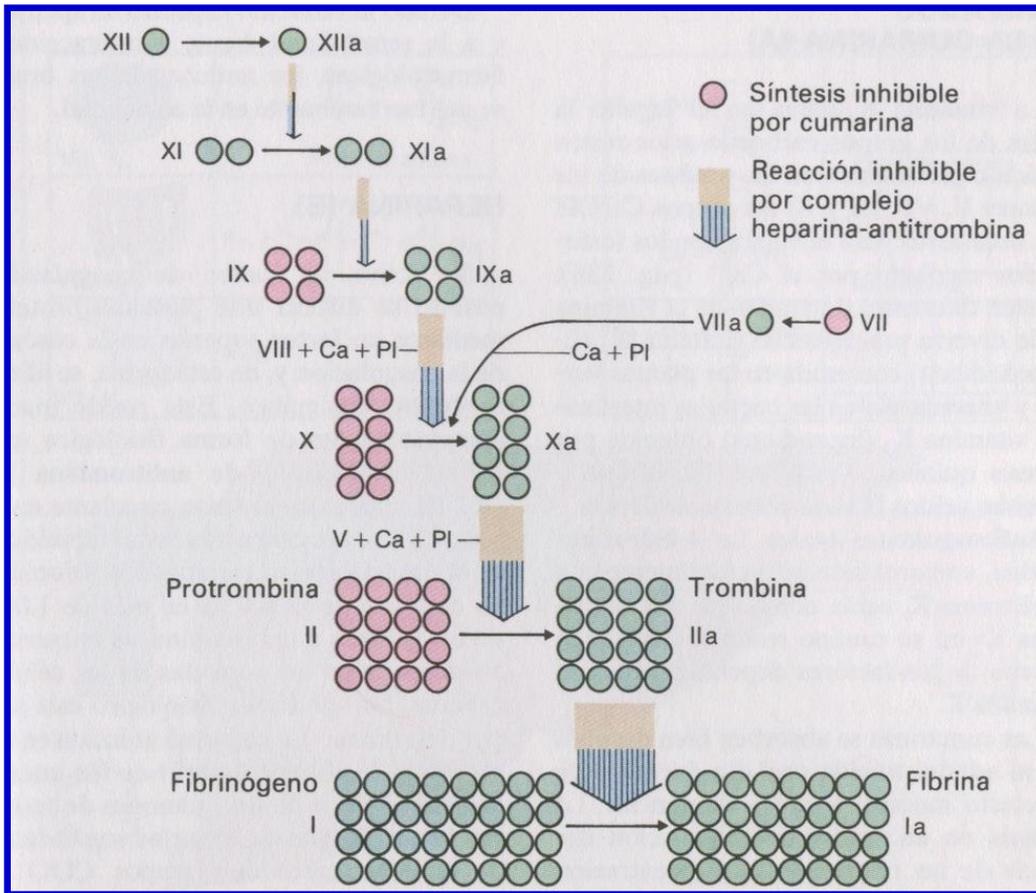
- **La coagulación sanguínea** → Conversión de la sangre líquida en un gel o coágulo sólido de fibrina. Este proceso es desencadenado por **traumatismo vascular, proceso inflamatorio, estasis**, etc.

## Coágulo

- **Red sólida de fibrina:** Dentro de la cual quedan atrapadas las células sanguíneas (hematíes y leucocitos principalmente, y plaquetas). Actúa **reforzando el tapón plaquetario**.

## Cascada de coagulación

- **Cascada enzimática:** Conversión de factores inactivos en enzimas activas, las cuales, a continuación, catalizan la conversión de otros factores inactivos en enzimas, y así sucesivamente, hasta el paso final → **Formación de fibrina**.



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

*La activación de una pequeña cantidad de un factor cataliza la formación de cantidades mayores del factor siguiente, que cataliza a su vez la generación de cantidades aún mayores del siguiente y así sucesivamente → **Mecanismo amplificador***

- **La cascada de la coagulación puede activarse por dos 2 vías** que convergen en la formación final de fibrina:

➤ **Intrínseca** (todos sus componentes están presentes en la sangre).

