



A un siglo de la teoría clásica de la coagulación sanguínea

Dr. Raúl Izaguirre-Ávila*

* Departamento de Hematología.

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Solicitud de sobretiros:
 Dr. Raúl Izaguirre-Ávila.
 Departamento de Hematología.
 Instituto Nacional de Cardiología
 “Ignacio Chávez”. Calle Juan Badiano Núm. 1.
 Tlalpan. 14080. México, D.F.
 Correo electrónico: rizagui@yahoo.com

RESUMEN

Se ha cumplido un siglo de la integración y difusión de la teoría clásica de la coagulación de la sangre, propuesta por Paul Morawitz en 1905. A partir de entonces, se ha vivido una época de avances en el campo de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. El descubrimiento de los factores de la coagulación y de las reacciones enzimáticas que generan trombina y fibrina, dieron lugar al desarrollo de pruebas de coagulación cada vez más precisas para diagnosticar los defectos de la hemostasia. El descubrimiento de la heparina y de los anticoagulantes orales, así como de las propiedades antitrombóticas de la aspirina marcaron el camino para el desarrollo de medicamentos antitrombóticos más eficaces. Las técnicas de separación de las fracciones del plasma permitieron preparar concentrados de factores de coagulación y el conocimiento de los genes que codifican y regulan su síntesis han hecho posible su producción por técnicas de biología molecular. El panorama del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas es inconmensurable y ha hecho posible aplicar técnicas quirúrgicas cada vez más extensas y eficaces.

Palabras clave: Historia de la medicina, hemostasia, coagulación.

SUMMARY

In 1905 Paul Morawitz proposed a blood coagulation theory that have been classic. From then, we have lived several important advances in the field of the hemorrhagic and thrombotic diseases. The discovery of coagulation factors and the enzymatic reactions that generate thrombin and fibrin, gave rise to the development of coagulation tests more precise to diagnose the defects of hemostasis. The discovery of heparin, oral anticoagulants and the antithrombotics properties of the aspirin marked the way for development of more effective antithrombotic drugs. The techniques of separation of the fractions of the plasma allowed to prepare concentrated of coagulation factors and the knowledge of the genes that codify and regulate their synthesis have made possible their production by techniques of molecular Biology. The perspective of the diagnosis and treatment of the hemorrhagic and thrombotic diseases is enormous and has done possible to apply more extensive and effective surgical techniques.

Key words: History of medicine, hemostasis, blood coagulation.

INTRODUCCIÓN

El siglo XX fue testigo del vertiginoso avance en todos los ámbitos del saber humano, incluidas las ciencias médicas. En este campo los beneficios han sido evidentes para la fisiología, la fisiopatología, y, sobre todo, para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. El resultado ha sido la aparición de numerosas especialidades en el quehacer médico y quirúrgico. En la anestesiología y la cirugía, el haber entendido cómo se produce la hemorragia y su respuesta fisiológica, la hemostasia, permitió avanzar cada vez más en el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas para penetrar en sitios más recónditos del cuerpo humano y con técnicas cada vez menos cruentas. Los enemigos tradicionales de la cirugía: el dolor, la infección y la hemorragia, han sido prácticamente domenados gracias al avance de las ciencias básicas y en los albores del siglo XXI contamos con numerosos recursos terapéuticos que disminuyen notablemente estos peligros. El siglo XX también fue, dentro de tantos hitos en ciencias médicas, el siglo de la coagulación y nos ha heredado un vasto saber sobre las complicadas reacciones que intervienen en la detención de la hemorragia. El propósito de este artículo es recordar brevemente cómo apareció una teoría de la coagulación hace 100 años, punto de partida para la etapa que aún estamos viviendo.

LAS EXPLICACIONES A LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE EN EL PASADO

Durante siglos, la coagulación de la sangre había estimulado la curiosidad de los investigadores y había sido uno de los grandes misterios por resolver. Dividiré las etapas del saber sobre la coagulación de la sangre en los siguientes períodos: de la época antigua hasta el descubrimiento de la fibrina, y, de acuerdo a Quick⁽¹⁾, los períodos *preclásico* (del descubrimiento de la fibrina hasta 1905), *clásico* (1905-1934), y el de la *protrombina* (1934-1943). Agregaré la *edad de oro* de la coagulación, que se extiende desde el descubrimiento del quinto factor hasta la descripción de los factores anticoagulantes, y el *período actual*, iniciado a partir del concepto celular de la coagulación.

DE LA ÉPOCA ANTIGUA AL SIGLO XVIII

Desde el inicio de la investigación científica, numerosos médicos y naturalistas propusieron explicaciones para el prodigo por medio del cual, la sangre líquida, ante nuestros ojos, cambia a un estado sólido en breves instantes. Sus ideas pueden ser resumidas en cuatro teorías: la del enfriamiento, la del contacto con el aire, la detención del movimiento de la sangre y la pérdida de la fuerza vital.

