

### Introdución

A coagulación é unha das fases da hemostase, xunto coa vasoconstrición, a formación do tapón plaquetario, a fibrinólise e a reparación da lesión. O resultado do proceso de coagulación é a formación dunha malla de fibrina que recobre o tampón plaquetario e engloba, ademais, glóbulos vermellos e leucocitos. Esta estrutura, que recibe o nome de coágulo ou trombo, permite selar a lesión vascular de forma máis estable que o tapón plaquetario, dando así tempo a que se poñan en marcha os procesos de reparación do vaso danado. A coagulación do sangue prodúcese como consecuencia da activación dunha serie de reaccións encimáticas en cadea na que participan un conxunto de proteínas que, de forma xenérica, reciben o nome de factores de coagulación. A complexidade do proceso de coagulación do sangue está determinada, en gran medida, pola necesidade de mantela estritamente controlada en todo momento, xa que se a coagulabilidade do sangue diminúe, pódense producir hemorrxias tras pequenas lesións vasculares ou, incluso, de forma espontánea; mentres que un exceso de coagulabilidade do sangue incrementa o risco de sufrir tromboembolismo.

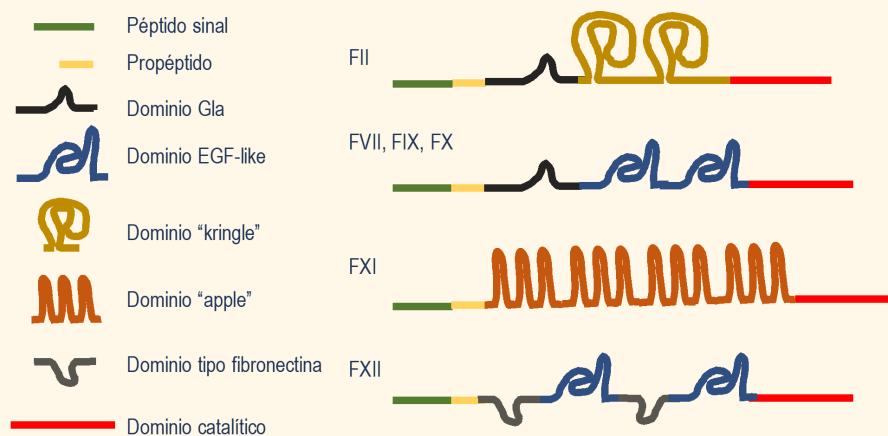
Clasicamente, describíanse dúas vías de coagulación, a intrínseca e a extrínseca. Aínda que esta clasificación está en desuso, estas dúas vías correspóndense cos dous principais procesos que poñen en marcha a coagulación: unha lesión vascular que causa hemorrxia ou un dano das células endoteliais. A denominada vía extrínseca correspóndese coa ruta do factor tisular (FT), que é a principal vía de activación da coagulación en resposta a unha lesión vascular e, polo tanto, o principal mecanismo de activación da coagulación na hemostase. Nesta vía, é posible distinguir tres fases: iniciación, amplificación e propagación. Na fase de iniciación xa se vai formar trombina, o encima responsable da transformación do fibrinóxeno en fibrina. Non obstante, a cantidade de trombina e, polo tanto, de fibrina, formada nesta fase

de iniciación é insuficiente para formar un coágulo, polo que é necesario que se poña en marcha a fase de amplificación. Esta fase prodúcese como consecuencia da capacidade que ten a trombina de activar varios factores de coagulación (FV, FVIII e FIX) que incrementan de forma significativa a eficiencia do proceso, e permiten a formación, na fase de propagación, de suficiente fibrina como para formar o coágulo.

Pola súa banda, a denominada vía intrínseca equivale á ruta de activación por contacto, que é iniciada pola activación do factor XII (FXII). Esta vía ten pouca importancia na hemostase e, de feito, as persoas con deficiencia de FXII ou doutros factores implicados nesta vía, non presentan ningún tipo de trastorno hemorráxico. Non obstante, esta vía está relacionada coa activación da coagulación que se produce en resposta a determinados procesos, principalmente inflamatorios, nos que existe unha lesión das células endoteliais.

### Características xerais dos factores de coagulación

Os factores de coagulación son un conxunto de proteínas, producidas principalmente polos hepatocitos e, en menor medida, polos megacariocitos e outros tipos celulares, que se caracterizan porque son segregados en forma de precursores inactivos (cimóxenos) que son activados ao longo dunha serie de reaccións en cadea. Os factores de coagulación désígnanse cun número romano, ao que, cando están na súa forma activa, se engade a letra a. Moitos dos factores de coagulación teñen actividade encimática de tipo serina-protease, e presentan unha estrutura relativamente conservada, na que é posible identificar unha serie de dominios comúns a moitos deles. O resto de factores de coagulación actúan formando complexos cos factores de coagulación con actividade encimática, incrementando a súa actividade ou estabilizándoos.



