

# Hemostasia primaria

A. Rauch, C. Paris

*Los trastornos de la hemostasia primaria reúnen un conjunto de anomalías plaquetarias, plasmáticas o vasculares, de origen constitucional o adquirido. La intensidad del fenotipo hemorrágico cutaneomucoso es extremadamente variable según la etiología causal y la gravedad del déficit. La exploración biológica inicial se basa en un número limitado de exámenes en busca de una trombocitopenia, una trombocitopatía o una enfermedad de Von Willebrand. Según el contexto, son necesarios otros exámenes, a veces muy especializados, de segunda línea para caracterizar una trombocitopatía o una trombocitopenia constitucional. El tiempo clínico es fundamental para orientar los estudios complementarios.*

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Hemostasia primaria; Trombocitopenia; Trombocitopatía; Enfermedad de Von Willebrand

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Fisiología de la hemostasia primaria</b>	1
Principales actores de la hemostasia primaria	1
Formación del trombo plaquetario	2
■ <b>Semiología de los trastornos de la hemostasia primaria</b>	3
■ <b>Exploración biológica de los trastornos de la hemostasia primaria</b>	3
Hemograma y estudio del frotis sanguíneo	3
Lugar de las pruebas globales que exploran la hemostasia primaria	3
Exploración de una trombocitopenia	4
Exploración de una enfermedad de Von Willebrand	5
Exploración de una trombocitopatía	5
■ <b>Etiologías de los trastornos de la hemostasia primaria</b>	6
Trombocitopenia	6
Enfermedad de Von Willebrand	9
Trombocitopatías	10
Anomalías vasculares	11
■ <b>Conclusión</b>	11

## ■ Introducción

La hemostasia primaria es el proceso fisiológico que permite la formación del trombo plaquetario en respuesta a una lesión vascular.

## ■ Fisiología de la hemostasia primaria

La iniciación, la amplificación y la estabilización de la activación plaquetaria se basan en la activación de receptores plaquetarios por moléculas adhesivas y agonistas solubles. La

activación plaquetaria es un proceso complejo, en el que están implicados receptores y vías de señalización múltiples y complementarios <sup>[1]</sup>.

## Principales actores de la hemostasia primaria

### Pared vascular

En la íntima, túnica en contacto con la luz vascular, se distinguen el endotelio, constituido por una monocapa de células endoteliales, y el subendotelio, formado por tejido conjuntivo y células musculares lisas. El endotelio en contacto con la sangre es tromborresistente, porque produce diferentes moléculas que inhiben la activación plaquetaria (prostaglandina I<sub>2</sub>, monóxido de nitrógeno), regula negativamente la coagulación (trombomodulina, inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]) o tiene una actividad profibrinolítica (activador tisular del plasminógeno [t-PA]). El subendotelio, rico en moléculas adhesivas (colágeno, factor de Von Willebrand), es espontáneamente trombógeno.

### Factor de Von Willebrand

El factor de Von Willebrand (FVW) es una glucoproteína sintetizada por las células endoteliales y los megacariocitos. Está presente en la sangre en una forma multimérica que soporta la adhesión y la agregación plaquetaria en la microcirculación en presencia de fuerzas de cizalladura elevadas <sup>[2]</sup>. También interviene en la coagulación estabilizando el factor VIII (FVIII) que, en ausencia de FVW, se elimina prematuramente de la circulación.