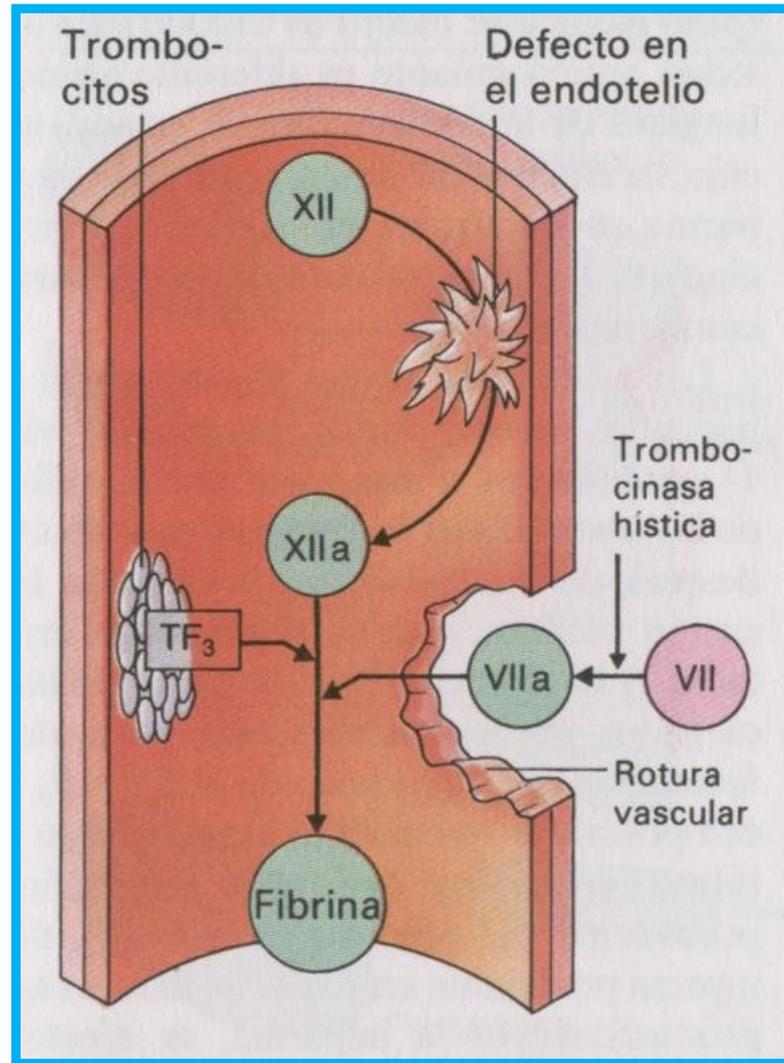
 Conversión del factor XII → XIIa

➤ **Extrínseca** (algunos componentes proceden de fuera de la sangre)

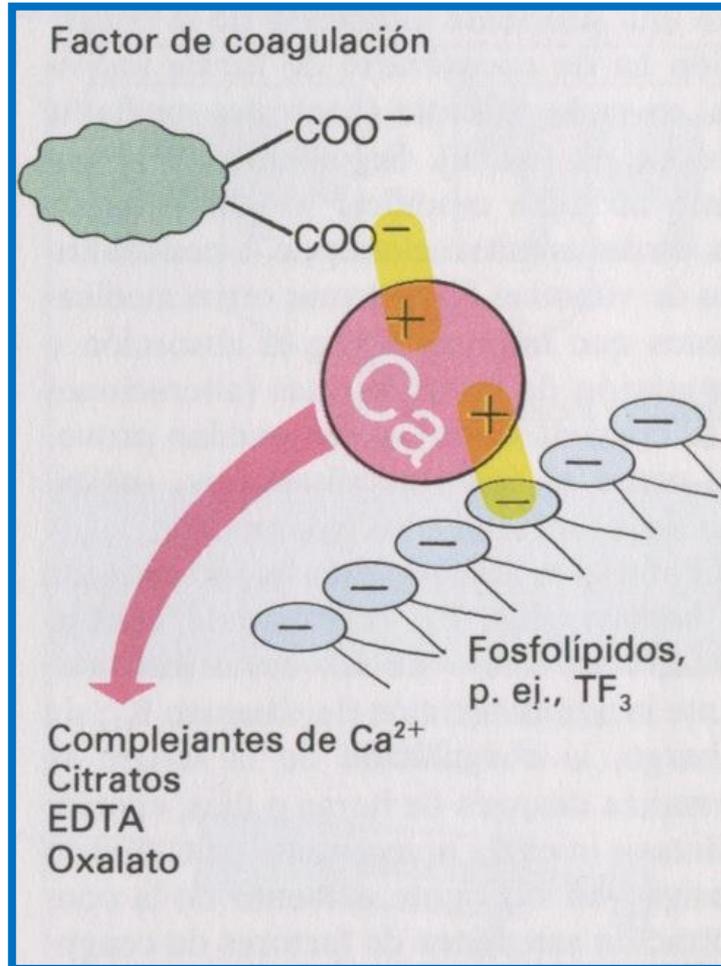
 Bajo la influencia de una lipoproteína tisular (**trombocinasa tisular**) por **transformación del factor VII → VIIa**

- En ambas vías, algunos factores activados **requieren para su actividad proteolítica la presencia de cofactores, fosfolípidos y iones calcio**, formando complejos

