

Función hemostática y enfermedades cardiovasculares

Revisión y actualización

Adrián Martín-Albo Martínez (*)

RESUMEN

Se procede a revisión y actualización del problema de la hemostasia en su vertiente aberrante generadora de trombosis.

Se someten a la luz de los nuevos conocimientos los factores clásicos de Virchow bajo los siguientes conceptos: Factores vasculares (lesión endotelial), hemáticos (hipercoagulabilidad) y hemodinámicos (estasis sanguínea), haciendo hincapié en el papel de la plaqueta como elemento forme básico para la hemostasia, pero igualmente dotado de un potencial aterogénico y trombogénico, hoy fuera de toda duda.

Se concluye con una relación de los factores y circunstancias dotados de mayor actividad trombogénica, tanto aislados como en asociación.

SUMMARY

The problem of hemostasis in its aberrant way as thrombi generator is submitted to an up to date review.

Virchow classic factors (endothelial lesion, hipercoagulability and blood ectasis) that is to say, vascular, hematic and hemodinamic factors are taken into account, stressing the role of platelets, basic elements of hemostasis whose potential of atherogenesis and thrombogenesis is out of doubt.

A relation of factors and circumstances having a high thrombogenic activity, both isolated in association, is added.

CONCEPTO DE HEMOSTASIA

Se entiende por hemostasia el proceso o conjunto de mecanismos orgánicos encaminados a mantener la integridad del árbol vascular y a evitar y cohibir la hemorragia.

Se trata de un proceso extraordinario complejo regido por un fino equilibrio entre numerosos factores activadores e inhibidores. La rotura de este equilibrio a favor de los factores activadores conduce a la trombosis, en tanto que si ocurre en favor de los inhibidores conduce a la hemorragia.

Nos limitamos al estudio del primero de los desequilibrios, es decir, al que puede originar trombosis y daño consiguiente al sistema cardio-vascular así como a otros órganos y sistemas.

TIEMPOS Y FACTORES DE LA HEMOSTASIA (véase Cuadro 1)

En condiciones normales el mecanismo hemostático se desencadena ante una solución de continuidad del endotelio vascular a través de los siguientes tiempos o fases: 1.^a) Vasoconstricción local a nivel del punto o área a afecta (factor vascular), 2.^a) Formación de un trombo plaquetario (factor plaquetar), 3.^a) Formación de fibrina (factor

plasmático de descoagulación) y 4.^a) Eliminación de la fibrina (factor plasmático de descoagulación o fibrinolisis).

Consecuentemente, los factores de la Hemostasia son: vasos, plaquetas y plasma. Este, a su vez, dispone de factores de coagulación y descoagulación (fibrinolisis o trombolisis). Vemos, pues, cómo la hemostasia es un todo del cual la coagulación es sólo una parte.

TIEMPOS Y FACTORES DE LA HEMOSTASIA

TIEMPOS	FACTORES
1.º Vasoconstricción local	Factor vascular
2.º Trombo plaquetario	Factor plaquetar
3.º Fibrinoformación (coagulación)	Factor plasmático
4.º Fibrinolisis (descoagulación)	Factor plasmático

(*) Comandante Médico Jefe del Servicio de Hematología. Hospital del Aire. Madrid.

CUADRO 1

CONCEPTO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y TROMBOSIS

La hipercoagulabilidad se define como el estado de riesgo pretrombótico. No es fácil de demostrar, dado que no existen pruebas biológicas definitivas.

La trombosis vendría a ser una aberración del mecanismo hemostático, un trastorno patológico por exceso de la actividad precoagulante o por defecto del sistema inhibidor o lítico (descoagulante). Hablamos de trombosis cuando existe coagulación intravascular que reduce la luz vascular o la obtura, pudiendo conducir a isquemia o infarto de órganos.

Tradicionalmente se consideran factores favorecedores de trombosis a la lesión endotelial, la estasis sanguínea y la hiperactivación de los factores hemostáticos o procoagulantes (hipercoagulabilidad). Estos tres factores se agrupan bajo la denominación de Triada de Virchow.

TROMBOSIS ARTERIAL Y TROMBOSIS VENOSA

Conviene distinguir entre trombosis arterial y venosa. En general, la hiperactivación procoagulante intervendría en la génesis de ambas; la lesión endotelial sería propia de la trombosis arterial, en tanto que la estasis sanguínea lo sería de la venosa.

