

COAGULACION DE LA SANGRE

Por el Dr. Adolfo de Francisco Zea

Jefe de Clínica Médica. Hospital de San Juan de Dios.

Pocos problemas biológicos han despertado en los últimos lustros un interés semejante al que suscita el estudio de la Coagulación de la Sangre. En la actualidad, no menos de cuatro mil artículos se publican anualmente en las diferentes revistas científicas del mundo, que ya directa o indirectamente se refieren al problema de la coagulación y a la relación de este fenómeno con los procesos de tromboembolismo, hemorragia y fibrinólisis. En los últimos veinte años se han visto multiplicar hasta tal punto las llamadas "Teorías de la Coagulación", que se ha llegado a afirmar que en realidad existen más teorías que "coagulacionistas", nombre acuñado hace pocos años para referirse a todo aquel que ya en el campo de la investigación biológica o química, o a la cabecera del enfermo se empeña en estudiar estos fenómenos tan interesantes como intrincados.

Este artículo no intenta ser una revisión completa sobre la materia ni se encontrarán en él todas las teorías que se han formulado para explicar el fenómeno; solamente trata de exponer de la manera más clara posible la evolución de las ideas científicas referentes a la Coagulación, esbozando cuando sea necesario los principales métodos empleados en su estudio. Dejaremos a un lado los mecanismos vasculares de la hemostasis y los complejos factores de diverso orden que intervienen en las trombo-

sis, para concretarnos exclusivamente a los mecanismos íntimos de coagulación y de fibrinólisis.

Quizás fué Virchow, el creador de la patología celular, el primero en estudiar científicamente la coagulación de la sangre. En su libro "Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin", publicado en 1856, en el cual presentó a la Patología General los conceptos sobre trombosis y embolia, dedicó 90 páginas al estudio de la fibrina e introdujo el término fibrinógeno para designar al precursor soluble de aquella.

Sus discípulos Hopper-Seyler y Alexander Schmidt, del Instituto de Patología de Berlín, ampliaron las ideas del maestro y establecieron los conceptos hoy clásicos sobre la naturaleza enzimática de la coagulación. En 1861 Schmidt formuló la teoría de la formación de la trombina a partir de un precursor inactivo, la protrombina, presente en el plasma sanguíneo, mediante la acción de sustancias que él llamó Activadores Zimoplásticos, derivadas de los leucocitos y de los tejidos; en una segunda fase, la trombina actuaría sobre el fibrinógeno soluble y por un proceso de desnaturalización lo transformaría en fibrina insoluble (1).

Estos conceptos habían sido ya delineados por Andrew Buchanan, profesor de Fisiología de la Universidad de Glasgow, quien en 1845 hablaba del poder coagulante de los glóbulos blancos, que al ejercerse sobre la fibrina soluble la solidificaba. Buchanan demostró también que el tejido conectivo, el músculo y el tejido nervioso poseían también propiedades coagulantes. Sus ideas sirvieron a la larga de base para la preparación de los extractos de cerebro y de pulmón que en la actualidad son utilizados por su actividad tromboplástica o coagulante en la determinación del tiempo de protrombina por el método de Quick o sus modificaciones.

Para Lister, el mecanismo por el cual se iniciaba la coagulación era el contacto de la sangre con superficies extrañas. "La causa real de la coagulación de la sangre salida del organismo, escribía en 1863, es la influencia ejercida por la materia ordinaria, el contacto de la cual por un tiempo muy corto ocasiona un cambio en la sangre, que determina una reacción mutua entre sus componentes sólidos y líquidos, en virtud de la cual los corpúsculos imparten al líquido sanguíneo una disposición a coagular" (2).

Los investigadores franceses Arthus y Pages, en 1890 y posteriormente Hammersten, de Escandinavia, demostraron la intervención del calcio ionizado, en la primera fase de la reacción imaginada por Alexander Schmidt. Años más tarde Le Sourd y Paignez descubrieron que los activadores zimoplásticos se originaban en las plaquetas, elementos estos últimos que aún eran desconocidos en la época en que Schmidt hacía sus investigaciones, y finalmente Morawitz, en 1905 los bautizó con el nombre de Tromboquinasa, por analogía con la Enteroquinasa que había sido el primer activador enzimático descubierto por la escuela de Pavlov a finales del siglo pasado. Con esto quedaba establecida la llamada Teoría Clásica de la Coagulación o teoría de Morawitz, o si se quiere mejor, teoría de Schmidt-Arthus-Morawitz (1).