Teoría del enfriamiento y del contacto con el aire. Los antiguos filósofos y médicos griegos pensaron que la coagulación de la sangre se producía a través de la solidificación por enfriamiento. Galeno sostiene que la sangre que se aleja del corazón se enfriá, se vuelve espesa y finalmente se coagula, como la transformación del agua en hielo. Piensa que al salir de una herida y al contacto con el aire, la sangre se enfriá, deteniendo la hemorragia por el *horror al vacío*. William Harvey, en su obra *De Motu Cordis*, publicada en 1628, aún sostenía el concepto aristotélico sobre el *calor innato* emanado del corazón^(2,3), y está de acuerdo en que la sangre lejos del corazón se enfriá y se espesa para coagularse a partir de una *mucosidad fibrosa* presente en ella. El descubrimiento de la circulación sanguínea permite afirmar que la sangre tiene que volver al corazón para “... licuarse mediante el calor del corazón y preñarse del espíritu vital venido de la respiración”. Así, la sangre presta su beneficio gracias a que se mantiene líquida por el calor corporal. En el cadáver, los coágulos contienen sustancias en descomposición y putrefacción debidas al frío de la muerte. Además de Harvey, la teoría del enfriamiento era defendida en Inglaterra por varios clínicos, entre ellos Thomas Sydenham (1624-1689), quien menciona: “... los coágulos se forman en la superficie de la sangre, porque allí se enfriá más rápido. Se derivan de la parte fibrosa de la sangre y de los corpúsculos rojos”. En siglo XVIII, Friederich Hoffmann (1660-1742), en Alemania, aún sostenía la teoría del enfriamiento y pensaba que el coágulo se deriva de una gelatina presente en la sangre líquida. También relacionó los procesos inflamatorios con la coagulación y el *espesamiento discrásico* como causa de estasis y bloqueo parcial de los vasos sanguíneos. Afirma que la gangrena y la necrosis son resultado de un bloqueo vascular completo.

La teoría del enfriamiento fue rebatida en la segunda mitad del siglo XVIII por el inglés William Hewson (1739-1774), quien observó cómo ocurre la coagulación bajo condiciones variables de temperatura. Demostró que la sangre recién extraída de los vasos coagula a mayor velocidad y que ésta no se coagula por el enfriamiento, sino por el calor. En contra de la teoría de Galeno, encontró que el frío retrasa o impide la coagulación y que ésta podía ocurrir sin la presencia de los glóbulos rojos, concluyendo que es una propiedad exclusiva del plasma.

Teoría de la detención del flujo sanguíneo. La difusión de la teoría circulatoria a partir de 1628 introduce un concepto de dinamismo en el líquido hemático. Los fisiólogos de la época atribuyen al movimiento circulatorio varias propiedades que mantienen líquida la sangre; así, la formación de un coágulo se interpreta como el cese de este movimiento vital. Marcelo Malpighi (1628-1694), estudiando cuidadosamente los coágulos de las cavidades cardíacas, logró eliminar las *partículas rojas* mediante varios lavados, lo

que le permitió descubrir la fibrina. En la obra *De Polypo Cordis*⁽⁴⁾, publicada en 1666, menciona: "...Hay en la sangre una materia más abundante para formar la costra. . . tras repetidos lavados . . . todo el coágulo se vuelve pálido. Si os complace la vista de una cosa bella, examinad esta sangre al microscopio. Veréis un tejido fibroso y una red de hilos. Creo que esta retícula blanca de la sangre es la fuerza de todo el coágulo, prestando mayor firmeza a su estructura . . . La blanca estructura de la sangre se halla constituida por una apretada red de finas mallas, con lo que la costra que se forma es muy compacta". Malpighi piensa que la red de fibras está compuesta por la aglutinación de filamentos más pequeños que viajan en el torrente sanguíneo en forma diminuta, separadas entre sí gracias a la mezcla originada por la fuerza impelente del corazón. Menciona: "La consistencia de la sangre se debe a las blancas partículas fibrosas y a las partículas rojizas incorporadas en sus licores. Tales sustancias tienden a precipitarse y a solidificarse. La naturaleza emplea gran ingeniosidad para lograr una mezcla fluida de ellas y conservar su independencia; las confina a espacios pequeños que hacen que no se aglomeren entre sí ni se precipiten, a pesar del contacto con elementos inmediatos diferentes. La fluidez de la sangre se debe al movimiento incesante producido por el corazón, que de esta manera da independencia a cada material integrado y mezcla las partículas en una agitación similar a la de los licores fermentados. Cuando cesa el movimiento, la sangre posee la consistencia del barro. Los quesos y requesones muestran un estado análogo cuando su sustancia está cuajada". Malpighi también se refiere a un suero coagulable que se espesa en algunas enfermedades para producir la costra de sangre sobre los coágulos. Compara esta viscosidad a la que posee la sustancia albuminoide del huevo. Seguramente se refiere a dos de las proteínas más abundantes en la sangre: el fibrinógeno y la albúmina, que serán descritas en forma completa varios siglos después. El pensamiento malpighiano acerca del fenómeno fisiológico por el que la sangre se mantiene líquida y se previene la coagulación resulta sorprendente en la actualidad, teniendo en cuenta que en el siglo XVII no se habían descrito las propiedades antitrombóticas del endotelio ni los sistemas de proteínas anticoagulantes del plasma. Malpighi pensaba que al cesar el movimiento de la sangre, ocurría separación y agregación de sus partes, con lo que se producía la coagulación. Este razonamiento fue sostenido varios años después por Hermann Boerhave (1668–1738) y su alumno Gerhard van Swieten (1700–1772) en la Universidad de Leiden.