En efecto, en la trombosis arterial (complicación de arteroesclerosis) el factor hemostático activado viene dado por las plaquetas. El contacto plaquetas-subendotelio, originado por la lesión endotelial, comporta el primer fenómeno cronológico en la formación de un trombo arterial que ulteriormente se consolida por la deposición de fibrina.

En cambio, en la génesis de la trombosis venosa, la estasis sanguínea es considerada como el principal factor predisponente aun en ausencia de lesión endotelial. Por su parte, la estasis sanguínea supone un fenómeno hemodinámico que puede darse en gran número de situaciones y procesos patológicos o no.

FACTORES TROMBOGENOS (véase Cuadro 2)

Los tres factores clásicos de Virchow (lesión endotelial, hipercoagulabilidad y estasis) podrían sistematizar-

se a la luz de los nuevos conocimientos como sigue:

1.º) Factores vasculares. Endotelio.

La pared interna de los vasos no es «mojable»; es hidrófuga. Esta condición de «no mojabilidad» va ligada a su integridad histológica. Sobre un endotelio íntegro las plaquetas resbalan y los factores contacto de la coagulación permanecen inactivos. De inmediato sobreviene la adhesión y la agregación plaquetarias, así como la activación de los factores contactos (Hageman, PTA, etcétera).

La lesión de la íntima puede ser de índole traumática, inflamatoria, tóxica, alérgica, anóxica o, más frecuentemente, arteroesclerótica, en cuya génesis las plaquetas juegan a su vez un destacado papel, como luego veremos.

2.º) Factores hemáticos. Hipercoagulabilidad.

Hemos de considerar factores celulares y plasmáticos:

a) Factores celulares: hematíes, leucocitos y plaquetas.

Los hematíes pueden actuar de tres modos:

— Liberando sustancias tromboplásticas que poseen en gran cuantía.

Recordemos el síndrome de coagulación intravascular diseminada post-hemolisis aguda.

— Liberando ADP que favorece la adhesividad de las plaquetas.

— Provocando enlentecimiento o bloqueo de la microcirculación por medio de agregados eritrocitarios en forma de apilamientos (fenómeno del

TROMBOGENESIS. FACTORES DE WIRCHOW

- 1.º **Factor vascular:**
 - Endotelio lesionado.
- 2.º **Factores hemáticos:**
 - Hipercoagulabilidad.
 - a) **Factores celulares:**
 - Hematíes.
 - Leucocitos.
 - Plaquetas: Actividad hemostática.
Actividad trombógena.
Actividad aterógena.
 - b) **Factores plasmáticos:**
 - Incremento de procoagulantes.
 - Déficit de inhibidores.
- 3.º **Factores hemodinámicos:**

Alteraciones del débito sanguíneo:

 - Por defecto: Estasis.
 - Por exceso: Anomalías vasculares.