Los estudios sobre coagulación fueron hechos en un comienzo por médicos y cirujanos que trataban de buscar respuestas a los problemas que encontraban en la práctica diaria; procesos de trombosis, enfermedades hemorragíparas y mecanismos de coagulación ocupaban simultáneamente el interés de la mayor parte de los investigadores. Virchow, por ejemplo, analizaba el proceso patológico de las trombosis y se ocupaba del problema bioquímico de la coagulación; Almroth Wright en Inglaterra estudiaba y describía la clínica de la hemofilia a tiempo que investigaba los cambios de la coagulación que ocurrían en esta enfermedad y sugería el tratamiento con calcio, que él, erróneamente, consideraba indicado.

El desarrollo tremendo de la ciencia y de la tecnología, la variedad cada vez mayor de los temas que se ofrecen a la investigación y la tendencia moderna a conocer cada día más sobre aspectos cada vez más reducidos hasta que lleguemos a saber todo de nada, como diría algún célebre cardiólogo inglés, ha hecho que los patólogos, hematólogos, fisiólogos, clínicos y coagulacionistas vean separadas sus sendas de acción y establecidas las "tierras de nadie" entre las especialidades, y estudien los problemas que se ofrecen a su interés cada vez más aisladamente los unos de los otros. Así se explica cómo en la actualidad, los textos de hematología dedican muchas páginas a los mecanismos de la coagulación, sin preocuparse demasiado por la naturaleza misma de los procesos tromboembólicos, en tanto que los de patología, hablan extensamente de la naturaleza de las trombosis a tiempo que pres-

tan escasa atención a los factores humorales que determinan, en el vivo, la coagulación de la sangre.

A comienzos del siglo se conocía pues la existencia de cuatro factores que seguramente intervenían en el proceso de la coagulación, y cuya identificación era posible mediante técnicas biológicas o químicas. Ellos eran el fibrinógeno, la protrombina, la tromboplastina y el calcio, conocidos en la actualidad con el nombre de factores principales de la coagulación. Con el correr del tiempo vino el descubrimiento de múltiples factores accesorios y la variedad de términos con que han sido bautizados ha creado la necesidad imperiosa de unificar la terminología.

El Primer Congreso Internacional sobre Trombosis y Embolia, reunido en Basilea a finales de 1954 creó una comisión que presidida por Irving S. Wright estableciera las sinonimias, unificara en lo posible los conceptos e inculcara en los investigadores la necesidad de denominar a los diferentes factores que fueran descubriéndose, con números romanos. Actualmente se aceptan como seguros 10 factores, numerados del I al X, a partir del fibrinógeno, y se tienen por probables dos o tres más.

Factor I: Fibrinógeno: Es una globulina que se obtiene de la fracción plasmática I-2 de Cohn; tiene un peso molecular de 400.000 y la característica de ser una proteína muy asimétrica ya que mide 700 unidades A de longitud por 38 de anchura; precipita irreversiblemente al elevar la temperatura a 56°, y en forma reversible a una saturación del 50% con Cloruro de Sodio o del 25% con sulfato de amonio.

Factor II: Protrombina: Es una glicoproteína azufrada cuyo peso molecular se acerca a 140.000 y cuya movilidad electrofórica es la de la globulina alfa-1; soluble en el agua, es capaz de resistir en el plasma temperaturas de 56° durante cinco minutos; es retenida en su totalidad por filtros de Seitz que tengan una concentración de 50% de asbestos, y es absorbida del plasma oxalatado por el sulfato de bario o el fosfato tricálcico. Estas propiedades se aprovechan en la práctica para la preparación de plasmas desprovistos de protrombina mediante la simple precipitación del factor por una de las sales antes mencionadas. La protrombina se obtiene de la fracción plasmática III-2 de Cohn.

En la década de 1930, H. P. Smith, de los Estados Unidos introdujo el principio de utilizar en los estudios de coagulación componentes lo más puros posibles y trabajar sobre bases estrictamente cuantitativas. Estos procedimientos o técnicas que emplean factores purificados al máximo, han demostrado ser de gran utilidad en las investigaciones tendientes a descubrir nuevos factores y a entender mejor el mecanismo de la coagulación. Seegers (3), mediante el empleo de Protrombina purificada, en presencia de una solución de citrato de sodio al 25% logró obtener una actividad trombínica, que ponía de manifiesto al hacer que se ejerciera sobre pequeñas cantidades de fibrinógeno puro, que a su vez se transformaba en fibrina sólida. En este experimento no intervenía ni la tromboplastina ni el calcio y sin embargo era posible obtener la coagulación del fibrinógeno. La característica esencial de este experimento era la lentitud, medible en horas, con que se producía la reacción. Bastaba que al sistema purificado de Seegers se agregara tromboplastina para que se acelerara enormemente el proceso de coagulación. Es probable que la protrombina utilizada por Seegers, a pesar de ser de un alto grado de pureza, contuviera pequeñas cantidades de sustancias aceleradoras, que sin hacer rápido el proceso sí permitieran que se realizase.