Teoría de la pérdida de la fuerza vital. Harvey pensaba que la sangre contiene una fuerza vital que la mantiene líquida y que al extraerla de los vasos, esa fuerza se evapora. Thomas Willis (1621–1675), mejor conocido por la descripción del polígono arterial en la base del cráneo, pensaba

que la sangre se forma en el interior de las venas por una fermentatio natural y que la coagulación es similar a la formación del cuajo láctico. Encontró que el suero contiene una sustancia similar al *ovi albumen* (la albúmina del huevo). Otros exponentes del vitalismo, como Jan Baptista van Helmont (1579–1644), y Franz de le Boë (Silvio) (1614–1672) suponían que la sangre perdía su fuerza vital debido a la formación de ácido. En el mismo siglo XVII aún se discutía si la coagulación de la sangre sólo ocurría con la muerte o si también podría desarrollarse en el interior de los vasos durante la vida para cumplir alguna función. Fue hasta 1731 en que el francés Jean Louis Petit (1674–1750) describió los coágulos en las arterias lesionadas de individuos vivos; concluyó que participan en la detención de la hemorragia y que no son sólo la consecuencia del enfriamiento corporal que sigue a la muerte⁽⁵⁾. Aún por entonces, John Hunter (1728–1793), otro de los exponentes del vitalismo en Inglaterra, suponía que la sangre estaba animada y que la retracción del coágulo era la acción final de su animación, relacionando este fenómeno con el rigor mortis de los músculos cadavéricos. A finales del siglo XVIII, Hewson atribuía la coagulación a la linfa coagulable de la sangre, que seguramente era el fibrinógeno, descubierto casi un siglo después en la Universidad de Upsala por Olaf Harmarsten (1841–1912).

PERÍODO PRECLÁSICO

Al iniciarse el siglo XIX se conocía bien la existencia de la fibrina y se consolidaba la idea de Hewson de que la coagulación es una propiedad del plasma. Para 1832 Johannes Müller (1801–1858), en Alemania, ataca la teoría de la fuerza vital, afirmando que la sangre no está animada, debido a que sus células carecen de movimiento propio. Descarta a los glóbulos sanguíneos como la fuente de la fibrina y reafirma que ésta se encuentra disuelta en el plasma. Pero aún no había una explicación para la aparición de la fibrina. Se creía que la disuelta en el plasma tenía una tendencia natural a precipitarse, especialmente al detenerse el movimiento de la sangre. La demostración en contra la hizo el escocés Alexander Buchanan (1798–1882) quien en 1836, comunicó que el líquido mucinoso de los hidroceles no coagula en forma espontánea, sino que lo hace sólo al agregarle tejidos y suero⁽⁶⁾. Así aparece el concepto de que la coagulación podría ser un fenómeno en el que participan varias sustancias, algunas de ellas procedentes de los tejidos. Rudolph Virchow (1821–1902), el destacado patólogo alemán, piensa que el oxígeno tiene efecto sobre la coagulación y afirma que la fibrina no existe en los fluidos en un estado líquido, sino que debe haber un precursor de características completamente diferentes, para el que propone el término de fibrinógeno, aún sin demostrarlo.