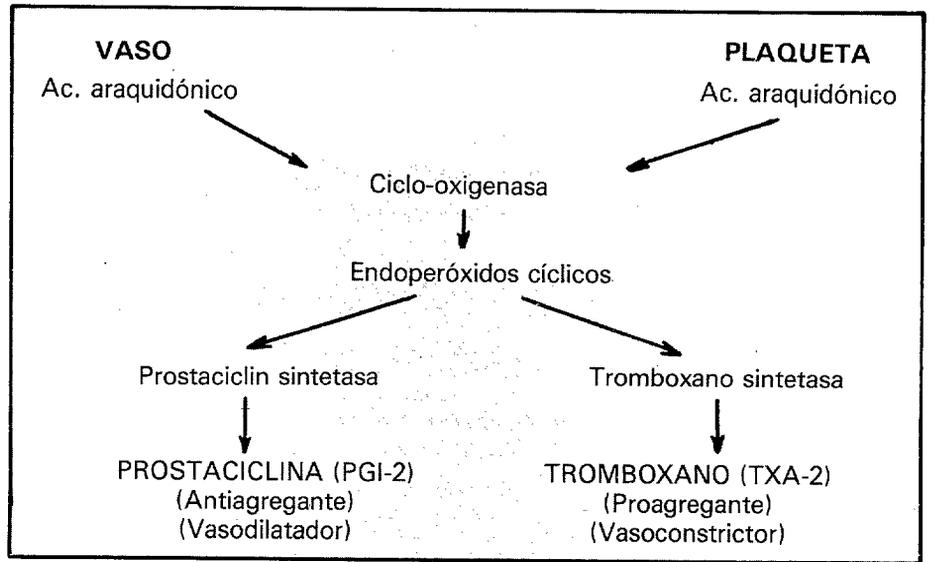
CUADRO 2

COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE LAS PLAQUETAS

- 1.º **Comportamiento hemostático:**
 - Interacción con los vasos.
 - Inducción de la coagulación plasmática.
 - Retracción del coágulo.
 - Inducción de la fibrinólisis.
- 2.º **Comportamiento trombógeno:**
 - Hiperadhesividad.
 - Hiperagregabilidad.
 - Formación de microagregados plaquetares.
 - Formación del «clavo plaquetar».
 - Deposición de fibrina: Trombo.
- 3.º **Comportamiento aterógeno:**
 - Factor mitogénico plaquetar.
 - Organización del trombo.
 - Proliferación de endotelio y músculo liso.
 - Engrosamiento de la íntima.
 - Estenosis de la luz vascular.
 - Turbulencias y estasis.

CUADRO 3

BIOLOGIA DE LA AGREGACION PLAQUETARIA



CUADRO 4

«sludge», «rouleaux» o pilas de monedas).

Los leucocitos, dotados de numerosos y potentes enzimas, pueden representar en determinadas condiciones un aporte de tromboplastina no desdeñable.

Las *plaquetas*. A la luz de los descubrimientos más recientes, las plaquetas poseen una de las mayores responsabilidades en la patología cardiovascular. Este corpúsculo hemático, que no célula, procedente de la disgregación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea, representa un elemento altamente especializado sin cuyo concurso no sería posible la función hemostática.

Su disfunción, por exceso o por defecto, origina una grave patología que viene dada por trombosis y por hemorragias, respectivamente. Aún más, numerosos trabajos señalan a la plaqueta como factor favorecedor, si no de determinante, en la génesis de la aterosclerosis.

Podríamos estudiar, por tanto, su comportamiento biológico bajo tres aspectos: comportamiento hemostático, trombógeno y aterógeno (véase Cuadro 3).

— Comportamiento hemostático de las plaquetas. La función plaquetar es fundamental en el mecanismo hemostático. Actúan a cuatro niveles: 1º) Interacción con el vaso. 2º) Inducción de la coagulación plasmática. 3º) Retracción del coágulo, y 4º) Inducción de la fibrinólisis y resolución de la fibrina.

Ante una lesión endotelial o herida vascular, la secuencia de la actividad plaquetaria es como sigue:

1º) Adhesibilidad plaquetar al endotelio denudado.

2º) Liberación de los componentes plaquetares: ADP, ATP, serotonina, Ca, fibrinógeno, factor plaquetar 4, beta-tromboglobulina y factor mitocondriático.

3º) Síntesis de endoperóxidos cíclicos: tromboxanos y prostaciclina.

4º) Agregación plaquetar, inducida

por ADP, colágeno, serotonina, TXA2, etcétera.

De estos cuatro puntos, la adhesividad y la agregación plaquetarias son claves de la formación del «clavo hemostático» plaquetar.

Bajo el término endoperóxidos se engloban tanto la prostaciclina como los tromboxanos, sustancias antagónicas pues en tanto la primera es un poderoso antiagregante, la segunda es un proagregante plaquetar. En esquema se sintetizan de acuerdo con las directrices del Cuadro 4.

— Comportamiento trombógeno de las plaquetas. Véase Cuadro 3.

En la aterosclerosis vascular y en determinados procesos metabólicos (diabetes, hipertensión, etcétera) se produce una activación plaquetar crónica, intensificándose de este modo las actividades biosintéticas, representadas por:

Hiperadhesividad, hiperagregabilidad, formación de microagregados plaquetares embolígenos, formación del clavo plaquetar y ulterior deposición de fibrina. Todo ello como consecuencia de un desequilibrio trombógeno permanente.

— Comportamiento aterógeno de las plaquetas. Véase Cuadro 3.

Una vez formado el trombo mural puede sobrevenir su organización. Las plaquetas aportarían el factor nitrogenado, causa de: neoproliferación endotelial que reviste la superficie del trombo; invasión del trombo por células musculares lisas; engrosamiento fibroso de la íntima; progresión de la lesión aterosclerosa, obturación parcial o total de la luz vascular; turbulencia hemática y estasis que perpetúan el proceso.

FACTORES PLASMATICOS

En teoría hemos de aceptar que el exceso de cualquier factor de la coagulación plasmática o el déficit de los inhibidores se halla ligado al estado de hipercoagulabilidad.