La transformación de la protrombina en trombina, de acuerdo con la teoría clásica de la coagulación, se hacía mediante la intervención del calcio, y de la tromboplastina; en la investigación, in vitro, se utilizaban y se utilizan aún, tromboplastinas de origen tisular. En los últimos años se ha demostrado la posibilidad de obtener un efecto trombotrópico mucho más intenso mediante la interacción de un factor plasmático y uno plaquetario, problema que analizaremos más adelante.

Dejaremos a un lado el factor III o Tromboplastina y el factor IV o Calcio, para revisar los factores V y VI, conocidos también como factores de aceleración.

Factores de Aceleración: En la primavera de 1943 ingresó al Hospital Universitario de Oslo un niño que presentaba una enfermedad hemorrágica congénita, que estudiada por Owren (4), demostró ser causada por la falta de un factor previamente desconocido y que él denominó factor V. El niño tenía un tiempo de

coagulación prolongado susceptible de ser normalizado mediante transfusión de sangre fresca. La entidad clínica fue llamada por Owren Parahemofilia y las características biológicas del nuevo factor fueron analizadas. Se demostró que el factor V era una globulina, termolábil, lo cual le valió la denominación de factor lábil de Quick (5) no retenible por filtros de Seitz con 50% de asbestos y no absorbible por sulfato de bario, fosfato tricálcico o hidróxido de aluminio, propiedades éstas que lo hacían diferente de la protrombina. Es muy sensible al almacenamiento por cortos períodos a la temperatura ambiente y aún en cuarto frío, y al inyectarse a pacientes que presenten una deficiencia congénita del factor, desaparece de la circulación en el breve término de cuarenta y ocho horas. Existe en el plasma en su forma inactiva o factor V, rebautizada por Astrup con el nombre de Pro-acelerina y por Ware y Seegers (6) con el de Globulina Ac del plasma; se activa al iniciarse el proceso de la coagulación para transformarse en factor VI, Acelerina o Globulina-Ac del suero. Es en esta segunda forma, activa, como va a ejercer su acción acelerando la transformación de la protrombina en trombina.

Para que el factor V se transforme en factor VI, es decir, para que la proenzima se active, se requiere la previa formación de una pequeña cantidad de trombina. Esta mínima cantidad de trombina se forma muy lentamente a partir de la protrombina mediante la intervención de la tromboplastina y el calcio tal como lo imaginaba la teoría clásica de Morawitz, y de cierta cantidad de otro factor que mencionaremos adelante con el nombre de proconvertina. Una vez formada la trombina, actúa sobre el factor de la aceleración activándolo para que este a su vez ejerza su acción sobre la protrombina y determine su transformación total en trombina, a gran velocidad.

Este factor de aceleración que en forma tan definida actúa en el proceso de la coagulación no lo hace como un verdadero catalizador. Al producirse el coágulo se le puede recuperar en el suero transformado en su forma activa, pero disminuido en cantidad; progresivamente su acción se va haciendo más débil hasta desaparecer totalmente en corto tiempo; en otras palabras, es "utilizado" en el proceso de la coagulación. Por otra parte, en las relaciones entre la protrombina y el factor V existe lo que llama De Nicola (7) sistema de proporciones definidas: cuando por al-

guna razón la cantidad de factor V está disminuía, la cantidad de protrombina que se transforma en trombina también es menor y la velocidad de transformación se hace más lenta.

Además de los nombres hasta ahora mencionados para designar a los factores de aceleración, existen otros más que con frecuencia aparecen en la literatura; bastará mencionar los siguientes: Globulina de Fantl y Nance, Componente A de la protrombina y PPCF (Plasma Prothrombin Conversion Factor).

Factores de Conversión: El mismo Owren (4) en 1947 presumió la existencia de otro nuevo factor de la coagulación al cual denominó co-factor V, que luego Koller bautizó definitivamente con el nombre de factor VII. La existencia de este nuevo factor accesorio fue sugerida por Owren al observar cómo diferentes preparaciones de protrombina, de la misma concentración, en presencia de cantidades conocidas e iguales de tromboplastina, calcio y factor V, mostraban grandes variaciones en la velocidad de formación de la trombina; pensó que ello se debía a que algunas de esas preparaciones de protrombina estaban contaminadas por un nuevo factor cuya presencia aceleraba la conversión de la protrombina en trombina.