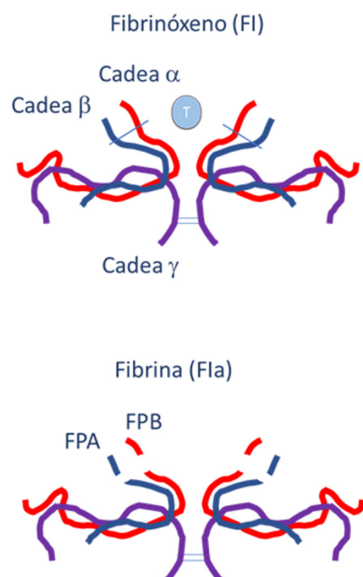
### Estrutura molecular dos factores de coagulación con actividade serinase

Os factores de coagulación con actividade serina-protease presentan unha serie de dominios comúns a varios deles, entre os que se inclúe o dominio catalítico, que é o que ten a actividade encimática. Os dominios tipo EGF (EGF-like) e Gla son necesarios para a unión do calcio, un elemento clave no proceso de coagulación. O dominio Gla caracterízase, ademais, pola presenza de abundantes residuos de  $\gamma$ -carboxiglutamato, necesarios para a unión do calcio. Os residuos  $\gamma$ -carboxiglutamato fórmanse a partir do glutamato, nun proceso que está catalizado polo

encima  $\gamma$ -glutamil carboxilase. Este encima utiliza a vitamina K como cofactor, polo que as deficiencias desta vitamina poden dar lugar á aparición de trastornos da coagulación. O dominio "kringle" participa nas interaccións con outros factores de coagulación, mentres que o dominio apple é necesario para a dimerización do FXI. Por último, os dominios fibronectina facilitan a adhesión dos factores de coagulación a superficies celulares.

## Factor I (F1, fibrinóxeno)

O fibrinóxeno é o factor de coagulación máis abundante. É sintetizado, principalmente, polos hepatocitos e, en menor medida, polos megacariocitos, polo que está presente no plasma e nos gránulos de secreción das plaquetas. É unha proteína dimérica, na que cada monómero está composto por 3 cadeas ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), unidas entre si por pontes disulfuro. Cada unha das cadeas está codificada por un xene diferente (FGA, FGB e FGG), todos eles localizados no cromosoma 4. O fibrinóxeno é activado pola trombina (FIIa) que o transforma en fibrina (FIa), liberándose, como consecuencia do proceso, dous fibrinopéptidos, denominados fibrinopéptido A (FPA) e fibrinopéptido B (FPB) a partir das cadeas a e b, respectivamente. A función fisiolóxica dos fibrinopéptidos é descoñecida, pero a determinación dos seus niveis en plasma pode ser utilizada como marcador da actividade da trombina. A fibrina, que é o produto final do proceso de coagulación, é unha proteína fibrilar (como indica o seu nome), que ten capacidade de formar unha malla que engloba as plaquetas do tapón plaquetario, xunto con eritrocitos e leucocitos. Neste proceso participa tamén o factor XIIIa, que estabiliza as unións entre moléculas de fibrina. O resultado final é a formación dunha estrutura máis estable que o tapón plaquetario denominada coágulo ou trombo.



## Factor II (FII, protrombina, PT)

A protrombina é unha glicoproteína codificada polo xene *F2*, localizado no cromosoma 11, e sintetizada polo fígado, nun proceso que é dependente de vitamina K. A protrombina é transformada á súa forma activa, a trombina (FIIa), principalmente pola acción do complexo protrombinase, un heterodímero formado pola unión doutros dous factores de coagulación, o factor Xa e o factor Va. A trombina é unha serina-protease que desempeña un papel fundamental no proceso de coagulación xa que, ademais de activar ao F1, vai actuar noutros puntos da cadea, sendo a principal responsable da posta en marcha da fase de amplificación da coagulación do sangue.

## Factor III (FIII, factor tisular, FT)

O factor tisular é unha glicoproteína que carece de actividade encimática, pero que é capaz de unirse, con alta afinidade, ao factor VII. A diferenza doutros factores de coagulación, o FT non precisa activarse, polo que a súa unión ao factor VII vai

ser o evento que poñe en marcha a coagulación cando existe unha hemorraxia. En presenza de calcio, os complexos FVIIa/FT van recrutar o FX (en, e menor medida, o factor IX), formando un complexo ternario transitorio, do que rapidamente se desprende o FXa. En condicións normais, o FT non é expresado polas células endoteliais, pero si por, practicamente, todas as células non vasculares, coas que vai entrar en contacto o sangue cando se produce unha lesión vascular. Asemade, cando se produce un estado procoagulatório, por exemplo, como consecuencia de activación das plaquetas, indúcese a expresión de FT nas propias plaquetas, en monocitos e nas células endoteliais, o que incrementa a presenza deste factor nas zonas de lesión. O FT está codificado polo xene *F3*, que está situado no cromosoma 1, e é o único factor de coagulación para o que non hai descrita ningunha deficiencia conxénita. O factor tisular non debe confundirse coa tromboplastina, unha mestura de factor tisular e fosfolípidos de membrana (principalmente de plaquetas) que foi utilizada durante moito tempo para realizar tests de coagulación. Na actualidade utilízase con frecuencia o denominado “tempo de tromboplastina parcial” ou “tempo de tromboplastina parcial activada”, no que se utilizan unha mestura de fosfolípidos (sen FT, de aí o nome de tromboplastina parcial) para activar o proceso de coagulación a través do FXI. En consecuencia, este test mide a situación de todos os factores de coagulación, excepto o FT e o FVII.

