

## Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación

Dr. Favio C Panchi-González\*

\* Médico Anestesiólogo, Cruz Roja Mexicana.

La habilidad del cuerpo para controlar el flujo de sangre luego de una lesión vascular es un componente indispensable de la supervivencia.

El proceso de la coagulación sanguínea y luego la disolución del coágulo, seguido por una reparación del tejido lesionado, se denomina hemostasis.

La hemostasis se conforma de 4 eventos principales que ocurren en un orden determinado luego de la pérdida de la integridad vascular.

En la actualidad se conoce la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) en la coagulación sanguínea. Las células tienen dos papeles básicos en la hemostasia normal: proporcionar los factores de la coagulación que no estén presentes en el plasma normal, y proporcionar una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. En esta interacción dinámica entre proteínas y células se genera un poderoso mecanismo de amplificación con objeto de generar el coágulo de fibrina y detener la extravasación de sangre. Por otra parte, este poderoso mecanismo de amplificación es controlado por un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que involucra la participación de diversas proteínas con funciones complejas y específicas tales como: proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina, y más recientemente descritos, el inhibidor fisiológico de la vía del factor tisular (IVFT), la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI) y las anexinas. Además de la importante participación del sistema de fibrinólisis cuya función es la de regular la formación de la fibrina.

El equilibrio dinámico entre los diferentes sistemas que componen la hemostasia permite que la sangre se mantenga fluida dentro de los vasos. En caso de existir una lesión en el endotelio vascular, se genera la activación de la hemostasia con la consiguiente obturación de la lesión; sin embargo, en

condiciones patológicas donde existe la deficiencia de alguna proteína que participa en la hemostasia su traducción clínica puede ser hemorragia. (Gac Méd Méx Vol. 138 Suplemento No. 1, 2002 S-47).

De la antigüedad al siglo XVIII, los médicos, filósofos y naturistas explicaron lo que se sabía hasta ese momento del cambio del estado físico de la sangre ante sus ojos y lo resumían 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.

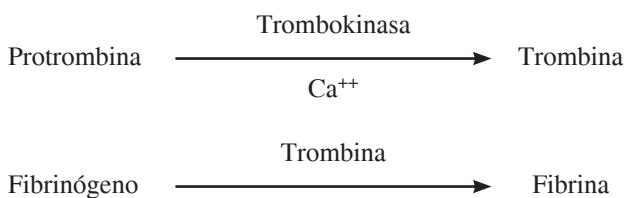
Al iniciarse el siglo XIX se conocía bien la existencia de la fibrina y se consolidaba la idea de Hewson de que la coagulación es una propiedad del plasma. Pero aún no se explicaba cómo es que aparece la fibrina. Se creía que la disuelta en el plasma tenía una tendencia natural a precipitarse, especialmente al detenerse el movimiento de la sangre; aparece el concepto de que la coagulación podría ser un fenómeno en el que participan varias sustancias, algunas de ellas procedentes de los tejidos.

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. Más tarde Cornelius Pekelharing (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.

Entre 1903 y 1906, Morawitz publicó una serie de trabajos sobre la coagulación de la sangre, que fueron resultado de la cuidadosa revisión de los conocimientos existentes hasta entonces, en especial el trabajo de Fuld y Spiro de 1904<sup>(13)</sup>. 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

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

490 citas bibliográficas<sup>(3)</sup>, 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:



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 trombokinasa dentro del plasma. La trombokinasa, a su vez, forma trombina, junto con trombógeno y sales de calcio».

En los siguientes años se estudió el factor tisular, al que se le dio nombre de tromboplastina, término que se ha empleado hasta la actualidad.

En 1920 se estableció la necesidad de la vitamina K para la síntesis de algunos factores de la coagulación, siendo un evento importante en lo que se refiere a la bioquímica de la coagulación, hecho investigado por Henryk Ham.

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

En 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 proconvertina.

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 anti-hemofílico.

De 1952 a 1963 se identificaron los factores del X al XIII, así como se realizó la unificación de la nomenclatura de los factores de la coagulación, en la que se utilizan números romanos.

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. 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 Osear Ratnoff en colaboración con Davie en los Estados Unidos, y a Mac Farlane en Inglaterra.

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.

Inmediatamente se descubrieron varios sistemas de regulación de la hemostasia: los diferentes tipos de antitrombinas, siendo la más importante la III, el sistema fibrinolítico, el sistema de las proteínas C (autotrombina II anticoagulante), S y trombomodulina.

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.

El principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del factor tisular unido a fosfolípidos y al factor VII activado (convertina), y que todas las reacciones que siguen ocurren en la superficie celular para generar trombina.

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. Siendo el componente primordial de los tejidos.

El FT es de origen extravascular y en condiciones normales no circula en el plasma. La principal función del FT es unirse en complejo con el factor VII e iniciar la coagulación.

El factor VII se produce en el hígado y forma parte de los factores dependientes de la vitamina K. Es sintetizado como un cimógeno y el factor VIIa es una enzima activa.

Actualmente se acepta de forma categórica que el evento iniciador principal de la coagulación sanguínea es la exposición del factor tisular (FT), lo cual da lugar a la formación del complejo factor VIIa/FT que activa a los factores IX y X en la superficie de las células que expresan el FT, y se forman las primeras cantidades de trombina. Esta trombina ejerce múltiples funciones en el mecanismo hemostático, pero es insuficiente para lograr una hemostasia eficaz, lo cual sólo se logra con el ensamblaje del complejo protrombinasa en la superficie plaquetaria.

## REFERENCIAS

1. Arch Cardiol Mex Supl. 3 Jul/Se. 2005P.
2. Quintana GS, Martínez MC, Ambriz FR. Fisiología de la coagulación. En: Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C, Editors. Hemofilia. México: Ed. Prado. 2001:19-42.
3. Gac Méd Méx Vol. 138 Suplemento No. 1, 2002.
4. Boletín Escuela de Medicina U.C., Pontificia Universidad Católica de Chile 2008;33.
5. Rev Med Univ Navarra. 2009;53:19-23.
6. Quick A. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia. Lea & Febiger. 1966:15-33.
7. Coller BS, Schneiderman PI. Clinical evaluation of hemorrhagic disorders: The bleeding history and differential diagnosis of purpura. En: Churchill Livingstone Ed. Hematology: Basic principles and practice. Hoffman R. (3rd ed) 2000:1824-1840.