Una de las principales características del factor VII es la de ser termoestable: por eso se le denomina también con frecuencia factor estable, (5) en contraposición al factor lábil o factor V; en suero almacenado durante cuatro días a temperaturas de 25 a 37°, permanece prácticamente inalterado. Esta propiedad sirve para aislarlo de la protrombina y del factor de aceleración, que desaparecen con relativa rapidez durante el almacenamiento prolongado; su actividad en plasma desecado o en suero también permanece inmodificada. Estas características hacen que las deficiencias congénitas del factor VII, traducidas por enfermedades hemorrágicas del grupo de las Parahemofilias, puedan ser tratadas con relativa facilidad mediante el uso de suero, plasma desecado o sangre que haya sido almacenada durante varios días. El factor VII es precipitable, como la protrombina, con sulfato de bario.

Su forma inactiva, existente en el plasma ha sido denominada por Owren y Bjerkelund (8) proconvertina, la cual para ac-

tivarse a Vconvertina debe reaccionar con la tromboplastina en presencia de calcio. Es en esta forma como va a actuar en la primera fase de la coagulación para contribuir a la formación de la pequeña cantidad de trombina necesaria para desencadenar el mecanismo de aceleración del sistema proacelerina-acelerina.

La convertina es el primero y el más importante principio activo que interviene en la conversión de la protrombina en trombina; sin su presencia no se elabora trombina, en condiciones fisiológicas.

Además de los nombres Factor VII y sistema proconvertina, los factores de conversión han recibido otras denominaciones por los diferentes autores que los han estudiado. Desde el punto de vista práctico, las distintas denominaciones pueden considerarse como sinonimias, ya que la descripción de las características de los factores revela semejanzas bastante acentuadas no solo en sus propiedades bioquímicas sino también en la forma como se les hace intervenir en el mecanismo de la coagulación. Las diferencias que pueden encontrarse entre unos y otros son en parte debidas a los diferentes métodos que se emplean en su estudio y a la diversidad de interpretaciones que necesariamente se hacen cuando se exploran terrenos de investigación arduos y poco conocidos.

Hurn y sus colaboradores (9) fueron los primeros en encontrar que el factor VII se deprimía en los sujetos sometidos a tratamiento con anticoagulantes del tipo coumarínico y por ese motivo lo denominaron Factor del Dicumarol. Mann y sus asociados (10), encontraron que la actividad tromboplástica de pacientes dicumarolizados disminuía notoriamente y atribuyeron al factor VII el papel de cotromboplastina, nombre con el que lo conocen en sus escritos. Alexander y su grupo (11), finalmente, estudiando los factores de conversión, aislaron uno que presentaba características similares al factor VII y lo denominaron SPCA (Serum Prothrombin Conversion Accelerator).

En la actualidad existen métodos de laboratorio para la determinación aislada de la protrombina, del factor V o del factor VII, pero su uso rutinario aún no se ha generalizado; se emplean en general para la determinación del tipo exacto de desorden he-

morrágico, generalmente congénito, que pueda presentar un enfermo. El principio sobre el cual se basan estos métodos es el uso de sistemas de coagulación o mezclas, en las cuales todos los factores se conservan constantes, excepto el que se va a determinar. En la práctica se hace corrientemente la determinación del tiempo de protrombina por la técnica de Quick (12) o la modificación a la misma propuesta por Link-Shapiro, en el control de la terapéutica con anticoagulantes del grupo coumarínico o con los derivados de la fenadiona. Esta prueba en realidad mide no solamente las concentraciones de protrombina expresadas en tanto por ciento o el tiempo de formación del coágulo expresado en segundos como índice de actividad protrombínica, sino también las concentraciones relativas de factor VII y probablemente también de factor V; existen por otra parte sustancias anticoagulantes de las que diariamente se utilizan en la clínica cuya acción depresora se ejerce con mayor intensidad sobre el factor VII y mucho menos sobre la protrombina. Si se tiene en cuenta que en la coagulación de la sangre intervienen más de 10 factores y que de ellos solo dos o tres van a ser influidos por el medicamento anticoagulante y controlados por la prueba de Quick, se podrá entender el porqué esta técnica es incapaz de dar un ciento por ciento de seguridad sobre el estado de la coagulación en determinado sujeto; informa solamente sobre las concentraciones de la protrombina y del factor VII y nada más, pero mientras éstos están deprimidos en un caso dado por la acción del anticoagulante, varios de los demás factores que no investiga la prueba pueden estar mostrando una actividad hipercoagulante suficiente para contrabalancear los buenos efectos producidos por la droga.

