

Actualidades en el diagnóstico y tratamiento de defectos hereditarios y adquiridos de la hemostasia

Carlos Martínez-Murillo*

En años recientes ha existido un notable progreso en el conocimiento científico que ha ubicado al hombre de ciencia en un lugar histórico único. Dicho avance científico-tecnológico ha permitido comprender y descifrar gran parte del código genético en el llamado "Proyecto Genoma Humano". Estos grandes logros han establecido la base para las investigaciones de la terapia génica y sus primeros resultados efectivos serán una realidad en poco tiempo.

Así en las diferentes disciplinas de la medicina, existen avances que han revolucionado conceptos y teorías.¹

En el campo de la hematología, la hemostasia ha tenido una importante evolución al conocerse nuevos mecanismos de la interacción plaqueta-endotelio, en la teoría de activación de la coagulación, así como en la interacción de proteínas anticoagulantes.

Sistema de la hemostasia

La hemostasia es un sistema dinámico que involucra la participación de elementos celulares y plasmáticos que interaccionan entre sí para mantener la sangre fluída dentro de los vasos. El sistema de la hemostasia constituye un mecanismo muy evolucionado donde participan múltiples moléculas con complejas interacciones que logran un equilibrio entre las fuerzas pro-trombóticas y las fuerzas antitrombóticas.

Fases de la hemostasia. La hemostasia se divide en hemostasia primaria y hemostasia secundaria o coagulación. (Cuadro I)

Hemostasia Primaria. En la hemostasia primaria participan: plaquetas, endotelio y proteínas principalmente factor de von Willebrand (FvW), fibronectina, trombospondina, etc. En caso de existir una lesión en el vaso sanguíneo, se ponen en juego

una serie de mecanismos, donde interacciona dinámicamente la plaqueta y el endotelio a través de glucoreceptores y proteínas, para producir la obturación de la lesión por medio de un tapón plaquetario. En el proceso de interacción plaqueta-endotelio participan varias fases que son: vasoconstricción, adhesión plaquetaria, activación plaquetaria, agregación plaquetaria primaria, liberación, agregación plaquetaria secundaria, cohesión y función procoagulante. Cada una de estas fases involucra mecanismos moleculares complejos dependientes de la plaqueta y del endotelio².

Cuadro I. Fases de la hemostasia y elementos que la integran

Hemostasia primaria	Hemostasia secundaria
Endotelio	Endotelio
Plaquetas	Plaquetas
Proteínas:	Proteínas
- Factor von Willebrand	- Factor von Willebrand/F.VIII:C
- Fibronectina	- Factores de la Coagulación:
- Osteonectina	I, II, V, VII, IX, X, XI, XII
- Trombospondina	Monocitos

Hemostasia secundaria. La coagulación constituye un sistema que forma parte del sistema de la hemostasia donde participan principalmente los factores de coagulación, plaquetas, endotelio y leucocitos, Cuadro I. Esta fase de la hemostasia ha tenido un notable progreso debido a las modificaciones en las diferentes teorías de activación de la coagulación. Recientemente se ha enfatizado el efecto del factor tisular (FT) en la nueva teoría de activación de la coagulación denominada "teoría del factor tisular", lo que ha proporcionado una visión coherente del fenómeno de la coagulación *in vivo*.³ (Figura 1).

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

The diagram illustrates the coagulation cascade, showing the conversion of Fibrinogen to Fibrin and the role of various factors. The process is depicted as a series of steps, with factors and their interactions represented by arrows and curved arrows.

- Top Row:** A series of seven boxes representing cells or components. The fourth box from the left is labeled **FT**.
- Initial Activation:**
 - FT** (Factor Tissue) activates **F.XIa** (Factor XIa) and **FXa** (Factor Xa).
 - F.XIa** activates **F.XIIIa** (Factor XIIIa).
 - FXa** activates **F.VIII** (Factor VIII) and **F.VIIIa** (Factor VIIIa).
 - TFPI/Xa** (Tissue Factor Pathway Inhibitor) inhibits **FXa**.
- Prothrombin Conversion:**
 - FXa** (activated by **Ca**) converts **II** (Prothrombin) into **Trombina** (Thrombin).
- Fibrinogen Conversion:**
 - Trombina** converts **Fibrinógeno** (Fibrinogen) into **Fibrina** (Fibrin).
- Fibrin Polymerization:**
 - Fibrina** polymerizes into **Fibrina Insoluble** (Insoluble Fibrin).
- Feedback Loop:**
 - F.XIIIa** (activated by **F.XIII**) converts **Fibrina** into **F.XIIIa**, which then stabilizes the **Fibrina Insoluble** complex.

Figura 1. Modelo actual de activación de la coagulación.

Los defectos de la hemostasia

La hemostasia funciona debido a la interacción organizada de células, receptores celulares, y proteínas, si existe algún defecto entre esta serie de interacciones por influencias intrínsecas o extrínsecas. Las alteraciones de la hemostasia pueden dividirse en: defectos hemorrágicos y defectos trombóticos^{8, 9}. (Cuadro II).

Los defectos hemorrágicos pueden dividirse en defectos de la hemostasia primaria y defectos de la hemostasia secundaria, además estos defectos pueden tener un origen hereditario o adquirido.