## Factor V (FV)

É tamén unha glicoproteína, neste caso codificada polo xene *F5*, e expresada, sobre todo, en hepatocitos e, en menor medida, en megacariocitos, polo que está presente tanto no plasma como nas plaquetas. O FV carece de actividade encimática, pero unha vez activado, únese a un receptor específico que está presente, principalmente, na membrana das plaquetas, e recruta o FXa, formando o complexo FVa/FXa ou complexo protrombinase, cuxa principal función é activar a protrombina. Existe un polimorfismo no xene *F5* que está presente, aproximadamente, nun 5 % da poboación, que dá lugar á formación do denominado FV Leiden. Este factor desactívase unhas 10 veces máis lentamente que o FVa, o que produce un estado de trombofilia e, de feito, a presenza deste factor é o principal risco xenético de padecer trombose venosa. De calquera xeito, este risco é baixo, e a maior parte das persoas con FV Leiden non sofren ningún episodio de trombose na súa vida.

## Factor VII (FVII)

O factor VII é unha glicoproteína, codificada polo xene *F7* e sintetizada polos hepatocitos nun proceso que é dependente de vitamina K. O FVII actívase tras unirse ao FT, formando o complexo FVIIa/FT, que activa os factores IX e X, poñendo así en marcha o proceso da coagulación. A deficiencia de FVII produce a enfermidade de Alexander, que é a máis frecuente dentro de grupo de enfermidades da coagulación raras. Na actualidade, dispónse de factor VIIa recombinante (rFVIIa), que foi inicialmente utilizado para o tratamento dalgúns tipos de hemofilia, e cuxa utilidade en hemorraxias severas que non responden ao tratamento, como nalgunhas leucemias ou despois do transplante de medula ósea, estase avaliando no momento actual.

## Factor VIII (FVIII)

Ao igual que o FV, co que ten un importante grao de homoloxía, o FVIII carece de actividade encimática. É unha glicoproteína, codificada polo xene *F8*, e sintetizada, principalmente, polas

células endoteliais dos sinusoides hepáticos e dos glomérulos renais. Unha vez liberado ao plasma, o FVIII circula unido ao factor de von Willebrand o que permite incrementar a súa vida media. Tras a súa activación, o FVIIIa forma un complexo co factor IXa, denominado complexo tenase (ou dezase), xa que a súa función é a de activar o FX. A deficiencia de FVIII é a responsable de hemofilia A, o tipo de hemofilia máis frecuente. A hemofilia A é un trastorno recesivo, pero como o xene *F8* está situado con cromosoma X, presenta un patrón de herdanza ligada ao sexo, aínda que existen tamén casos espontáneos. O principal tratamento da hemofilia A é a administración do FVIII, que se pode obter a partir de doazóns de sangue ou mediante a produción por enxeñaría xenética.

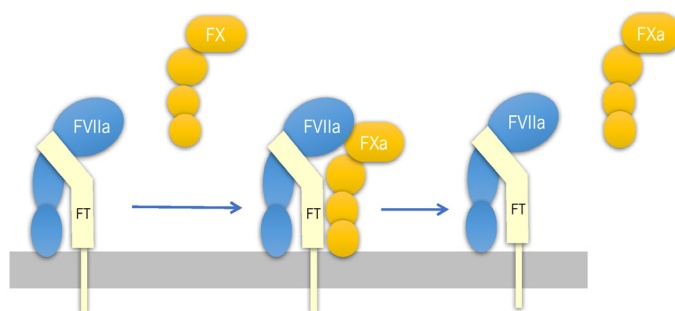
### Factor IX (FIX)

O FIX é unha proteína con actividade serina-protease, codificada polo xene *F9* e sintetizada polo fígado nun proceso dependente de vitamina K. Presenta homoloxía, cos factores VII e X, e tamén coa proteína C. Tras a súa activación, o FIXa forma, xunto co factor VIIIa, o complexo tenase ou dezase, que é o principal responsable da activación do FX. O FIXa ten capacidade de activar o FX por si só, pero a súa actividade é moito menor da que ten formando parte do complexo dezase. A deficiencia de FIX produce a hemofilia B ou enfermidade de Christmas, menos frecuente cá hemofilia A, pero cunha porcentaxe de casos espontáneos moito máis alta (ao redor do 30 %).