## *Activación de la cascada de coagulación*



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann



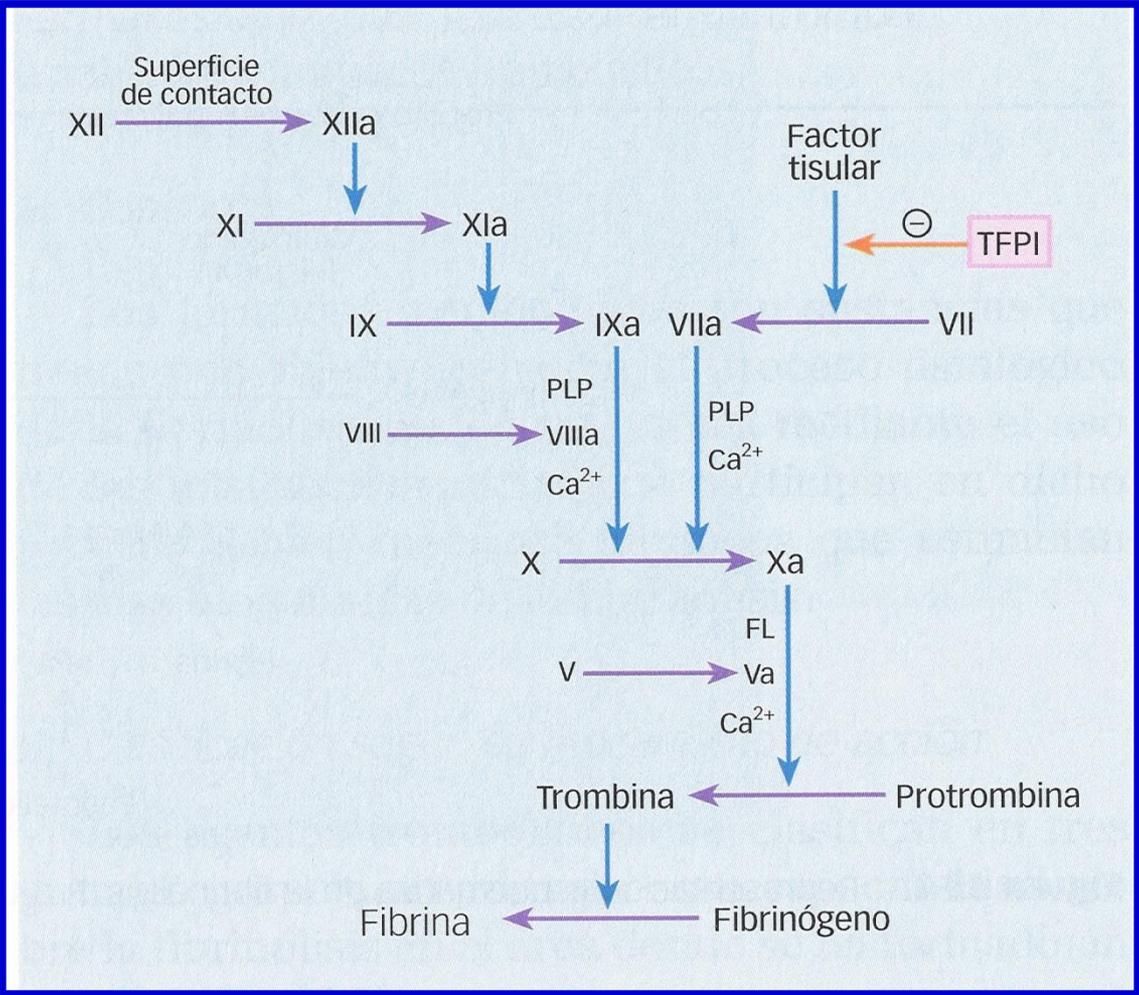
Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

## Vía intrínseca o de contacto

- La presencia de una superficie de contacto cargada negativamente (**material artificial protésico, superficies artificiales, etc.**) es un estímulo para la activación del factor Hageman (XII) de la coagulación, el cual inicia la serie de activaciones hasta el Xa.
- Una vez activado este factor, se forma un complejo proteico (**protrombinasa**): factor Xa, fosfolípidos plaquetares,  $\text{Ca}^{++}$  y factor Va.