Se admite que el proceso coagulación-descoagulación (fibrinólisis) se produce de modo constante, es decir gozaría de un dinamismo perpetuo asentado sobre el perfecto equilibrio de ambos sistemas antagónicos. Una fina película de fibrina revestiría el endotelio vascular prestándole su carácter hidrófugo. Antes que esta capa de fibrina llegara a representar un riesgo de trombosis sería eliminada por el sistema lítico en un juego fisiológico de alta especificidad.

La rotura del equilibrio en el sentido de una hiperproducción de fibrina o de una hipofibrinólisis podría hallarse en el origen de la trombosis. No obstante, parece ser que toda trombosis arterial tiene su origen en la actividad trombógena plaquetaria, en tanto que la activación de los factores plasmáticos contaría como fenómeno secundario, al menos en el sentido cronológico.

Condiciones plasmáticas incriminadas en la trombogénesis son (véase Cuadro 5): El déficit de antitrombina III, cofactor de la heparina, merced a la que ésta debe su actividad anticoagulante. El déficit del sistema fibrinolítico, responsable de ciertas trombosis venosas recurrentes. La hiperfibrinogenemia y el exceso de sustancias tromboplásticas tisulares. Las trombocitosis secundarias (posparto, postoperatorio, postesplenectomía, etcétera) o idiopáticas (trombocitemia esencial,

leucemia mieloide crónica, síndromes mieloproliferativos en general). La drepanocitosis (síndrome hemolítico por hemoglobinopatía S de los negros). La hiperdisproteínemia y gammapatías mono o policlonales (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemia, etcétera) y, por último, la toma de anticonceptivos orales (quizá a través de un déficit de antitrombina III).

FACTORES HEMODINAMICOS. ESTASIS

La circulación de la sangre en el árbol vascular debe hacerse libremente y a velocidad normal. Cualquier cambio en el débito sanguíneo, por exceso o por defecto supone un riesgo trombótico.

La estasis sanguínea, cambio del débito sanguíneo por defecto, es el entretimiento e incluso el bloqueo de la corriente sanguínea, fenómeno que origina la marginación de las plaquetas y su inmediata adhesividad-agrega-

ción, en especial allí donde exista una alteración endotelial o un obstáculo anatómico. Asimismo, la estasis favorece la concentración local de factores activados que, de otro modo, serían rápidamente diluidos en la corriente circulatoria.

La estasis puede ser consecuencia de (véase Cuadro 6): Elevación del valor hematocrito (poliglobulias, cardiopatías cianógenas, etcétera). Hiperviscosidad hemática (hiperproteínemia, hiperlipoproteínemia, mieloma, Waldenström, dislipemias). Insuficiencia cardíaca congestiva. Colapso cardiovascular. Dilataciones vasculares patológicas (aneurismas, varices). Embarazo. Obesidad. Vasespasmos. Compresión vascular extrínseca (tumores). Inmovilización prolongada (encamados, postoperatorios, vida sedentaria, posturas forzadas prolongadas, viajes prolongados en avión, etcétera).

Por el contrario, un aumento del débito sanguíneo puede originar un traumatismo de la pared vascular en aquellos puntos de asiento de turbulencias o remolinos que son precisamente las localizaciones más frecuentes de las placas de aterosclerosis, tales como (véase Cuadro 7): Bifurcaciones y colaterales. Estenosis y anomalías anatómicas vasculares. Prótesis valvulares o vasculares artificiales. Fístulas arteriovenosas. Varices. Compresión vascular extrínseca, etcétera.

Sin duda, la estasis es el principal factor desencadenante de la trombosis venosa, pero pasa a ocupar un plano muy secundario en la génesis de la trombosis arterial donde la corriente

sanguínea es habitualmente más rápida.

En resumen, todos los factores reseñados probablemente no serían suficientes por sí solos para originar la trombosis. Esta resultaría de la concurrencia simultánea de varios de ellos.

Los factores de mayor actividad trombotogénica serían:

- Alteración de la pared vascular.
- Hiperadhesividad e hiperagregación plaquetarias.
- Resorción de tromboplastina tisular.
- Activación del factor contacto (XII, Hageman, etcétera).
- Hiperfibrinogenemia.
- Inhibición de la fibrinólisis y/o de la antitrombina III.
- Estasis sanguínea.