### Factor X (FX, factor de Stuart-Prower, tromboquinase)

O FX é unha proteína que está codificada polo xene *F10* e que se sintetiza no fígado, nun proceso dependente de vitamina K. Ao igual que os factores VII e IX, cos que ten homoloxía, o FXa ten actividade serina-protease. A activación do factor X prodúcese, na fase de iniciación da coagulación, polo complexo FVIIa/FT, e na fase de propagación, polo complexo dezase (FVIIIa/FIXa). Unha vez activado, o FXa únese a fosfolípidos de membrana, principalmente das plaquetas, e forma un complexo co

FVa, denominado complexo protrombinase, que é o principal responsable da activación da protrombina. De forma similar ao que ocorre co FIX, o FXa ten capacidade de activar a protrombina fóra do complexo protrombinase, pero a súa actividade é moito menor, aínda que importante para formar a trombina necesaria para poñer en marcha a fase de amplificación da coagulación.



#### Mecanismo de activación do FX na fase de iniciación da coagulación

A unión do FX ao complexo FVIIa/FT forma un complexo ternario transitorio cuxo resultado final é a liberación do FXa, que vai poñer en marcha a fase de iniciación da coagulación.

### Factor XI (FXI)

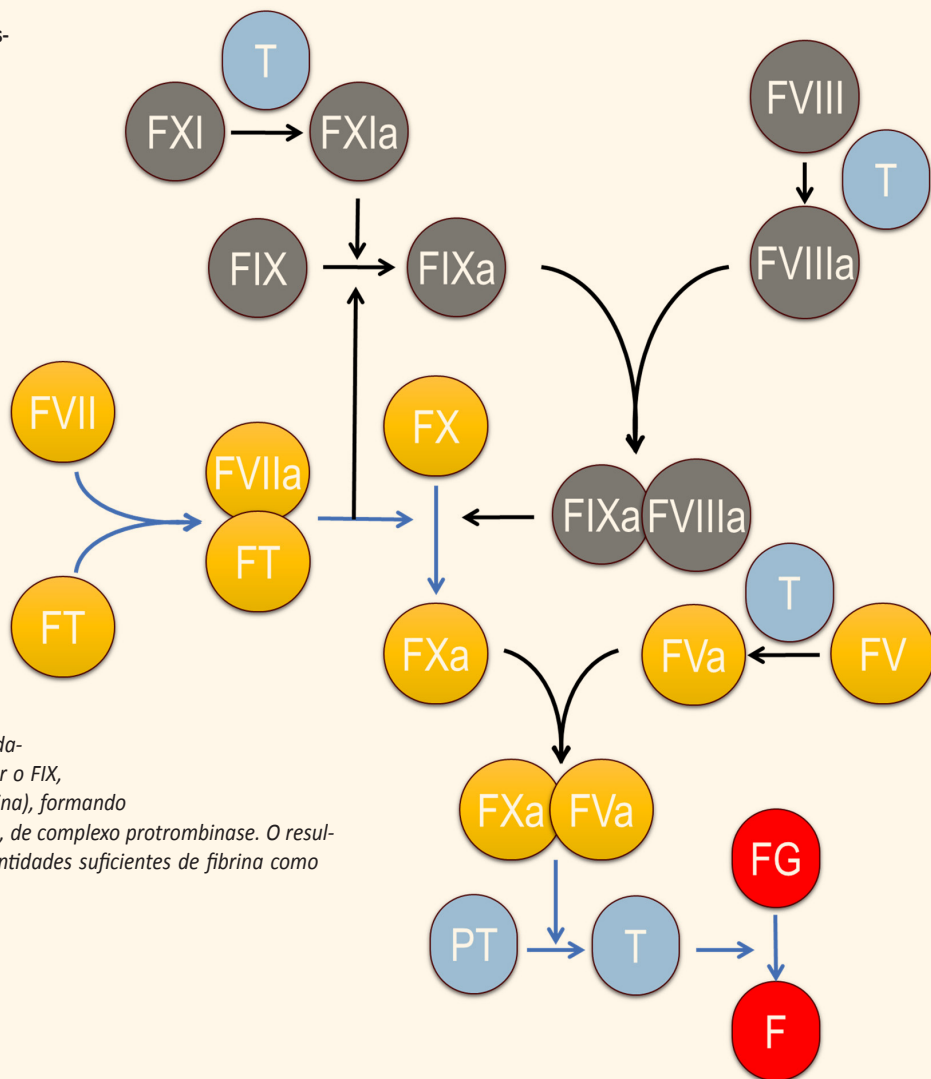
É tamén unha proteína hepática, que está codificada polo xene *F11*, localizado no cromosoma 4. É o único dos factores de coagulación que circula en plasma en forma de homodímeros, e a súa activación depende, principalmente, do FXIIa. Unha vez activado, e en presenza de calcio, o FXIa transforma o factor IX en factor IXa. A deficiencia de XI produce a hemofilia C, unha enfermidade autosómica recesiva, que é o segundo trastorno da coagulación máis frecuente en mulleres e o cuarto en homes. De calquera xeito, trátase dunha enfermidade pouco frecuente (1/100.000) e cunha sintomatoloxía leve, o que suxire que o FXI non participa no mecanismo principal da coagulación do sangue. Non obstante, o FXI presenta homoloxía coa precalicreína, e está implicado na ruta de coagulación activada por contacto.