Cada vez se piensa con mayor certeza que la coagulación puede ser un fenómeno enzimático en el que intervienen tanto sustancias de la sangre como de los tejidos. En 1861 Alexander Schmid (Figura 1) (1831–1894), nacido en Estonia, también observa que el líquido del pericardio, del peritoneo y de los hidroceles, coagula al agregarle suero sanguíneo, y concluye que el proceso requiere de dos sustancias: una *sustancia proplástica* o antecesora de fibrina y una *sustancia fibrinoplástica* que promueva la conversión⁽⁷⁾. En los siguientes años, Schmidt logró aislar una sustancia que podía coagular completamente soluciones de plasma a un pH neutro y a 37 grados de temperatura. Esto le convenció de la naturaleza enzimática de la reacción y llamó a la sustancia procoagulante *fermento de la fibrina* y posteriormente *trombina*. Concluyó que dicho *fermento* no existe en la sangre como tal, sino en forma de un precursor y que se encontraba en los gránulos de los leucocitos, liberándose durante el proceso de la coagulación. Más tarde Cornelius Pekelhearing (1848–1922) llamó *protrombina* a ese precursor. Entre 1877 y 1879, Olav Hammerstein (1841–1932), de la Universidad de Upsala, observó que la velocidad de la coagulación y la cantidad de fibrina generada varían con la concentración de calcio, como ocurre en la leche. Clasificó al calcio como una *sustancia fibrinoplástica*. Por vez primera logró aislar fibrinógeno del plasma en una forma muy pura y, por ser insoluble en agua, lo clasificó como globulina. En 1890, el francés Maurice Arthus (1862–1945) también descubrió que el calcio es necesario para la coagulación de la sangre⁽⁸⁾, de manera similar a lo que ocurre en la leche, en la que el calcio es necesario para la conversión del caseinógeno en caseína. Hammerstein observó en 1899 que el fibrinógeno puro no coagula al agregarle calcio, sino sólo cuando éste se mezcla con la trombina. Así se concluyó que el calcio sólo es necesario para la aparición de trombina y no para la generación de fibrina.

PERÍODO CLÁSICO

A principios del siglo XX aún prevalecía un gran desconcierto sobre la coagulación de la sangre. Se habían descrito varios hechos en forma aislada, como la capacidad de los tejidos de acelerar la coagulación, observada por Buchanan, la presencia de un *fermento procoagulante* tanto en los coágulos como en el suero, descrita por Schmidt y la necesidad del calcio para que ocurriera. Estos conocimientos fueron revisados extensamente por Paul Morawitz, quien logró integrar una teoría unitaria que ha resultado clásica a partir de su difusión en 1905.

Paul Morawitz (Figura 2) había nacido en San Petersburgo, Rusia, el 3 de abril de 1879 y había estudiado en Jena, Leipzig y Munich. Trabajó en diversos centros clínicos en las ciudades de Göttingen, Tubingen, Heidelberg, Freiburg y Würzburg. En Leipzig fue jefe de la clínica universitaria.

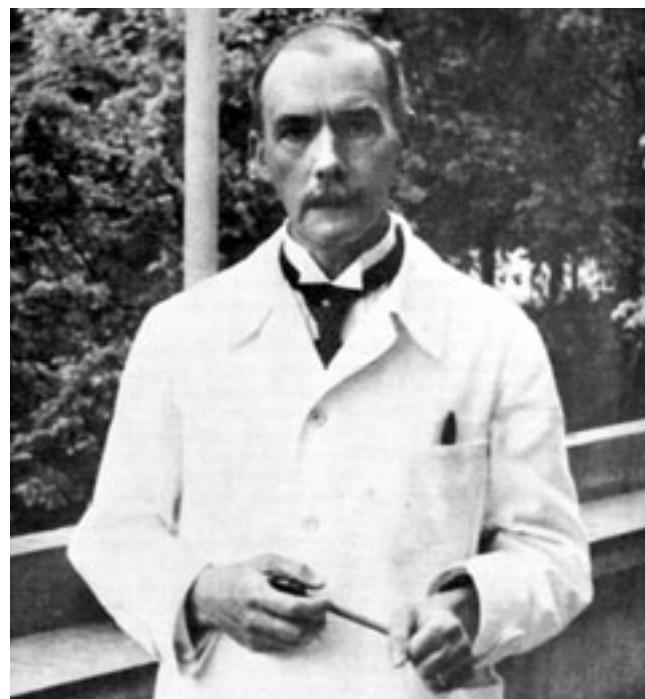
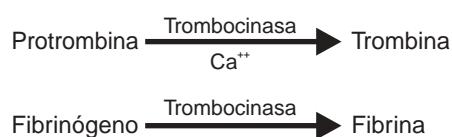


Figura 2. Paul Morawitz, integró una teoría de la coagulación que ha resultado clásica y que es piedra angular del conocimiento actual sobre esta función.

Publicó numerosos trabajos en el área de la medicina interna, pero su principal interés se enfocó a la sangre. Publicó un breve tratado de hematología que fue traducido al español en 1929. Morawitz murió el 1 de julio de 1936.

Entre 1903 y 1906 Morawitz publicó una serie de trabajos sobre la coagulación de la sangre^(9–11) que fueron resultado de la cuidadosa revisión de los conocimientos existentes hasta entonces, en especial el trabajo de Fuld y Spiro de 1904⁽¹²⁾. En la nueva teoría, Morawitz reunió los cuatro factores descubiertos hasta esa época: fibrinógeno, protrombina, calcio y factor de los tejidos. La nueva teoría, dada a conocer en 1905 en una extensa monografía de más de 100 páginas y 490 citas bibliográficas⁽³⁾, fue la base del enorme desarrollo que experimentó el conocimiento sobre la fisiología de la coagulación durante el siglo XX. Morawitz propuso que la coagulación de la sangre ocurre en dos etapas. La primera era la conversión de protrombina a trombina mediante la acción del factor tisular en presencia de calcio y la segunda mediante la conversión de fibrinógeno a fibrina gracias a la acción de la trombina:



Introdujo el término *trombocinasa* para designar la sustancia activa de los jugos tisulares y prefería el término *trombógeno* (en lugar del término *protrombina*) para designar al precursor de la trombina. Consolidó el concepto enzimático de la coagulación, al comparar esta función con la generación de tripsina a partir del tripsinógeno mediante la acción de la enterocinasa. En el capítulo 4 de la monografía, Morawitz resume la doctrina de la coagulación con las siguientes palabras: “*En el plasma de la sangre circulante existen fibrinógeno, sales de calcio y probablemente también trombógeno. Una vez que la sangre sale de los vasos, los elementos formes, especialmente las plaquetas cuando se irritan por el contacto con cuerpos externos, liberan trombocinasa dentro del plasma. La trombocinasa, a su vez, forma trombina, junto con trombógeno y sales de calcio*”.

Sorprendentemente, la nueva teoría no produjo acuerdo entre los investigadores, sino que originó una variedad de teorías. El belga Pierre Nolf (1873–1953) postuló en 1908 que la coagulación del plasma se debe a tres sustancias, el *fibrinógeno* y el *trombógeno*, originadas en el hígado y la *trombozima*, originada en el endotelio, las plaquetas, los ganglios linfáticos y los leucocitos. Mencionó que sólo existen adyuvantes para coagular y propuso reunirlos todos bajo la designación de *sustancias tromboplásticas* a las que también llamaba *agentes coagulantes de tercer orden* (extractos tisulares con alcohol, algunos extractos salinos y agentes químicos). Jules Bordet (1870–1961), mejor conocido por el descubrimiento del agente causal de la tos ferina (*Bordetella pertussis*), sostenía que el factor tisular provenía de las células, motivo por el que le llamó *citozima*.

William Henry Howell (1860–1945), mejor conocido por haber descrito las inclusiones de los eritrocitos (cuerpos de Howell-Jolly), también mostró un gran interés por la coagulación. En la segunda edición de su tratado de fisiología, publicado en 1908⁽¹³⁾ menciona la teoría de Morawitz prácticamente sin modificaciones. En los siguientes años estudió el factor tisular, al que dio el nombre de *tromboplastina*, término que se ha empleado hasta la actualidad. Al estudiar las propiedades procoagulantes de la tromboplastina, su alumno Jan MacLean descubrió en 1916⁽¹⁴⁾ un principio anticoagulante, al que el propio Howell llamó *heparina*. Este hecho hizo que Howell modificara el concepto sobre la coagulación y en su tratado de fisiología de 1919⁽¹⁵⁾ sostuvo que la heparina era una *antiprotrombina* que viaja en el plasma unida a la protrombina para impedir la coagulación y que la tromboplastina separa esta unión, liberando a la protrombina para que mediante la acción del calcio se convierta a trombina. La heparina disociada, a su vez, se unía al exceso de tromboplastina para limitar el proceso de coagulación. La teoría de Howell terminó por imponerse a través de numerosos escritos⁽¹⁶⁾ y libros para mantenerse por largos años. Las técnicas de laboratorio para estudiar la coagu-

lación de la sangre se apoyaban en su teoría⁽¹⁷⁾. De acuerdo a Jaques⁽¹⁸⁾, el papel dominante de Howell en el ámbito científico de Norteamérica hizo imponer y mantener su teoría por muchos años e impidió que los siguientes descubrimientos fueran aceptados con facilidad. Eso influyó para que los editores de numerosas revistas no aceptaran la divulgación de nuevos conocimientos, como la aparición de la prueba de protrombina de Armando Quick, la preparación y la naturaleza de la protrombina y el descubrimiento de la globulina antihemofílica.

PERÍODO DE LA PROTROMBINA

A mediados de la década de 1930, Armand Quick (Figura 3) (1894–1978) desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz. En esa



Figura 3. Armand Quick, uno de los forjadores del conocimiento actual sobre la coagulación. Desarrolló la prueba de coagulación más empleada, el tiempo de protrombina y descubrió los factores V y VII.

prueba añadía extractos de tejidos al plasma en presencia de calcio para convertir la protrombina a trombina y ésta a su vez transformar el fibrinógeno en fibrina. Debido a que el trabajo de Quick tenía como fundamento la teoría de Morawitz y no coincidía con la teoría de Howell, fue rechazado ocho veces de las revistas más influyentes, antes de ser publicado en 1936⁽¹⁹⁾. Como sólo se conocían cuatro factores, se pensaba que el proceso se iniciaba al activar la protrombina, lo que explica el nombre con el que aún se conoce esta prueba de coagulación (tiempo de protrombina o TP). La nueva prueba permitió entender la función de la vitamina K y las enfermedades hemorrágicas en que ésta disminuye, así como vigilar el tratamiento con los anticoagulantes orales recién descubiertos. Hasta la actualidad, el TP es la prueba de coagulación que se realiza con más frecuencia.