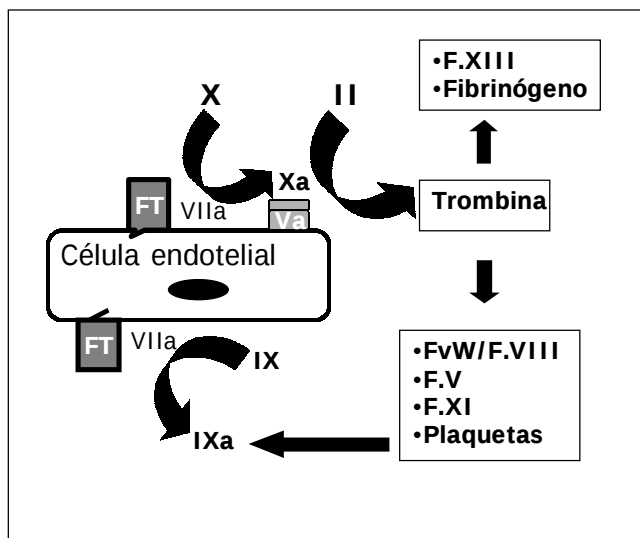


Figura 2. Activación de la coagulación sobre la superficie endotelial con la expresión del factor tisular (FT)

Cuadro II. Defectos hereditarios y adquiridos del sistema de la hemostasia

Hemorragias	Trombosis
• Hemostasia Primaria: -Púrpura Trombocitopática -Púrpura Trombocitopénica -Enf. Von Willebrand (EvW) • Hemostasia Secundaria: -Hemofilia A -Hemofilia B -Defectos Raros de la Coagulación (ejem: F.VII, F.II, F.V, F.XI,etc) • Defectos Múltiples -Coagulación Intravascular Diseminada -Fibrinólisis Anormal Primaria -Síndrome de Transfusión Masiva	• Trombofilias Hereditarias -Deficiencia de Antitrombina III -Deficiencia de Proteína C -Deficiencia de Proteína S -Resistencia a la Proteína C -Activada -Deficiencia del F.XII -Deficiencia de Plasminógeno • Trombofilias Adquiridas -Hiperhomocistinemia -Anticoagulante Lúpico -Daño Endotelial -Estasis Venosa

Defectos Hemorrágicos.- Los defectos hemorrágicos hereditarios más frecuentes son la EvW con un caso por 1000 y la Hemofilia A y B (deficiencia del F. VIII y F. IX respectivamente) con una incidencia de 1 en 10, 000 y 1 en 50, 000, sin embargo, también existen otros defectos poco comunes que afectan la coagulación como la afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, deficiencias de los factores: V, VII, X, XI y XIII. Estas deficiencias raras tienen una incidencia desde 1 caso en 500,000 hasta 1 en 2,000 000, la excepción es la deficiencia de F. XI, cuya deficiencia es más frecuente en población judía⁸.

En relación a la EvW y las hemofilia A y B ha existido un notable progreso en la metodología empleada para determinar su diagnóstico biológico y molecular, esto mediante el empleo de técnicas con mayor sensibilidad y especificidad y con mayor soporte de la biología molecular.

Además el tratamiento de estos enfermos ha mejorado considerablemente con la disposición de concentrados purificados y recombinantes (F.VIII, F.IX, F.vW) y las posibilidades de éxito son mayores, sin olvidar otras alternativas terapéuticas como la desmopresina (DDAVP) y fibrinas adhesivas

Los defectos hemorrágicos adquiridos más frecuentes son las alteraciones hemostáticas en el paciente con hepatopatías cuya gravedad va en relación directa al grado de daño hepático, y en algunos casos las manifestaciones hemorrágicas pueden ser catastróficas. Estos defectos representan una causa frecuente de consulta hematológica debido a su elevada frecuencia y gravedad hemorrágica.

La coagulación intravascular diseminada es otro defecto hemostático adquirido definido como, un síndrome trombohemorrágico caracterizado por una hiperactivación de la coagulación, consumo de factores e inhibidores de la coagulación y daño orgánico. Este síndrome es una alteración relativamente frecuente que se presenta en pacientes en estado crítico (sepsis, cáncer, quemaduras, hemólisis, etc) y que requiere de una serie de criterios clínicos y de laboratorio bien definidos para establecer diagnóstico e iniciar tratamiento a la brevedad.

El objetivo de este simposio es presentar las actualidades en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas (EvW, Hemofilia A y B, alteraciones hemostáticas en hepatopatías y coagulación intravascular diseminada). que representan la mayor parte de los defectos hemorrágicos en la visión de expertos en la materia.

Referencias

1. **Hoffbrand AV, Fantini B.** Achievements in hematology in the twentieth century: An introduction. *Sem Hematol* 1999;36(4):1-4.
2. **Martínez-Murillo C, Quintana González S.** Fisiología de la Hemostasia Primaria. Manual de Hemostasia y Trombosis. Editorial Prado, México DF. 1996.
3. **Quintana González S, Martínez-Murillo C.** Fisiología de la Hemostasia Secundaria. Manual de Hemostasia y Trombosis. Editorial Prado, México DF. 1996.
4. **Morrissey JH, Fakhrai H, Edgington TS.** Molecular cloning of the cDNA for tissue factor, the cellular receptor for the initiation of the coagulation protease cascade. *Cell* 1987;50:129-38.
5. **Martin D, Boys C, Ruf W.** Tissue factor: Molecular recognition and cofactor function. *FASEB J.* 1995;8:52-60.
6. **Mann KG, Jenny RJ, and Krishnaswamy S.** Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Ann Rev Biochem* 1988;57:915-56.
7. **Osterud B.** Tissue Factor: a complex biological role. *Thromb Haemost* 1997;78(1):765-69.
8. **Mannucci PM, Tuddenham EG.** The hemophilias: Progress and Problems. *Sem Hematol* 1999;36(4):104-117.
9. **Hirsch J, Weitz JI.** Thrombosis and Anticoagulation *Sem Hematol* 1999;36(4):118-132.