De ahí la tendencia de los últimos siete años a buscar una prueba más satisfactoria que indique el estado global de la coagulación sanguínea en un momento dado con prescindencia del estado de un solo factor aislado. Entre estas pruebas que miden la coagulabilidad global se destacan los tiempos de coagulación utilizando tubos cubiertos por una delgada capa de silicon, procedimiento largo, dispendioso y poco exacto, y, la prueba de la tolerancia a la heparina in vitro, método ideado por Geza de Takatz (13) en 1943, aplicado en mayor escala por Wangh y Rudnick (14) del Canadá y modificado y popularizado en Francia por Lenegre, Soulier y colaboradores. Este método, aun cuando de valor realmente práctico, tiene el inconveniente de requerir

condiciones muy exactas de técnica, pequeñas modificaciones de las cuales conducen a resultados erróneos, y que la heparina utilizada como reactivo en la prueba no siempre es de potencia constante. Para los autores franceses el método es de una seguridad vecina al 100% ; para otros el porcentaje no es tan elevado (16).

Factor IV: Calcio: El calcio interviene en el proceso de la coagulación bajo su forma ionizada. Se requiere su presencia para la activación de la proconvertina a convertina y también para la conversión de la protrombina en trombina.

Factor III: Tromboplastina: La tromboplastina puede ser considerada como un complejo de factores, derivados unos de las plaquetas y otros del plasma. La deficiencia de factores plaquetarios, característica de las Púrpuras Trombocitopénicas conduce a una imperfecta formación de tromboplastina, que a su vez resulta en una lenta y defectuosa conversión de la protrombina en trombina. La deficiencia de factores plasmáticos es el común denominador de los Estados Hemofílicos y conduce también a una insuficiente formación de Tromboplastina, con la resultante imperfecta conversión de la protrombina en trombina.

Consideremos ante todo los factores plasmáticos que intervienen en la formación de la tromboplastina.

Factor VIII: Globulina Antihemofílica: Es unaproteína precipitable por el sulfato de amonio a una saturación del 25% ; tiene la característica de ser inestable al almacenamiento, se encuentra en el plasma y desaparece durante el proceso de la coagulación de modo que su presencia no puede ser demostrada en el suero por los métodos usuales de laboratorio. Su deficiencia en el organismo es la característica humoral de la Hemofilia verdadera.

En la Hemofilia, la falta de Globulina Antihemofílica determina la formación de solo pequeñas cantidades de Tromboplastina, que a su vez, según el concepto de las proporciones definidas esbozado por De Nicola (7), reaccionará con solo pequeñas cantidades de otros factores tales como la protrombina y el factor V, para producir cantidades insuficientes de trombina. En estos casos, la protrombina y el factor V se encuentran en el plasma

en cantidades normales, pero no son utilizados totalmente en el proceso de la coagulación, de modo que pueden ser recuperados en el suero una vez que el coágulo se ha formado, en cantidades muy superiores a lo normal. Técnicas de laboratorio basadas en este concepto se utilizan en la actualidad para el diagnóstico de los Estados Hemofílicos.

La Globulina Antihemofílica o Factor VIII, tiene como todos los factores de coagulación múltiples sinónimos, entre los cuales aparecen con frecuencia en la literatura médica los términos Tromboplastinógeno de Quick, Protromboquinasa y Factor Antihemofílico A.

De los métodos de laboratorio empleados en el estudio de la coagulación, se destacan por su importancia práctica aquellos que se basan en la mezcla de sangres. El fundamento de estas pruebas es el siguiente: si a la sangre de un individuo hemofílico, por ejemplo, es decir de un enfermo cuyo tiempo de coagulación se encuentra prolongado por deficiencia de Globulina Antihemofílica, se le mezcla la sangre de un individuo normal que por lo tanto tiene intacto ese factor, se normaliza el tiempo de coagulación de la mezcla, ya que a la sangre del enfermo se le ha suministrado el factor que le falta por medio de la sangre del individuo normal. A partir de 1947 se comenzaron a observar algunos hechos al parecer paradójicos: Pavlovsky (17) observó que la mezcla de sangres de dos hemofílicos que aisladamente tenían sus tiempos de coagulación prolongados, mostraba sin embargo un tiempo de coagulación normal. Si ambas sangres carecían del mismo factor, era imposible entonces que al mezclarlas se normalizara la prueba de laboratorio. Fue así como Aggeler y colaboradores (18) descubrieron en 1952 la existencia de otro nuevo factor cuya ausencia, de origen congénito, ocasionaba un trastorno hemorrágico similar pero no idéntico a la Hemofilia. Este nuevo factor fue denominado Componente Plasmático de la Tromboplastina, y se le conoce comúnmente con las iniciales PTC y corresponde en la terminología moderna al factor IX.