### Principais características dos factores de coagulación

Denominación inactivo/activo	Xene(s)	Síntese	Dep. de vitamina K	Actividade encimática
Fibrinóxeno (FI) / Fibrina (FIa)	<i>FGA, FGB, FGG</i>	Hepatocitos e megacariocitos	Non	Non
FII / FIIa	<i>F2</i>	Hepatocitos	Si	Si
Factor tisular (FT, FIII)	<i>F3</i>	Células non vasculares	Non	Si
FV / FVa	<i>F5</i>	Hepatocitos	Non	Non
FVII / FVIIa	<i>F7</i>	Hepatocitos	Si	Si
FVIII / FVIIIa	<i>F8</i>	Células endoteliais	Non	Non
FIX / FIXa	<i>F9</i>	Hepatocitos	Si	Si
FX, Factor de Stuart-Prower / FXa	<i>F10</i>	Hepatocitos	Si	Si
FXI / FXIa	<i>F11</i>	Hepatocitos	Non	Si
FXII, Factor de Hageman / FXIIa	<i>F12</i>	Hepatocitos	Non	Si
FXIII, Factor de Laki-Lorand / FXIIIa	<i>F13A1, F13B</i>	Hepatocitos e megacariocitos	Non	Non
vWF, Factor de von Willebrand	<i>vWF</i>	Hepatocitos	Non	Non

## Mecanismo de activación da coagulación na hemostase

Cando se produce unha hemorraxia, o FVII que circula polo sangue vai entrar en contacto co FT, unha proteína expresada na membrana de, practicamente, todas as células excepto as endoteliais. Como consecuencia da unión ao FT, váise formar un complexo FVIIa-FT, que é responsable da activación do FX durante a fase de iniciación da coagulación. O FXa vai unirse ao FVa presente (en pequenas cantidades) na membrana das plaquetas, formando o denominado complexo protrombinase (FVa/FXa) que é o responsable da transformación da protrombina (PT) ou FII en trombina (T) ou FIIa. Por último, a trombina rompe as moléculas de fibrinóxeno, xerando fibrina, que será a principal responsable da formación do coágulo. Non obstante, a cantidade de fibrina xerada durante esta fase de iniciación é reducida, e para que se produza unha activación eficaz de coagulación, a trombina xerada vai actuar noutros puntos da cadea, poñendo en marcha a fase de amplificación que ten como resultado a formación de FVa, FVIIIa, e FXIa. O FVa váise unir ao FXa, formando importantes cantidades de protrombinase, mentres que o FXIa vai activar o FIX, que se vai unir ao FVIIIa (tamén activado pola trombina), formando grandes cantidades de complexo dezase e, polo tanto, de complexo protrombinase. O resultado final de todo este proceso é a formación de cantidades suficientes de fibrina como para estabilizar o tapón plaquetario.



## Factor XII (FXII, factor de Hageman)

O FXII é unha proteína hepática, codificada polo xene *F12*, que se localiza no cromosoma 5. A activación do FXII depende da presenza de polianiós, principalmente polifosfatos, que son producidos polas plaquetas. Esta capacidade que ten o FXII de ser activado pola presenza de cargas negativas é a responsable de que a coagulación se poña en marcha cando o sangue entra en contacto cunha superficie de vidro ou de plástico, o que dá orixe ao que se coñecía como a vía intrínseca da coagulación. Unha vez activado, o FXIIa vai activar o FXI, pero tamén a precalicreína (PK). Desta forma, o FXIIa é unha das proteínas que pon en marcha a vía de activación da coagulación por contacto e, xa que logo, un dos principais nexos de unión entre coagulación e inflamación.

## Factor XIII (FXIII, factor de Laki-Lorand)

A diferenza do resto de factores de coagulación, o FXIII non intervéen realmente na formación da fibrina, senón na estabilización das mallas de fibrina xa formadas. É unha proteína producida no fígado e nas plaquetas, que circula no sangue formando heterotetrámeros, constituídos por dúas unidades A, que están codificadas polo xene *F13A1* (cromosoma 6) e dúas unidades B, codificadas polo xene *F13B* (cromosoma 1). A activación do FXIII é inducida pola trombina, e ten como consecuencia a separación das subunidades A, que son as que teñen actividade encimática, polo que o FXIIIa é un homodímero de unidades A. A función do FXIIIa é promover a formación de pontes entre residuos de glutamina e de lisina das moléculas de fibrina, estabilizando a malla e facéndoa máis resistente á lise. Como ocorre con outros factores de coagulación, para que se produza a activación do FXIII é necesaria a presenza de calcio.