EDAD DE ORO DE LA COAGULACIÓN

El propio Quick observó algunas discrepancias en los resultados del TP: encontró que si la prueba se hacía varias horas después de la extracción de sangre, el tiempo de coagulación se prolongaba, y si se practicaba inmediatamente a la extracción de sangre, el tiempo de coagulación era más breve. Corrobó que en el primer caso, el tiempo de coagulación se abreviaba al agregar plasma de pacientes tratados con cumarínicos. En 1948 postuló la existencia de dos factores más; un quinto factor que acelera la coagulación y que se destruye durante el almacenamiento, por lo que le llamó *acelerina* o *factor lábil* y de un sexto o *factor estable*. A la postre, resultaron ser variantes de la misma sustancia, así que este último se eliminó de la lista de factores de la coagulación. Casi en forma simultánea, Paul Owren (1905–1990), en Noruega, también descubrió el quinto factor.

Al año siguiente (1949) André de Vries propuso la existencia de un factor que mejora la conversión de protrombina en el suero, que fue descrito en forma independiente el mismo año por Benjamín Alexander (1909–1978) y el mismo Owren en 1950. Este último llamó *convertina* al nuevo factor y *proconvertina* a su precursor, al que correspondió el número séptimo entre los factores que causan la coagulación del plasma. Arthur Patek encontró en 1936 que al agregar plasma normal al plasma de un enfermo con hemofilia se corrige el tiempo de coagulación y sugirió que la fracción cruda del plasma normal contiene un principio al que se llamó *factor antihemofílico*⁽²⁰⁾. Fue descubierto antes que la *acelerina* y la *convertina*, por lo que realmente le correspondía ser el quinto. En 1947 en Buenos Aires, Alfredo Pavlovsky (1907–1984) comunicó que el tiempo de coagulación de la sangre de un hemofílico se abreviaba al agregar sangre de otro hemofílico⁽²¹⁾ y que la transfusión de plasma de ciertos enfermos con hemofilia también abreviaba el tiempo de coagulación de otro hemofílico, con lo que se postuló

la existencia de dos tipos de esta enfermedad. Así, en 1952 Paul Aggeler (1911–1969) e Irving Shulman en Inglaterra postularon la existencia de otro factor, al que llamaron *componente tromboplastínico del plasma*, y que para algunos fue la largamente postulada y buscada *tromboplastina plasmática*, que suponían era análoga en función a la tromboplastina de los tejidos. Realmente, el concepto de *tromboplastina plasmática* se amplió al descubrir la interacción de los fosfolípidos de las plaquetas, el calcio y los factores VIII y IX de la coagulación como un proceso que genera trombina. La imposibilidad para generar esta *tromboplastina del plasma*⁽²²⁾ se identificó como causa de la hemofilia. El mismo año, Rosemary Biggs (1912–2001), Stuart Douglas y Robert MacFarlane (1907–1987) comunicaron haber encontrado siete enfermos con una anomalía hemorrágica diferente a la hemofilia clásica, a la que llamaron *Enfermedad de Christmas*⁽²³⁾ por el nombre de uno de los niños que la padecían (Stephen Christmas). A este nuevo factor descubierto se le llamó también *factor de Christmas* y posteriormente le correspondió el número IX⁽²⁴⁾. En 1955 François Duckert (1922–1998) encontró una alteración de la coagulación en una mujer llamada Audrey Prower y describió un principio al que identificó como un *factor del suero* que se encuentra disminuido en enfermos que ingieren anticoagulantes orales y en los que sufren hepatitis. Al año siguiente (1956) y de manera independiente, Telfer comunicó la primera deficiencia familiar de este factor y un año después (1957) Cecil Hougie encontró una alteración similar en un enfermo llamado Rufus Stuart. Más adelante, al nuevo factor de Stuart-Prower le correspondió el número X. Robert Rosenthal descubrió una tercera clase de hemofilia en 1953 que, a diferencia de las previamente descritas, afectaba a dos mujeres y un varón de una familia. Atribuyó la enfermedad a la falta de un factor al que llamó *antecedente tromboplastínico del plasma*. A la enfermedad la llamó Hemofilia C. Varios años después, a este factor se le asignó el número XI. En 1955 Oscar Ratnoff comunicó un defecto en la coagulación de un ferrocarrilero llamado John Hageman y su estudio le llevó a descubrir un nuevo factor al que dio el nombre del propio enfermo (*factor de Hageman*). Cinco años después se le asignó el número XII. Entre 1944 y 1948 Robbins y Laki describieron el *factor estabilizador de la fibrina*, que en 1963 pasó a ser el número XIII.