### Plaqueta

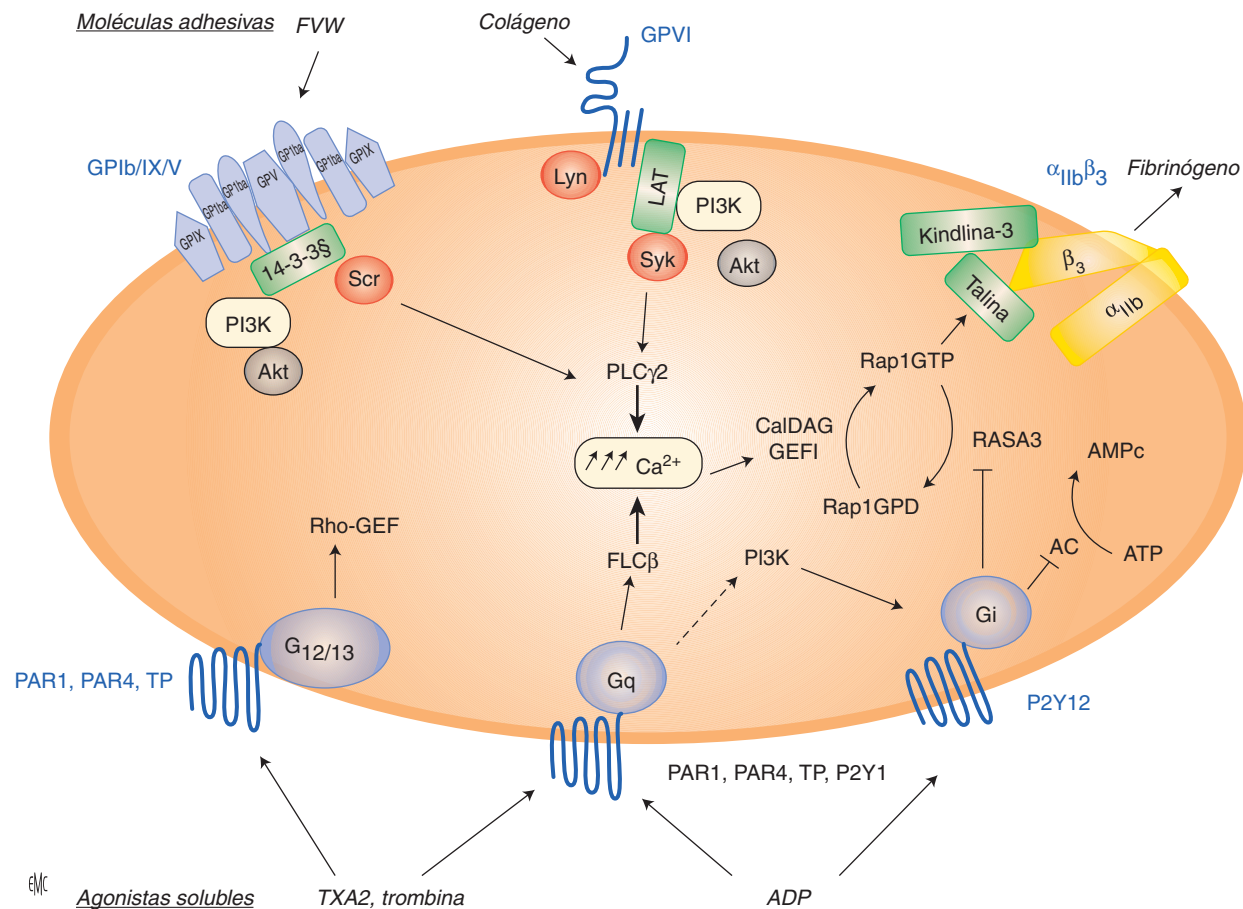
Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados de 3 μm de diámetro que proceden de la fragmentación citoplasmática de células hiperploides situadas en la médula ósea, los megacariocitos (MC). La maduración de los MC se produce siguiendo tres etapas sucesivas, asociadas a remodelaciones del citoesqueleto: la poliploidización del núcleo por un mecanismo de endomitosis, la formación de proplaquetas a partir de las

membranas de demarcación y la migración de los MC hacia el nicho vascular, donde las plaquetas se liberan al flujo sanguíneo. La trombopoyetina (TPO) es el principal factor de crecimiento que estimula la megacariopoyesis. Interactúa con los receptores membranosos Mpl expresados por los progenitores MC y las plaquetas. La concentración de TPO se correlaciona inversamente con el nivel de expresión de Mpl por la masa MC/plaquetas. Numerosos factores de transcripción modulan los genes implicados en la megacariocitopoyesis en diferentes estadios de diferenciación (GATA-1, *friend leukemia integration 1* [FLI-1], factor de transcripción relacionado con Runt-1 [RUNX-1], factor nuclear, factor nuclear eritroide 2 [NF-E2], etc.) [3].