Independientemente, observaciones similares fueron llevadas a cabo en Inglaterra por Biggs y colaboradores (19) en 1952, quienes encontraron un factor identificable con el PTC y al cual

bautizaron con el nombre de Factor Christmas en recuerdo del nombre del primer paciente que se estudió detalladamente.

El PTC, factor IX o Factor Christmas es absorbible por el sulfato de bario, se encuentra presente en el suero y puede ser separado con los filtros de Seitz, propiedades éstas que lo diferencian de la Globulina Antihemofílica.

Estudios posteriores efectuados por Koller en Suiza demostraron la existencia de otro factor, el Factor X, que interviene también como factor plasmático en la formación de la Tromboplastina. Finalmente, Rosenthal (20), en los Estados Unidos aisló el factor XI, al que llamó Antecedente Plasmático de la Tromboplastina o PTA, cuya deficiencia se ha demostrado responsable del trastorno hemorrágico de algunos casos reportados hasta el momento en la literatura. El PTA no es absorbido por el sulfato de bario, se le encuentra normalmente tanto en el plasma como en el suero y al parecer no se altera en el plasma conservado durante varios días.

En la actualidad se están estudiando los factores XII y XIII, cuya existencia real no puede aún ser afirmada con seguridad.

Factores Plaquetarios: Las plaquetas son elementos esenciales en el proceso de la coagulación. Inicialmente se pensó que cuando la sangre coagulaba sin previa contaminación con líquidos tisulares ello se debía a una poderosa acción tromboplástica ejercida exclusivamente por las plaquetas. Hace 9 años Ware y Seegers (21) lograron demostrar que las plaquetas en sí mismas contenían una cantidad de tromboplastina relativamente pequeña; el uso de complicadas técnicas de Laboratorio, del tipo de la Prueba de Generación de Tromboplastina ideada por Biggs y Douglas (22), ha permitido demostrar que en el plasma se produce durante el proceso de la coagulación una tromboplastina de muy alta potencia, originada por la interacción entre los factores plasmáticos mencionados atrás y los factores plaquetarios que estamos discutiendo.

La liberación del factor plaquetario que interviene en la formación de la tromboplastina requiere como condición necesaria el contacto con superficies extrañas o alteradas y depende tam-

bien en cierto modo de la acción que sobre ellas ejerce la Globulina Antihemofílica facilitando su desintegración. Las pequeñas cantidades de trombina, que se forman al comienzo de la coagulación y que van a desencadenar el mecanismo acelerador actúan también en cierto modo sobre las plaquetas haciéndolas más lábiles, más fácilmente desintegrables (12, 23).

Pero el papel de las plaquetas en los mecanismos de coagulación no consisten simplemente en suministrar el factor que ha de intervenir en la formación de la potente tromboplastina plasmática. Varios factores más han sido aislados de las plaquetas, mediante técnicas en extremo complicadas ideadas fundamentalmente en los laboratorios de los doctores Seegers y Dameshek. En la actualidad se conocen los siguientes:

Factor Plaquetario I: Descrito por Ware y Seegers, es semejante al factor V o acelerina en cuanto que ejerce su actividad acelerando la conversión de la protrombina en trombina.

Factor Plaquetario II: Descrito también por Ware y colaboradores, acelera la transformación del fibrinógeno en fibrina.

Factor Plaquetario III: De acción anti-Heparínica.

Factor Plaquetario IV: Es el descrito anteriormente como Factor Tromboplástico de las plaquetas (24).

Mediante la producción de otras sustancias, las plaquetas extienden el campo de su actividad en los procesos de la Coagulación. La Serotonina (25), que se pone en libertad al producirse su desintegración, es de fundamental importancia en los procesos de la hemostasis, ya que asegura una vasoconstricción local de varios minutos de duración. La Retracto-zima, descrita por Fonio (26), es la enzima que interviene directamente en la producción de la Retracción del Coágulo.