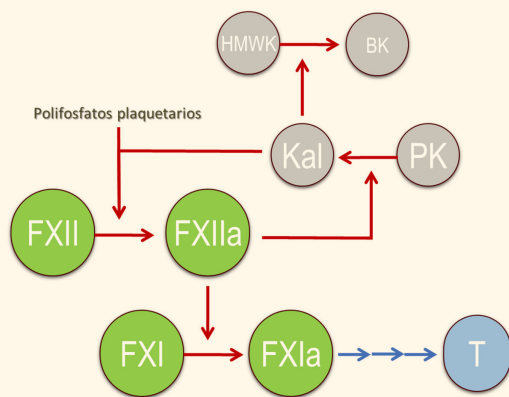
## Factor de von Willebrand (vWF)

Aínda que o vWF é esencial para o proceso de coagulación do sangue, tampouco participa, estritamente, na reacción de coagulación. A súa principal función é unirse a outras proteínas, principalmente coláxeno e integrinas, así como ao FVIII. A unión do vWF a coláxeno e a integrinas resulta fundamental para que se produza a adhesión plaquetaria nas zonas de lesión vascular. No caso do FVIII, a unión ao vWF impide a súa degradación e, por tanto, incrementa a súa vida media en plasma. O vWF é unha proteína multimérica, producida no fígado, e codificada polo xene *VWF*, que se localiza no cromosoma 12. A deficiencia de vWF produce a enfermidade de von Willebrand, que é o trastorno da coagulación hereditario máis frecuente. Aínda que existen tres tipos de enfermidade de von Willebrand, os dous máis frecuentes (os tipos 1 e 2) transmitense por herdanza autosómica dominante.

## Anticoagulación

Como xa se comentou anteriormente, un dos principais problemas da hemostase e, en concreto, da coagulación do sangue, é a necesidade de restrinxila ao lugar onde se produciu a lesión vascular que está a causar a hemorraxia. Para iso, existe unha serie de mecanismos fisiolóxicos de anticoagulación que impiden que a formación do coágulo se estenda fóra dos límites da lesión, cuxa acción é complementada polo sistema fibrinolítico que é o encargado de que o coágulo formado se vaia disolvendo a medida que vai progresando a reparación da lesión. Existen catro sistemas básicos de anticoagulación: o sistema da anti-trombina (AT), o sistema do inhibidor de proteases relacionado coa proteína Z (ZPI), o sistema da proteína C e o sistema de inhibición da vía do FT.





### Sistema de activación da coagulación por contacto

A ruta ou sistema de activación da coagulación por contacto (CAS, Contact Activation System) é a conexión entre coagulación e inflamación. As moléculas que forman parte desta ruta son dous factores de coagulación (FXI e FXII) e dúas proteínas proinflamatorias, a precalicreína (PK) e o quinínóxeno de alto peso molecular (HMWK, High Molecular Weight Kininogen), polo que a súa activación non só vai poñer en marcha a formación de trombina, senón que vai activar tamén o sistema calicreína-quinina.

O CAS é posto en marcha polo contacto do FXII con moléculas polianiónicas, como os polifosfatos da superficie das plaquetas activadas, o que produce a súa activación. Unha vez activado, o FXIIa vai activar o FXI que, a través das reaccións indicadas anteriormente, vai inducir a formación de trombina. Inicialmente, e debido á falta de FVIIIa, a formación de trombina prodúcese de forma lenta. Non obstante, a medida que o proceso vai avanzando, e de forma similar ao que ocorria na fase de amplificación, a trombina formada vai inducir a activación de diferentes compoñentes das vías, incluído o FVIII, acelerando o proceso. Dado que o vidro e algúns plásticos teñen tamén cargas negativas na súa superficie, esta ruta é activada cando se recolle o sangue nun tubo, constituíndo o que se denominaba vía intrínseca da coagulación.

Ademais de activar o FXI, o FXIIa é tamén capaz de activar a PK, transformándoa en calicreína (Kal) que, á súa vez, actúa sobre o HMWK, o que dá lugar á formación de bradiquina (BK), unha hormona con múltiples efectos, entre os que se inclúen varias accións proinflamatorias como a vasodilatación, o incremento da permeabilidade vascular e a estimulación da quimiotaxe dos neutrófilos. Ademais a Kal activa o FXII, establecendo un círculo de retroalimentación positiva que amplifica o proceso. Por último, a BK induce a expresión do FT, favorecendo tamén a activación da súa ruta de coagulación, e tamén estimula a síntese do activador tisular do plasminóxeno (t-PA, Tisular plasminogen activator), co que pon tamén en marcha o proceso de fibrinólise. Aínda que o CAS non é necesario para activar a coagulación durante a hemostase, si pode ter importancia na posta en marcha dos mecanismos responsables da formación de trombos durante procesos inflamatorios.

## Antitrombina III (ATIII)

A antitrombina III é o principal inhibidor fisiolóxico da trombina. É unha proteína hepática que pertence á familia dos inhibidores das serina-proteases ou SERPIN (*Serin Protease Inhibitors*), e que está codificada polo xene *SERPINC1*, localizado no cromosoma 1. A principal acción da ATIII é desactivar a trombina, aínda que ten tamén capacidade de desactivar o FXa. Aínda que a ATIII é unha proteína circulante, a súa actividade aumenta de forma moi significativa cando se une a glicosaminoglicanos presentes na membrana das células endoteliais. Desta forma, a trombina pode actuar nas zonas onde se está producindo a hemorraxia, xa que, ao non haber células endoteliais, non hai ATIII unida a glicosaminoglicanos; pero calquera molécula de trombina (ou de Fxa) que poida saír desa zona lesionada, vai ser desactivada pola ATIII unida á membrana das células endoteliais. A actividade da ATIII é tamén incrementada, de forma moi importante, pola heparina, o que xustifica a súa importancia como tratamento anticoagulante, aínda que a dificultade de controlar a dose e o feito de que deba ser administrada por vía parenteral, limita o seu uso na práctica. Curiosamente, aínda que existe heparina endóxena, os seus niveis son demasiado baixos como para que poida ter un efecto significativo sobre a actividade da ATIII.