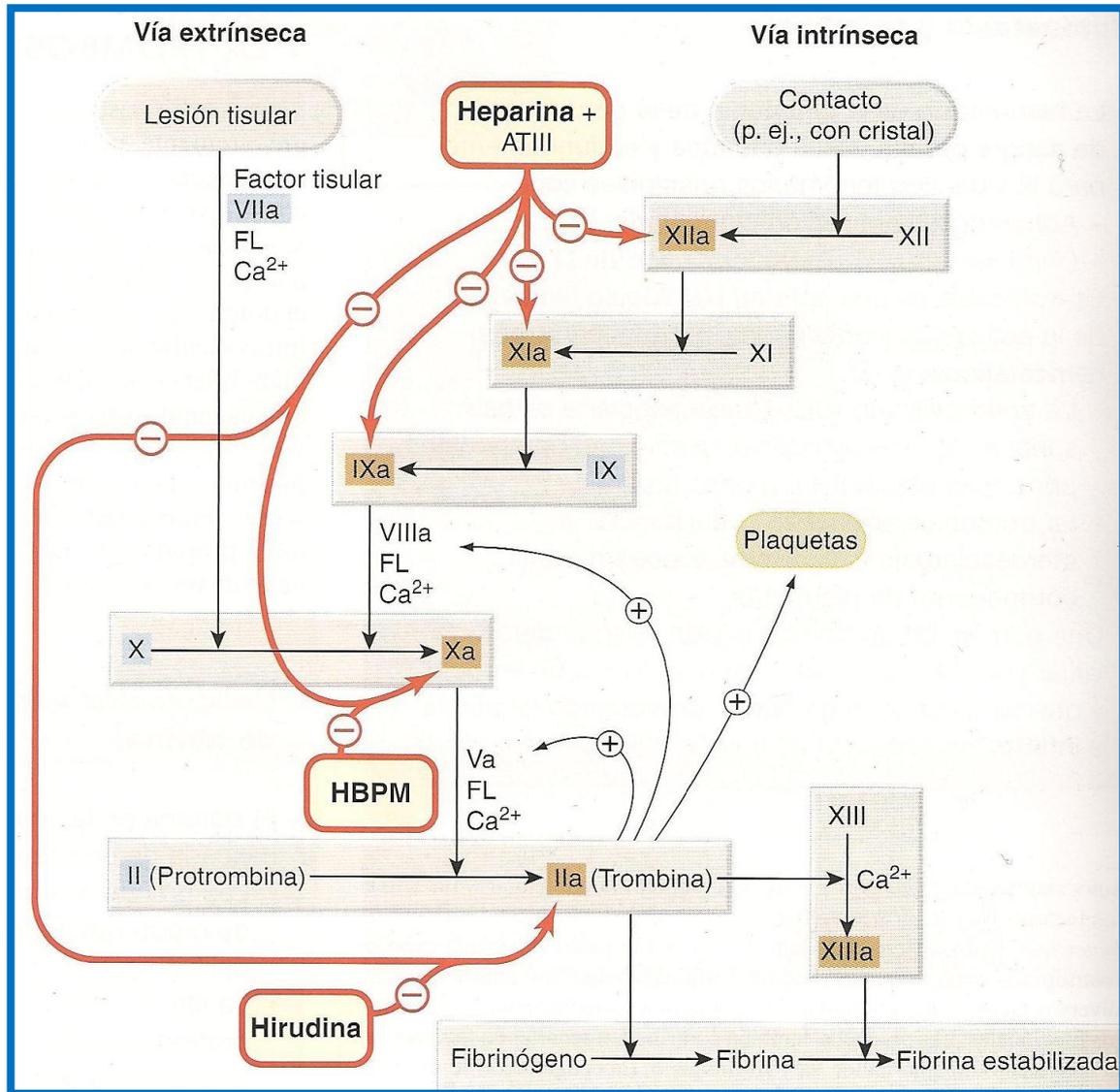
## Vía extrínseca o in vivo

- Iniciada por un **factor tisular (FT) o tromboplastina generado por el tejido dañado** que activa al factor VII. La formación del factor VIIa, junto a fosfolípidos plaquetarios y  $\text{Ca}^{++}$ , participa en la en la activación del factor X en Xa, formándose a continuación protrombinasa y entrando de esta forma en la vía común de la coagulación.



## Vía común

- La **protrombinasa** tiene la misión de activar el paso de **protrombina (II) → trombina (IIa)**, la cual actúa de factor estimulante de la **activación de fibrinógeno (I) → fibrina (Ia)**.
- En un principio, la red de fibrina es lábil (soluble), pero **la participación del factor XIII -previamente activado por IIa- produce una estabilización del polímero de fibrina**, formando una fibrina insoluble y una red coagulativa estable, en la cual se ven atrapados plaquetas, hematíes y leucocitos.



Fuente: Farmacología. Rang and Dale

## Inhibidores endógenos de la coagulación

- Antitrombina III → Neutraliza la trombina y el factor Xa entre otros.
- Inhibidor tisular de la vía extrínseca (TFPI).
- Sistema de la Proteína C → Anticoagulante que inactiva a los factores Va y VIIa y que disminuye la tasa de activación de la protrombina.
- Proteoglicanos endoteliales → Cofactores de la antitrombina III .

**CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA**

*Fase Plaquetaria*

*Fase Plasmática*

*Fibrinolisis*

# FIBRINÓLISIS (Desaparición del coágulo)

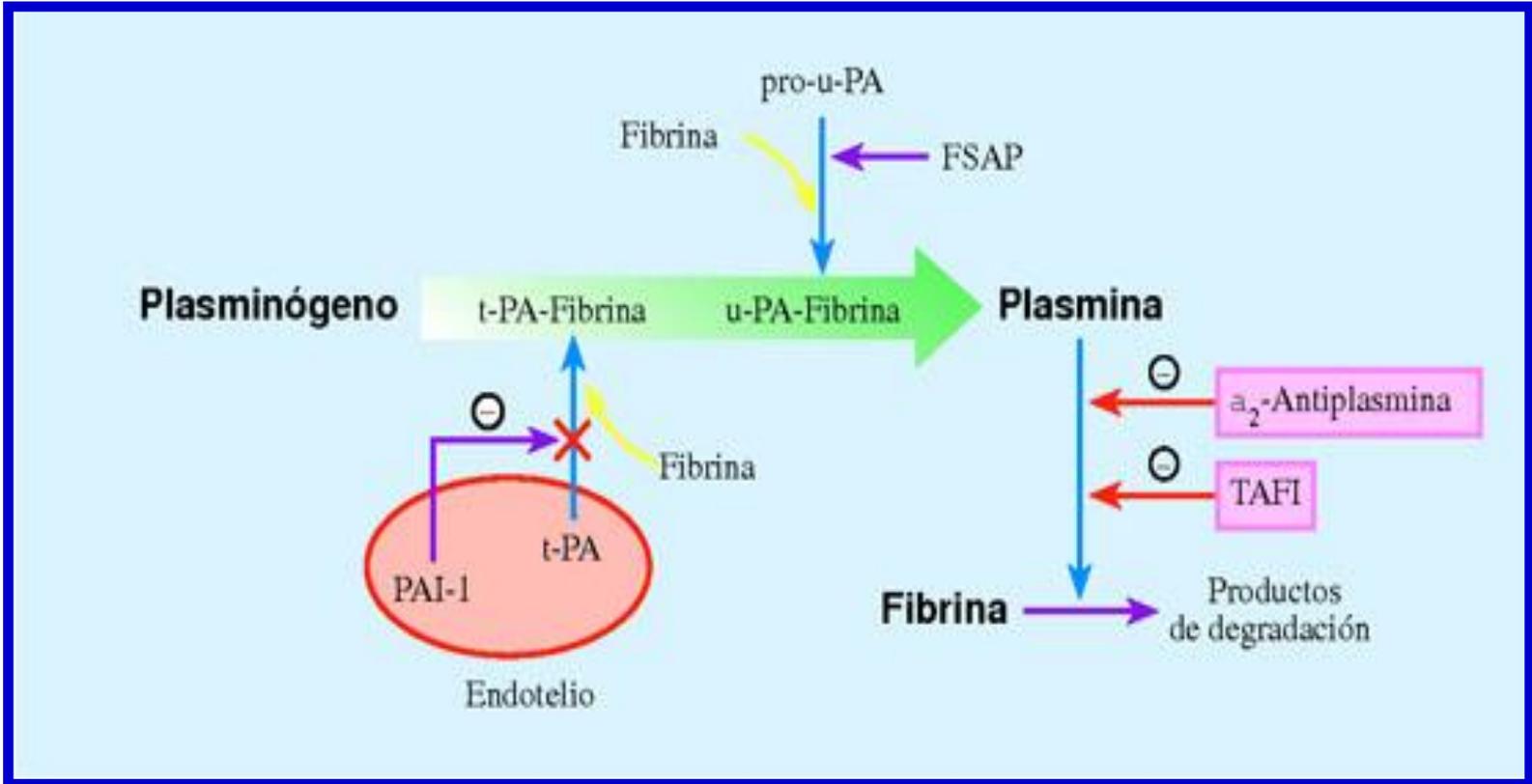
## Activación de la fibrinólisis

- Proceso consistente en la **destrucción de la fibrina por la plasmina** (proteasa que hidroliza a la fibrina).
- En condiciones normales, **la plasmina no circula** como tal, sino **en forma del precursor inactivo plasminógeno**; por ello es fundamental su **activación**.
- Se activa por la actuación de dos activadores producidos en el endotelio y presentes en la circulación sanguínea: **el activador del plasminógeno tipo tisular (t-PA)** y el de tipo uroquinasa (u-PA).
- La fibrinólisis intravascular se inicia por la acción del PA, siendo **imprescindible la formación de complejos fibrina-t/u-PA-Plasminogeno**.