ANOMALIAS VASCULARES TROMBOGENAS

- Bifurcaciones.
- Colaterales.
- Estenosis.
- Anomalías anatómicas.
- Prótesis valvulares o vasculares.
- Aneurismas.
- Fístulas arteriovenosas.
- Varices.
- Compresión vascular extrínseca.

CUADRO 7

CONDICIONES PLASMATICAS TROMBOGENICAS

- Déficit de Antitrombina III.
- Déficit del sistema fibrinolítico.
- Hiperfibrinogenemia.
- Exceso de tromboplastinas tisulares.
- Trombocitosis primarias o secundarias.
- Drepanocitosis (hemoglobinopatía S).
- Hiperdisproteínemia (mieloma, Waldenström).
- Anovulatorios.

CUADRO 5

CONDICIONES FAVORECEDORAS DE ESTASIS

- Elevación del hematocrito (poliglobulias).
- Hiperviscosidad hemática (hiperproteínemias).
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Colapso cardiovascular.
- Dilataciones vasculares patológicas.
- Gestación.
- Obesidad.
- Compresión vascular extrínseca.
- Inmovilización prolongada (encamados, etcétera).

CUADRO 6

TERAPEUTICA Y PROFILAXIS ANTITROMBOTICA

MECANISMOS	AGENTES
<ul style="list-style-type: none"> — Antifuncionalismo plaquetario — Anticoagulación plasmática — Lisis del trombo ya formado 	<p>AAP HEP y AVK Trombolíticos: SK y UK</p>
PROFILAXIS	TERAPEUTICA
<p>AAP: AAS Dipiridamol Sulfinpirazona Ticlopidina Ditazol Otros AINE AVK: Cumarínicos HEP: Dosis bajas</p>	<p>HEP DOSIS ALTAS Trombolíticos: — Estreptokinasa (SK) — Urokinasa (UK)</p>
<p><i>Abreviaturas: AAP = Antiagregantes plaquetarios. HEP = Heparina. AVK = Antivitaminas K. Cumarínicos. AAS = Ac. acetilsalicílico. AINE = Antiinflamatorios no esteroideos.</i></p>	

BIBLIOGRAFIA

1. DORMANDY, J. A.: «Haemorrhological aspects of thrombosis». *Br. Jour of Haematol* 45: 519-522, 1980.
2. GAETANO, G.: «Plaquetas, prostaglandinas y trastornos trombóticos». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol 9/2. Ed. Salvat, 1982.
3. HARKER, L. A.; SCHWARTZ, S. M., y ROSS, R.: «Endotelio y arteriosclerosis». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol. 9/2. Ed. Salvat, 1982.
4. HIRSCH, J.: «Hipercoagulability». *Seminars in Hemostasis* 14: 409-425, 1977.
5. LANCET: «Haemostatic factors and coronary heart disease». *Lancet*, i: 22-23, 1981.
6. LOWE, G.: «Valoración analítica de la Hipercoagulabilidad». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol. 9/2. Ed. Salvat, 1982.
7. MEADE, T.: «Asociaciones de riesgo en los trastornos trombóticos». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol/ 9/2. Ed. Salvat, 1982.
8. MONCADA, S.; VANE, J. R.: «Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls». *N Eng J Med* 300: 1.142-1.147, 1978.
9. MURPHY, S.: «Trombocitosis y trombocitemia». *Clínica Hematológica. Trastornos plaquetarios*. Vol. 11/1. Ed. Salvat, 1985.
10. MUSTARD, J. F.; PACKMAN, M. A.: «Normal and abnormal haemostasis». *Brit Med Bull*, 33: 187-192, 1977.
11. RAFNOFF, O. D.: «El papel de los mecanismos hemostáticos». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol. 9/2. Ed. Salvat, 1982.
12. STEWART, G. J.: «The role of hypercoagulability in thrombosis. Annotation». *Brit J Haematol*, 40: 359-362, 1978.
13. THALER, E., y LECHNER, K.: «Deficiencia y antitrombina III y tromboembolismo». *Clínica Hematológica. Trombosis*. Vol. 9/2. Ed. Salvat, 1982.
14. VERMYLEN, P.; BADENHORST, P., y ARNOUT, J.: «Mecanismos normales de la función plaquetaria». *Clínica Hematológica. Trastornos plaquetarios*. Vol. 11/1. Ed. Salvat, 1985.
15. WU, K.; BARNES, R., y HOAK, J.: «Platelet hyperagregability in idiopathic recurrent deep vein thrombosis». *Circulation*, 53: 687-691, 1976.