## Proteína Z (PZ)

A proteína Z é unha proteína sintetizada no fígado, nun proceso que é dependente de vitamina K. Está codificada polo xene *PROZ*, localizado no cromosoma 13, e ten homoloxía cos factores de coagulación II, VII, IX e X, pero carece de dominio catalítico e, por tanto, de actividade encimática. A súa función é unirse ao inhibidor de proteases relacionado coa proteína Z (ZPI), formando un complexo PZ-ZPI que se une ao FXa e o inactiva.

## Inhibidor de proteases relacionado coa proteína z (ZPI)

O inhibidor de proteases relacionado coa proteína Z (ZPI, *Protein Z-dependent protease inhibitor*) é tamén un inhibidor de serina-proteases, codificado polo xene *SERPINA10*, localizado no cromosoma 14. É sintetizado no fígado e circula no plasma unido á PZ. A súa principal acción é inhibir o FXa, para o cal precisa estar unido á PZ. O ZPI actúa tanto sobre o FXa libre, como sobre o que está unido ao FVa, formando o complexo protrombinase, aínda que presenta unha cinética de inhibición moito máis lenta. Ademais, o ZPI é tamén capaz de inhibir o FXIa, aínda que, neste caso, non precisa da PZ.

## Proteína C

A proteína C é unha glicoproteína sintetizada no fígado, nun proceso que é dependente de vitamina K. Está codificada polo xene *PROC*, localizado no cromosoma 2, e a súa forma activa, a APC (*Activated C Protein*) ten actividade serina-protease. A APC actúa inactivando os factores Va e VIIa, transformándoos en FVi e FVIIi, respectivamente. O principal activador da proteína C é a trombina que forma parte dos complexos trombina-trombomodulina. A activación da proteína C prodúcese tras a súa unión a un receptor específico localizado na membrana das células endoteliais denominado receptor endotelial de proteína C (EPCR, *Endothelial Protein C Receptor*).

## Endothelial Protein C Receptor (EPCR)

O EPCR é unha proteína transmembrana, codificada polo xene *PROCR* (cromosoma 20) que actúa como receptor da proteína C. O EPCR exprésase en células endoteliais (e noutros tipos celulares) e, á parte do seu papel na activación da proteína C, é capaz de formar heterodímeros con PAR-1 (*Protease-Activated Receptor-1*) que inducen a súa activación. PAR-1 é un membro da superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, que estimula a rexeneración vascular e activa a transcripción de xenes antiinflamatorios.

## Trombomodulina (TM)

A trombomodulina é unha glicoproteína expresada na membrana das células endoteliais que ten capacidade de unirse á trombina, formando un complexo trombina-trombomodulina que é o principal responsable da activación da proteína C. Desta forma, evítase a formación do coágulo nos lugares nos que está presente o endotelio vascular. A trombomodulina está codificada polo xene *THBD*, localizado no cromosoma 20.

## Proteínas S

A proteína S é outra glicoproteína dependente de vitamina K, que se expresa en hepatocitos e en células endoteliais. Está codificada polo xene *PROS1*, localizado no cromosoma 3, e a súa principal función é actuar como cofactor da APC e do inhibidor da vía do factor tisular.

## Inhibidor da vía do factor tisular (TFPI)

O inhibidor da vía do factor tisular (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) é unha proteína que está codificada polo xene *TFPI*, localizado no cromosoma 13. O xene *TFPI*, exprésase en múltiples tipos celulares, entre os que se inclúen as células endoteliais. O TFPI é un inhibidor de serina-proteases, que se caracteriza por presentar tres dominios tipo Kunitz, que lle permiten unirse ao complexo ternario formado polo FT-FVIIa-FXa e, desta forma, inhibilo, impedindo que se libere FXa e que se poña en marcha a coagulación. Neste proceso actúa como cofactor a proteína S, que incrementa a capacidade do TFPI de inhibir o FXa.