La envoltura membranaria plaquetaria está constituida por una bicapa fosfolipídica de distribución asimétrica, con un predominio de fosfolípidos aniónicos en la lámina interna, exteriorizados durante la activación plaquetaria, que contienen receptores glucoproteicos esenciales para la fisiología plaquetaria. Un citoesqueleto submembranario mantiene la plaqueta en reposo en una forma discoide y permite la adquisición de una forma equinoide después de la activación plaquetaria. El citoesqueleto comporta dos redes de canales membranosos: el sistema canalicular abierto (SCA), constituido por invaginaciones profundas de la membrana plasmática, que facilita el despliegue plaquetario y la exocitosis rápida del contenido granular en caso de activación plaquetaria, y el sistema tubular denso, lugar de almacenamiento del calcio. Existen tres tipos de granulaciones citoplásmicas: los gránulos densos (ricos en calcio, trifosfato de adenosina [ATP], difosfato de adenosina [ADP], pirofosfatos, serotonina e histamina), los gránulos  $\alpha$  (ricos en factores de coagulación, factores de crecimiento y proteoglicanos) y los lisosomas (ricos en enzimas proteolíticas, como las catepsinas, las hidrolasas o las heparinasas). Durante la activación plaquetaria, se secretan los gránulos densos y  $\alpha$ , y liberan su contenido.

## Formación del trombo plaquetario

En condiciones de flujo arterial, la captación y la adhesión inicial de las plaquetas en el subendotelio se efectúan principalmente por medio del complejo membranario glucoproteína (GP)Ib-IX-V, que tiene como ligando al FVW. En presencia de fuerzas de cizalladura elevadas, el FVW unido al colágeno subendotelial adopta una conformación que le permite unirse a la GPIIb $\alpha$  plaquetaria [2]. Esta interacción permite una adhesión reversible de las plaquetas al subendotelio. La adherencia iniciada por la interacción GPIIb $\alpha$ -FVW se estabiliza después gracias a los receptores del colágeno (GPVI,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1). La acción de los receptores plaquetarios GPIIb-IX-V y GPVI desencadena la activación plaquetaria a través de cascadas de señalizaciones intracelulares que convergen hacia la activación de la fosfolipasa C (FLC) $\gamma$ 2 y la producción de dos segundos mensajeros: el trifosfato de inositol (IP3) y el diacilglicerol (DAG) (Fig. 1). Estos dos mediadores activan respectivamente la movilización cálcica y la proteína-quinasa C (PKC) necesarias para la activación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. En la transducción de la señal desencadenada por la unión del colágeno a la GPVI, expresada en la superficie de las plaquetas en forma de un complejo no covalente con la cadena  $\gamma$  común a los receptores de los fragmentos constantes de las inmunoglobulinas (FcR), intervienen cinasas de la familia Src (Fyn y Lyn), que fosforilan las dos tirosinas del motivo de inmunorreceptor activable por tirosina (ITAM) de la cadena  $\gamma$  del FcR. Los motivos ITAM fosforilados permiten la captación de otra tirosina-quinasa (Syk), que induce la formación de un complejo de señalización que conduce después a la activación de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) y de la PLC $\gamma$ 2 [1]. La unión del FVW a la GPIIb $\alpha$  en condiciones de flujo desencadena también una cascada de señalización que contribuye a la activación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 igualmente por medio de la PI3K y de la PLC $\gamma$ 2 [1].



**Figura 1.** Principales receptores implicados en la activación plaquetaria en respuesta a los agonistas solubles y a las moléculas de adhesión y que inducen un cambio de conformación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 que permite su unión al fibrinógeno soluble (señalización dentro-fuera). GP: glucoproteína; FVW: factor de Von Willebrand; ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; TXA2: tromboxano A2; FLC: fosfolipasa C; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; AC: adenilato-ciclasa; PAR1, 4: receptor activado por proteasas 1, 4; CalDAG-GEF1: factor intercambiador de nucleótidos de guanina-1 regulado por diacilglicerol y calcio; RASA3: proteína activadora de GTPasa Ras-3.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8757812>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8757812>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)