Siendo tan variadas las acciones que sobre el proceso de coagulación y de retracción del coágulo ejercen las plaquetas se comprende fácilmente las enormes alteraciones que se presentan en aquellas enfermedades caracterizadas por disminución del número de plaquetas (Trombocitopenias), o por anomalías funcionales de

las mismas (Tromboastenias). En esos estados patológicos, la carencia del factor plaquetario IV, conduce a una defectuosa y lenta formación de tromboplastina, con la consiguiente formación alterada de trombina e insuficiente utilización de protrombina y de factor V. La deficiencia de factor plaquetario I, da origen a la prolongación del tiempo de protrombina de Quick; y la del factor plaquetario III, hace que esos enfermos sean muy sensibles a la heparina. Además, la fragilidad capilar, que se relaciona íntimamente con la integridad funcional de las plaquetas se altera, lo cual conduce a tiempos de sangría prolongados, y la retracción del coágulo se efectúa deficientemente (27).

Retracción del Coágulo: Una vez formado el coágulo, las bandas de fibrina comienzan a retraerse, mediante la acción de la Retracto-zima plaquetaria; de modo que para que el fenómeno se produzca en forma adecuada se necesita que el número normal de plaquetas esté preservado y que su integridad funcional no se encuentre alterada. La disminución del fibrinógeno trae consigo disminución del grado de retracción del coágulo, en tanto que la disminución de los glóbulos rojos la aumenta (7). Este último hecho tiene para De Nicola mucha importancia práctica: al formarse el coágulo de fibrina, ésta absorbe el exceso de trombina que pueda estar circulando y en esta forma controla por así decirlo la formación de coágulos más grandes; el autor italiano piensa que los coágulos formados in vivo también se retraen y al hacerlo exudan cantidades variables de trombina, que a su vez aumenta la producción de coágulos; ahora bien, si el descenso de los glóbulos rojos hace aumentar la retracción del coágulo y por lo tanto la exudación de trombina, el peligro de extensión del proceso trombótico es mayor en los estados de anemia y por tanto en el tratamiento de una trombosis que se presente en sujetos anémicos debe tenerse presente la importancia de tratar la anemia a tiempo que se trata el proceso trombótico.

El objeto de la retracción del coágulo es para algunos autores aproximar los bordes del vaso lesionado, asegurando en esa forma la hemostasis del vaso lesionado; sin embargo, la fuerza ejercida por la retracción es bastante débil; se la estima menor de 20 mm. de suero, lo cual la hace menor que la presión sanguínea que reina en los capilares. Kristenson considera que el obje-

to de la retracción del coágulo es restaurar la permeabilidad del vaso trombosado, al alejar el coágulo de su superficie interna.

Inhibidores de la Coagulación: En su conferencia sobre la Patogenia y el Tratamiento de las Trombosis, Wright (28) considera como punto fundamental no el hecho de porqué se presentan las trombosis, sino más bien el porqué la sangre permanece en estado líquido dentro de los vasos la mayor parte de la vida.

Esto ocurre así porque la sangre posee mecanismos inhibidores de la Coagulación, algunos de los cuales han sido ya bien definidos en tanto que otros permanecen en el campo de las hipótesis.

En general se denomina a los inhibidores de la coagulación con el nombre genérico de Antitrombinas ya que su efecto se ejerce en última instancia en contra de la formación de la trombina, determinando su inactivación o la supresión parcial de su actividad.

La adsorción a la fibrina es uno de los mecanismos antitrombóticos más importantes y a ella nos hemos referido en párrafos anteriores. La formación del coágulo de fibrina es capaz de sustraer de la circulación los excesos de trombina que se vayan formando, para luego liberarla lentamente y ponerla a merced de otros mecanismos inhibidores; otras proteínas plasmáticas, particularmente las globulinas ejercen una acción de adsorción de la trombina semejante a la efectuada por la fibrina.

La Antitrombina natural, presente en el plasma y en el suero actúa destruyendo la trombina, tanto in vitro como in vivo, y su actividad puede medirse por técnicas apropiadas de Laboratorio de hoy.

El cofactor o complemento de la heparina, sustancia presente en el plasma, es indispensable para la explicación de la actividad antitrombótica de la heparina. Esta última, trazas de la cual aparentemente se pueden demostrar en la sangre normal, solo actúa combinándose con su cofactor, designado por algunos autores con el nombre de Albúmina X. Mediante la centrifugación diferencial, se ha obtenido del citoplasma de los "Mastzellen", una sustancia compleja constituida por una fracción hidrocarbonada,

la heparina, asociada a un polipéptido, el cofactor de la heparina, y a un residuo lípido. Las fracciones aisladas de este complejo no ejercen ninguna actividad antitrombínica, que solamente es ejercida por el complejo en su totalidad.

Otra modalidad de acción inhibidora de la coagulación está representada por sustancias de actividad antitromboplástica, difíciles de identificar en el plasma o el suero, pero de gran interés por haber sido encontradas por Tocantins (29) en cantidades elevadas en pacientes hemofílicos.