Para mediados de la década de 1950 se habían descrito tantos factores con nombres y propiedades diferentes, que existía una gran confusión sobre los compuestos que participaban en la coagulación, así que se hizo necesario establecer una nomenclatura que dejara claro cuántas sustancias existían. La idea vino de Irving Wright (1901–1997), profesor de Medicina Interna en Cornell University, quien hizo la propuesta en 1954 durante una conferencia internacional de trombosis. El mismo año se estableció el Co-

mité Internacional para Nomenclatura de los Factores de Coagulación bajo la presidencia del propio Wright. La primera reunión ocurrió en Oxford en 1955 y después de 3 años de deliberaciones, se designaron los factores I a IX que fueron aprobados en la reunión de Roma en 1958, cuya ciudad sede probablemente influyó para emplear números romanos. Estos dieron mayor objetividad a la terminología, independientemente de los diversos idiomas y del reclamo sobre la prioridad de los descubrimientos por los autores. Los factores X a XIII fueron agregados entre 1959 y 1963.

En cuanto al mecanismo fisiológico por el que operan los factores de la coagulación, Fischer, desde 1935, describió el proceso como una reacción en cadena que podría perpetuarse de manera infinita⁽²⁵⁾. Una reacción en cadena perpetuada después de que se pierde el contacto con el factor tisular, permite continuar la reacción hasta generar la suficiente cantidad de fibrina y consolidar el coágulo hasta hacerlo muy firme mediante la retracción. Este concepto continúa siendo fundamental en la moderna concepción de la coagulación. A mediados del siglo XX los estudios sobre esta función se encontraban en una etapa de efervescente desarrollo. En 1964 dos grupos de investigadores concibieron, casi en forma simultánea, una serie de reacciones enzimáticas secuenciales, en las que el producto de una serie activa a la siguiente, y la compararon a una reacción *en cascada*, término que aún se emplea en un amplio sector de la comunidad científica. El concepto sobre una *cascada de la coagulación* se debe a Robert MacFarlane (1907-1987) en Inglaterra⁽²⁶⁾ y Oscar Ratnoff en colaboración con Davie⁽²⁷⁾ en los Estados Unidos. El modelo establecía que la coagulación se inicia de dos maneras. Una por la activación del factor de contacto (XII), a lo que se denominó *vía intrínseca*, y otra a través del factor VII y el factor tisular, a lo que se denominó *vía extrínseca*. Ambas vías conducen a la activación del factor X hasta generar fibrina, a lo que se llamó *vía común*. En el terreno de la clínica, pronto se explicaron numerosas enfermedades hemorrágicas al descubrir deficiencias de los factores de coagulación, tanto hereditarias como adquiridas. Con la identificación de la coagulación intravascular diseminada se dio mayor importancia fisiológica y patogénica a la vía intrínseca. Así, a mediados del siglo XX se vivió una verdadera Edad de Oro en el conocimiento sobre la coagulación, cuando se dilucidó prácticamente en forma completa su mecanismo.

ÉPOCA ACTUAL

En la década de 1980 se cuestionó el modelo de la coagulación basado en las vías extrínseca, intrínseca y común. No era suficiente para explicar la hemorragia grave que

ocurre en los hemofílicos y la vía intrínseca perdió importancia. Se corroboró que el principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del factor tisular⁽²⁸⁾, unido a fosfolípidos y al factor VII activado⁽²⁹⁾ (convertina), y que todas las reacciones que siguen, ocurren en la superficie celular para generar trombina⁽³⁰⁾. A este mecanismo se le ha denominado *vía del factor tisular* o *vía primaria* y a la activación por contacto se le ha denominado *vía accesoria*⁽³¹⁾.

COLOFÓN

La moderna visión de la coagulación da énfasis al papel de las células como fuente de factor tisular y de fosfolípidos de superficie para integrar los complejos enzimáticos⁽³²⁾. Entre los hitos de este siglo de la coagulación se encuentran las numerosas técnicas de laboratorio que exploran casi la totalidad del sistema y permiten hacer diagnósticos de alta precisión. Los resultados inmediatos sobre la terapéutica hemostática, anticoagulante, antiplaquetaria y fibrinolítica han sido evidentes. Con el perfeccionamiento de las transfusiones de sangre⁽³³⁾ se logró separar sus fracciones y preparar concentrados de factores específicos a partir del plasma. Una aportación mayor ha sido la producción de algunos de ellos mediante la biotecnología (factores VIIIr, IXr y VIIr)^(34,35). También se han producido concentrados de proteínas anticoagulantes, como la *antitrombina-III*, la *proteína C activada* y el *inhibidor de la vía del factor tisular*, que se han empleado no sólo en las enfermedades trombóticas, sino también en sepsis grave⁽³⁶⁾. Se han conocido los sistemas de cooperación celular con la coagulación y la relación que ésta tiene con los mecanismos de reparación tisular y con los mecanismos de inflamación; se han descifrado las secuencias aminoacídicas de las moléculas involucradas, así como los genes que codifican su síntesis y regulación. La genética ha permitido descubrir la transmisión de enfermedades hemorrágicas y trombóticas y numerosos polimorfismos genéticos asociados a ellas. Con la integración de la teoría clásica de la coagulación hace más de un siglo se abrió un panorama incommensurable en la fisiología, en la patogenia y en la terapéutica médica, que se ha extendido al campo no sólo de las enfermedades hemorrágicas, sino también de las trombóticas, en problemas de salud pública tan importantes y variados que van desde la aterosclerosis y su más grave complicación, el infarto agudo del miocardio, hasta la pérdida gestacional recurrente y los estados de pre-eclampsia. Prácticamente no hay patología ni procedimiento médico o quirúrgico, que no tenga alguna relación con la fisiología y patología de la coagulación, porque la sangre y sus propiedades, normales o alteradas, están presentes en el cotidiano ejercicio de la medicina.