- La proteasa activadora del factor VII (FSAP) facilita la formación de u-PA, a partir de su precursor inactivo pro-u-PA.
- La unión del t-PA o de u-PA a la fibrina y al plasminógeno transforma a este último en la enzima plasmina (fibrolisina), la cual hidroliza a la fibrina formando unos productos de degradación totalmente inactivos.
- La plasmina también presenta cierta afinidad por el fibrinógeno y otras proteínas sanguíneas, como los factores II, V y VIII.

## Inhibidores endógenos de la fibrinólisis

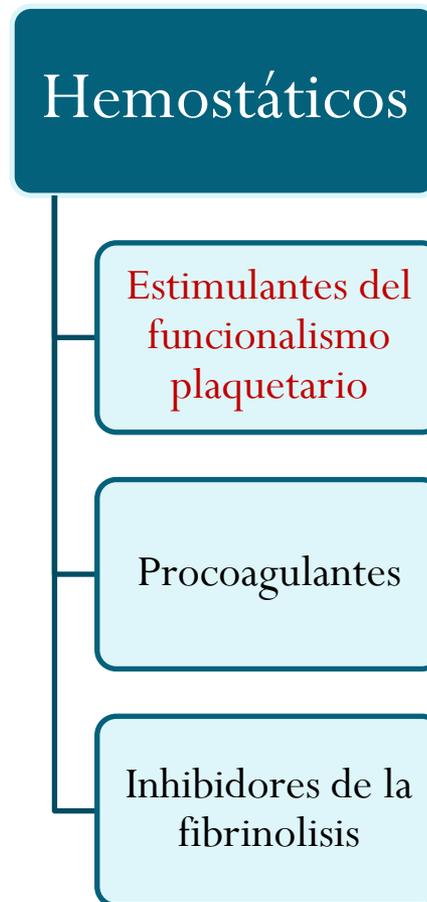
- El organismo dispone de una serie de mecanismos que impiden la fibrinólisis sea ilimitada:
  - **Inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI)**
  - **Inhibidores de la plasmina** ( $\alpha$ 2-antiplasmina y TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por fibrina).



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

# FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS

- Utilizados en el tratamiento o prevención del fenómeno **hemorrágico** → Estimulando los mecanismos que incrementen la hemostasia o bien frenando aquellos que la inhiben endógenamente.



# ESTIMULANTES DEL FUNCIONALISMO PLAQUETARIO

## Transfusión de sangre completa o de un concentrado de plaquetas

- Hemorragia aguda masiva (espontánea, traumática o quirúrgica) asociada a shock hipovolémico.
- Hemorragia en paciente trombocitopénico, en trastornos cualitativos o en trombocitopenias secundarias a quimioterapia.

## Desmopresina

- Análogo sintético de la ADH que provoca la liberación del vWF y del factor VIII de sus lugares de depósito en el organismo (células endoteliales).
- El incremento de estos factores favorece la unión de las plaquetas al subendotelio y entre sí.

### Uso (infusión i.v.)

- Prevención y corrección de accidentes hemorrágicos por hepatopatías graves, en Hemofilia A y enfermedad de vWF.
- En cirugía cardíaca, sobre todo con circulación extracorpórea y en trombopatía hipofuncionales por fármacos (antiagregantes plaquetares).
- Puede causar intensa vasodilatación por liberación de NO y retención hídrica.
- Contraindicada en personas  $> 60$  años con antecedentes isquémicos, por peligro de infarto.

## Etamsilato

- Derivado iónico que **incrementa la adhesividad de las plaquetas a áreas lesionadas** de las paredes vasculares en los capilares y pequeños vasos.

### Uso

- Tratamiento de **hemorragia en cirugía**.
- **Profilaxis y tratamiento de alteraciones vasculares** en hipertensos, obesos, diabéticos cirróticos o arteriosclerosos.
- Púrpura infecciosa, medicamentosa y tóxica.
- Alteraciones capilares retinianas y conjuntivales, etc.

# Hemostáticos

```
graph TD; A[Hemostáticos] --- B[Estimulantes del funcionalismo plaquetario]; A --- C[Procoagulantes]; A --- D[Inhibidores de la fibrinólisis];
```

Estimulantes del  
funcionalismo  
plaquetario

Procoagulantes

Inhibidores de la  
fibrinólisis

# ESTIMULANTES DE LA FASE PLASMÁTICA DE LA COAGULACIÓN O PROCOAGULANTES

## Concentrado de factores.

- En trastornos hemorrágicos hereditarios → *hemofilia clásica o hemofilia A (factor VIII) y hemofilia B (factor IX)* → administración de sangre, plasma fresco o de los factores VIII y IX (concentrados, desecados y congelados, por vía i.v).

