

Coagulación y desarrollo de anticoagulantes

La coagulación según el nuevo enfoque del “modelo celular” no ocurre en cascada, sino en tres estados o fases que entrecruzan acciones simultáneas.

Hacia inicios de este siglo la información se centró en dos protagonistas interesantes la trombina y el complejo factor tisular/ factor VIIa (F.T/VIIa.), y su participación crucial en actividades procoagulantes y anticoagulantes.

El esquema tradicional del *complejo activador de la protrombina* con las clásicas descripciones de *vía intrínseca* y *vía extrínseca* sufrió una modificación a lo que llamamos modelo **deconstructivo**, enfocando como centro de atención en el mecanismo hemostático a la trombina que integrada dinámicamente con inhibidores, cofactores, receptores, proteínas y membranas; amplían, propagan y nuevamente inician la generación de más trombina.

La primera fase se denomina **iniciación**, y en ella la célula proveedora del factor tisular (FT) da como resultante la formación del FXa y FIXa por acción del complejo FT/VIIa. Esta fase es controlada rápidamente por el inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI).

En la segunda fase también llamada de **amplificación** se activan las plaquetas y los cofactores V y VIII para permitir la generación de poca cantidad de trombina. Las plaquetas activadas se unen a los FVa, FVIIIa y FIXa

La tercera fase de **propagación** se caracteriza por gran generación de trombina en la superficie plaquetaria y esto conlleva a la activación del F XI. Este FXIa induce la “*explosión de la generación de trombina*” con la consecuente formación de fibrina (Tabla 1).

El estudio de la molécula de trombina ha permitido a través del reconocimiento de su estructura espacial; sitio activo, exocitos y sitio de unión al sodio comprender el mecanismo de interacción con el endotelio, plaquetas, citoquinas y células inflamatorias.

El desarrollo de anticoagulantes organiza las posibilidades terapéuticas según su función de manera que tenemos los siguientes:

1. **Heparina/heparinoides:** anticoagulantes de efecto indirecto sobre la molécula de trombina ya que utilizan el efecto inhibitorio de la antitrombina; inhibiendo únicamente la trombina libre no la unida a la fibrina y el FXa, HBPM, pentasacáridos, razaxaban.

2. **Inhibidores directos de la trombina:** argatoban, hirudina, bivalirudina, desirudin, lepirudina, inhibidor alternativo de la trombina (hemadín), melagatran/ximelagatran, y la nueva generación de inhibidores directos de trombina BIDR – 1048

3. **Proteína C activada** con actividad inhibitoria sobre los factores Va y VIIIa resultante de la unión de un receptor

Tabla 1. Constituyentes fundamentales del proceso de coagulación.

1. Proteínas	Vitamina K dependientes: Las cuales están distribuidas en procoagulantes (FIX, FX, FVII y trombina) y anticoagulantes (proteína C.) Factor XI: proceso accesorio retroalimentador de la generación de trombina. Otras proteínas coagulantes.
2. Inhibidores	Antitrombina III TFPI Trombomodulina Proteína C-S.
3. Superficies fosfolipídicas	Membranas celulares.

endotelial (trombomodulina) más trombina. Recomendado en la terapéutica de la trombosis en el paciente séptico (proteína C activada, trombomodulina recombinante).

4. Los inhibidores de la síntesis de las **proteínas dependientes de vitamina K** como warfarina, dicumarol, indandionas.

5. **Inhibidores de las vías del FT/FVIIA:** TFPI, NAPc2, FVIIa i.

6. **Inhibidores del factor XIIIa:** despabilaze, tridegin.

Independiente del papel que tiene la trombina en la formación de trombos y de depósitos de fibrina; ella regula la activación de receptores activados por proteasas (PARs) que se encuentran en un gran número de células. Es también un potente mitógeno con actividad de factor de crecimiento y activador efectivo de la angiogénesis.

Las plaquetas con los PARs y un sinnúmero de glicoproteínas de membrana son las encargadas de la hemostasia primaria respondiendo oportunamente a estímulos de agonistas con liberación de sustancias que permiten la señalización, perpetuando el trombo. Las patologías de número o calidad de plaquetas afectarán de manera definitiva la formación del trombo (Tabla 2).

Bibliografía

- Engelmann B, Luther T, Muller I. Intravascular tissue factor pathway, a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 3-8
- Hans Jurgen Kolde. Haemostasis: Physiology, pathology, diagnostics. 2004

Tabla 2. Sitio de acción de anticoagulantes.

Fases	Medicamentos
I. Iniciación	TFPI, NAPc2, warfarina.
II. Amplificación	HNF, HBPM, pentasacáridos razaxaban, warfarina.
III. Propagación	Hirudina, argatoban, ximelagatran, warfarina.

- **Hirsh J, Fuster V, Ansell J.** Guide to warfarin therapy, American Heart Association. American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2003; **107**: 1692-1711
 - **Hirsh J, Odonell M, Weitz JI.** New anticoagulants. *Blood* 2005; **105**: 453-463
 - **Hoppener MR, Buller H.** New anticoagulants and thrombo-prophylaxis. *British J Surgery* 2005; **92**: 259-261.
 - **Kessler CH.** Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: Strategies for reversal of haemorrhagic complications. *Sem Hematol* 2004; **41** (suppl 1): 44 -50
-