REFERENCIAS

1. Quick A. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia: Lea & Febiger. 1966:15-33.
2. De Micheli A, Izaguirre R. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte I. Integración de la doctrina circulatoria. Iatrofísica de la sangre. Rev Invest Clin 2004;56:783-792.
3. Izaguirre R, De Micheli A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte II. El saber sobre su composición. Iatrocíquímica de la sangre. Rev Invest Clin 2005;57:85-97.
4. Malpighi M. De viscerum structura exercitatio anatomica. Accedit dissertatione eiusdem de Polypo Cordis. Bolonia, Iacobus Monti, 1666.
5. Forge E. Histoire de la Chirurgie. En: Lavastine L. Ed. Histoire Générale de la Médecine, de la Pharmacie, de l'art dentaire et de l'art vétérinaire. París. Albin Michel Editeurs, 1936;2:351.
6. Buchanan A. Contributions to the physiology and pathology of the animal fluids. London Med Gaz 1836;18:50-54.
7. Schmidt A. Ueber den faserstoff und die ursachen seiner gerinnung. Reichert DuBois Reymond's Arch Anat Physiol 1861:545-587, 675-721.
8. Arthus M. La coagulation du sang et les sels de chaux (réfutation expérimentale des objections d'Alexander Schmidt). Arch Physiol 1896;8:47-61.
9. Morawitz P. Beiträge zur kenntnis der blutgerinnung. Beitr Chem Physiol Pathol 1904;5:133-141.
10. Morawitz P. Beiträge zur kenntnis der blutgerinnung. 2 Mitteilung. Deutsche Arch Klin Med 1904;79:215-233.
11. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebni Physiol 1905;4:307-423.
12. Fuld E, Spiro K. Der Einfluss einige gerinnungshemmender Agenten auf das Vogelplasma. Hofmeisters Beitr Chem Physiol Pathol 1904:171-190.
13. Howell WH. A text-book of Physiology. 2da. Ed. Philadelphia: W. A. Saunders Company, 1908:426-436.
14. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916;41:250-257.
15. Howell WH. A text-book of Physiology. 7th. Ed. Philadelphia: W. A. Saunders Company, 1919:453-469.
16. Howell WH. Theories of blood clotting. Physiol Rev 1935;15: 435-470.
17. Beck R. Laboratory manual of hematologic technic. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1938:30-43.
18. Jaques B. The Howell theory of blood coagulation: a record of the pernicious effects of a false theory. Can Bull Med His 1988;5:143-165.
19. Quick A, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci 1935;190:501-511.
20. Patek AJ, Taylor FHL. Hemophilia II. Some proprieties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the clotting of hemophiliac blood. J Clin Invest 1937;16:113-124.
21. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood 1947;2:185-191.
22. Biggs R, Douglas A. The thromboplastin generation test. J Clin Pathol 1953;6:23-29.
23. Biggs R, Douglas A, MacFarlane R. Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia. BMJ 1952;2:1378-1382.
24. Izaguirre R. Historia de la hemofilia. En: Martínez, C. Ed: Hemofilia. México: Editorial Prado, 2001:1-17.
25. Fischer A. Coagulation of the blood as a chain-reaction. Nature 1935;135:1075.
26. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964;202:498-499.
27. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsec blood clotting. Science 1964;145:1310-1312.
28. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. Blood 1988;71:1-8.
29. Morrissey JH. Tissue factor and factor VII initiation of coagulation. In: Colman RW, Hirsh J, Marden VJ, et al. eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:89-101.
30. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85:958-65.
31. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Swords J, et al. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Greer J, Foerster J, Lukens J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:677-774.
32. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. J Thromb Thrombolysis 2003;16:17-20.
33. Izaguirre R, de Micheli A. En torno a la historia de las transfusiones sanguíneas. Rev Invest Clin 2002;54:552-558.
34. Manno CS. The promise of third-generation recombinant therapy and gene therapy. Sem Hematol 2003;40:s23-s28.
35. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. Sem Hematol 2004;41:s101-s108.
36. Bernard GR, Vincent JL, Latere PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.