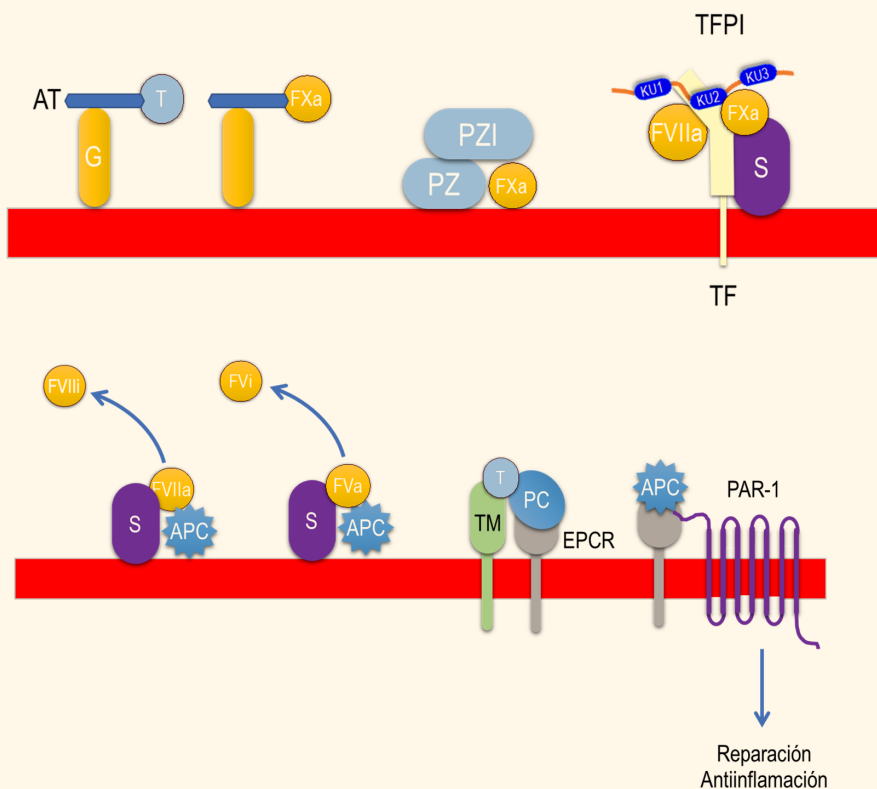
## Fármacos anticoagulantes

O coñecemento dos sistemas fisiolóxicos de anticoagulación permite o desenvolvemento de fármacos cun nivel cada vez maior de seguridade e efectividade. Un dos primeiros fármacos anticoagulantes utilizado foi a heparina, que actúa potenciando a acción da ATIII. A heparina é un fármaco eficaz, pero o seu uso

está restrinxido ao ámbito hospitalario e a indicacións concretas. Na actualidade, os principais fármacos anticoagulantes están agrupados en tres grandes categorías, dependendo do seu mecanismo de acción: inhibidores da vitamina K, inhibidores da trombina e inhibidores do FXa. Todos eles son de utilidade na prevención e no tratamento de procesos tromboembólicos de diferentes etioloxías.

## Fármacos Antivitamina K

Os principais anticoagulantes deste grupo son o acenocumamol e a warfarina. Ambos son inhibidores da síntese dos factores de coagulación II, VII, IX, X (e da proteína C) xa que inhiben a VKOR (*vitamina K epóxido redutase*), un encima que reduce a vitamina K. Desta forma, impídese que a vitamina K actúe como cofactor da g-carboxilase e, polo tanto, a formación dos residuos de g-carboxiglutamato dos dominios Gla. O principal problema destes fármacos é que a súa farmacocinética é pouco predicible, e existe unha eleva variabilidade interindividual, o que obriga a un axuste de dose en función do tempo de tromboplastina parcial activada.



### Sistemas de anticoagulación

**Sistema da ATIII.** A ATIII unida a glicosaminoglicanos (G) da membrana das células endoteliais vai captar as moléculas de trombina (T) ou FXa que poidan difundirse nas que se está activando a coagulación, impedindo, desta forma, a formación do coágulo en áreas nas que non existe lesión vascular.

**Sistema do PZ-PZI.** En presenza de calcio, os heterodímeros PZ-PZI únense ao FXa e forman un complexo que bloquea a súa actividade.

**Sistema do TFPI.** O TFPI únese ao complexo ternario FT-FVIIa-FXa, bloqueando a liberación de FXa e, por tanto, o inicio da coagulación. Neste proceso, é importante a participación da proteína S como cofactor.

**Sistema da proteína C.** A trombina unida a trombomodulina (TM) vai activar a proteína C, transformándoa en proteína C activa (APC), que é encargada de inactivar os factores Va e FVIII, transformándoos en FVa e FVIII, nun proceso no que é necesaria a presenza de proteína S. É importante ter en conta que esta inactivación é irreversible, polo que cómpre diferenciar entre estes factores inactivados e os factores inactivos (FV e FVIII). A activación da proteína C prodúcese tras a súa unión ao EPCR que, é capaz de activar o PAR-1, estimulando así a rexeneración vascular e inhibindo a transcripción de xenes pro-inflamatorios.

## Fármacos antirombina

O dabigatrán é un inhibidor directo e reversible da trombina. A diferenza dos fármacos antivitamina K, presenta un perfil predicible de concentración plasmática, o que permite un réxime fixo de posoloxía (oral) e unha efectividade elevada de anticoagulación con baixo risco de hemorragia.

## Fármacos antiFXa

Os tres fármacos principais que actúan a través desta vía (rivaroxabán, apixabán e edoxabán) son inhibidores directos do FXa, tanto do libre, como do que forma parte do complexo protrombinase. Todos eles presentan unha farmacocinética predicible e poden ser administrados por vía oral.