## Vitamina K

- En trastornos de la coagulación adquiridos → Enfermedades hepáticas, deficiencia de vitamina K o ingestión de AO.
- Es una vitamina liposoluble.

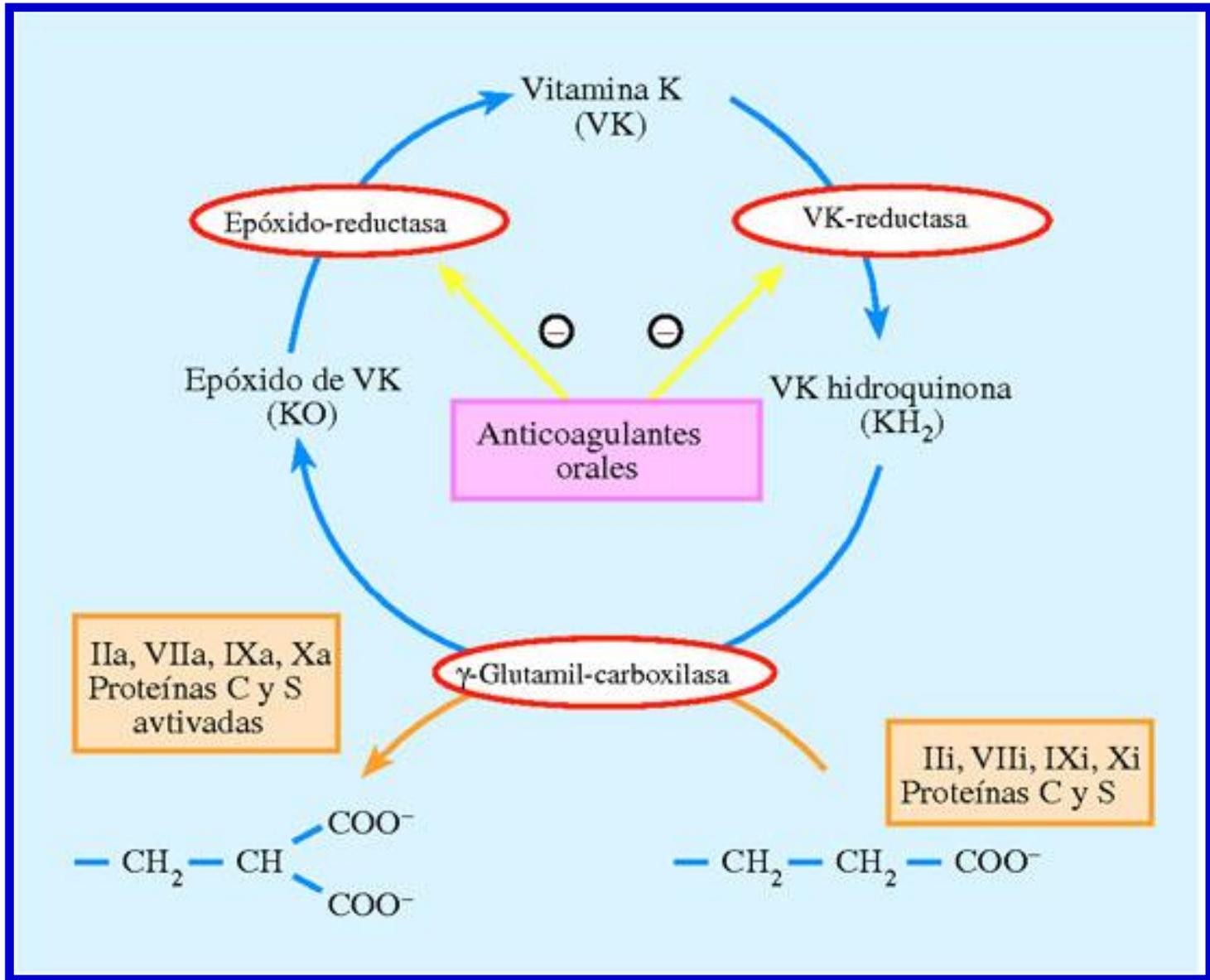
Vitamina K<sub>1</sub> o fitomenadiona (acelgas, espinacas, alcachofas)

Vitamina K<sub>2</sub> o menaquinona (sintetizada por las bacterias en el TGI de mamíferos)

Vitamina K<sub>3</sub> o menadiona (sintética).

## Importancia

- Cofactor en la conversión de los residuos de ácido glutámico a ácido carboxiglutámico de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X), cuya carboxilación es necesaria para producir factores activos.
- Los restos de ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico son necesarios para que los factores se adhieran a los fosfolípidos (PF<sub>3</sub>). Si la unión es inadecuada estos factores no pueden funcionar como enzimas o sustratos dentro del complejo.



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

## Administración y aspectos farmacocinéticos

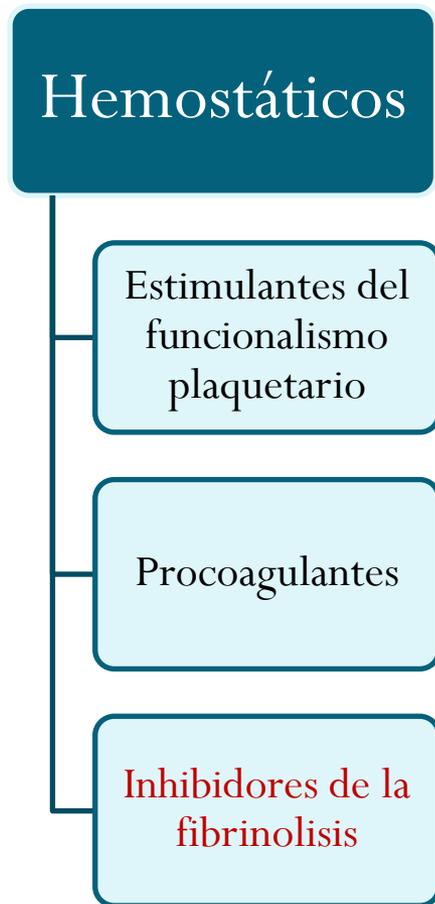
- La vitamina K natural ( $K_1$  y  $K_2$ ) administrada de forma oral o por vía i.m. o i.v. Por vía oral requiere sales biliares para su absorción en la parte alta del intestino delgado.
- La **vitamina  $K_3$**  (menadiona) es **menos liposoluble** y, por tanto **no requiere sales biliares para su absorción**. Más lenta en actuar que la fitomenadiona.
- **Se almacena poca cantidad de vitamina K en el organismo** y es metabolizada hasta sustancias más polares y se excretan por orina y bilis.

## Aplicación clínica

- Cuando hay **déficit de la misma**, por falta de aporte **en la dieta** (desnutriciones), por **deficiente síntesis de misma por la flora saprofita** (debido antibióticos no absorbibles) o en **recién nacidos** por las diarreas.
- En **hemorragia por AO** y en la **hipoprotrombinemia**, observada frecuentemente en recién nacidos (por inmadurez de los sistemas enzimáticos por lo que la síntesis de factores de la coagulación es deficitario).
- **Malaabsorción** asociada a enfermedades (esteatorrea, enfermedad celiaca, resección del intestino delgado, etc.) o a una **falta de bilis** (asociada con ictericia obstructiva o fístulas biliares) → **déficit de vitamina K**.

# FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS

- Utilizados en el tratamiento o prevención del fenómeno **hemorrágico** → Estimulando los mecanismos que incrementen la hemostasia o bien frenando aquellos que la inhiben endógenamente.



# AGENTES INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS

- Son agentes que disminuyen el mecanismo antihemostático por excelencia, la fibrinólisis.

**Aminoácidos antifibrinolíticos:** aminocaproico (Caproamin®) y tranexámico (Anchafibrin®).

## Acción y mecanismo

- El plasminógeno se une a la fibrina a través de una zona de ligazón que contiene un resto de lisina.
- Estos ácidos, análogos de la lisina, poseen especial afinidad por la molécula de plasminógeno y plasmina a los que inactivan, impidiendo así la lisis de la fibrina.

- El ácido tranexámico  $> 10$  veces más potente que el ácido aminocaproico y tiene una  $v_{1/2}$  más larga.
- Eficaces hemostáticos incluso en condiciones donde no hay una excesiva fibrinólisis.

## Uso

- Hemorragias asociadas a hiperfibrinólisis.
- Tratamiento y profilaxis de hemorragia postquirúrgica (urología, ginecología, obstetricia, cirugía cardíaca, gastroenterología, odontostomatología).
- Hemorragia intensas inducidas por un trombolítico.

# Aprotinina

- Polipéptido obtenido a partir pulmones bovinos.
- Presenta actividad inhibidora de las enzimas degradadoras de proteínas (serinproteasas) como son la tripsina, plasmina, calicreína, etc.
- Se utiliza en el trasplante hepático para corregir la fibrinólisis sistémica. También la circulación extracorpórea para reducir la pérdida de sangre.
- Asociada al a. tranexámico para prevenir la recaídas tras hemorragia cerebral.
- En hemorragias ligeras de pacientes con defectos hemostáticos asociados.