Sustancias inhibidoras de la coagulación con acción específica en contra de factores aislados, han sido descritas en la literatura ocasionalmente. Habría pues, inhibidores específicos de la globulina antihemofílica, del factor VII y del factor V. Sin embargo, su existencia real aún espera la confirmación definitiva de investigaciones que actualmente se están efectuando en diversos centros científicos.

La presencia de inhibidores de la coagulación, en cantidades más o menos elevadas ha sido descrita en gran variedad de condiciones patológicas; se la conoce con el nombre de *Síndrome de Anticoagulantes Circulantes Endógenos* que han sido encontrados en casos de tuberculosis, glomerulonefritis, lupus eritematoso diseminado, periarteritis etc. En ocasiones, es factible, por medio de técnicas de laboratorio apropiadas determinar el tipo de actividad inhibitoria, ya antitrombínica, ya antitromboplastínica, ejercida por estos anticoagulantes endógenos. Su presencia en algunas fases de los procesos tromboembólicos es capaz en ocasiones de determinar cambios de la coagulabilidad sanguínea en el sentido de hipocoagulabilidad como lo han demostrado Soulier y colaboradores (30) mediante la prueba de la tolerancia a la heparina in vitro, en casos de Infarto del Miocardio.

Mecanismos de Fibrinolisis: El proceso de la fibrinolisis, o mecanismo de destrucción de los coágulos ya formados, ha sido estudiado activamente en los últimos años. Se sabe que en el plasma circulante existe una proenzima, la Profibrinolisisina, incapaz de atacar a las proteínas sanguíneas, a menos que por circunstancias especiales se active y se transforme en Fibrinolisisina. La Profibrinolisisina se aísla de la fracción plasmática III-2 de Cohn; es

soluble en el agua y se precipita con sulfato de amonio a una saturación del 33%. In vitro, la profibrinolisina se activa por medio de la estafiloquinasa y la estreptoquinasa obtenidas de filtrados bacterianos y por la fibrinolisoquinasa derivada de extractos tisulares.

La actividad de estas quinasas es controlada en el organismo por inhibidores específicos (antiestreptoquinasa, antiestafiloquinasa y antifibrinolisoquinasa).

In vivo, la activación de la profibrinolisina puede efectuarse mediante quinasas producidas por actividad bacteriana, derivadas de los tejidos o liberadas en el curso de una reacción de alarma. Activada en esa forma, la fibrinolisina puede en teoría, actuar sobre los coágulos de fibrina produciendo su lisis; existe sin embargo una enzima antagónica, la antifibrinolisina, que se combina con ella según proporciones cuantitativas bien definidas, y le hace perder su actividad.

La activación de la fibrinolisina y el equilibrio existente entre fibrinolisina y antifibrinolisina, están bajo la acción de dos principios esplénicos de acción opuesta, controlados a su vez por la corteza suprarrenal y en últimas por la hipófisis. El equilibrio, pues, del sistema fibrinolítico está muy bien controlado y para que se produzcan cantidades importantes de fibrinolisina, se necesita la destrucción de gran cantidad de tejidos (quemaduras extensas) o la presencia de estímulos suficientemente intensos (traumatismos graves, shock, hemorragia, procedimientos quirúrgicos extensos, etc).

La profibrinolisina se conoce también con el nombre de Plasminógeno y la Fibrinolisina con el de Plasmin.

En la actualidad, el estudio de los mecanismos fibrinolíticos amplía las perspectivas que se ofrecen a la investigación médica empeñada en encontrar la sustancia capaz de destruir los coágulos de fibrina formados in vivo, sin alterar la estructura de las proteínas normales del plasma. Una sustancia de tal naturaleza encontraría amplio campo de acción en los procesos tromboembólicos en general. Se ha sugerido el empleo de estreptoquinasa y estreptodornasa, por vía parenteral, en el tratamiento de las flebitis; estas quinasas actuarían activando las pequeñas canti-

dades de plasminógeno que normalmente se encuentran en el organismo, y el plasmin obtenido ejercería su acción sobre los trombos formados dentro de las venas. En la práctica se ha visto que estos métodos no aumentan en forma importante la actividad fibrinolítica del organismo y por tanto su utilidad es mínima. Recientemente, Clifton y colaboradores, trabajando en el Sloan Kettering Institute de Nueva York, han estudiado la posibilidad de obtener plasminógeno, a partir de la fracción III-2 del plasma obtenida por el método de Cohn, activarlo mediante estreptoquinasa y estreptodornasa, e inyectarlo en esa forma activa al organismo. Sus experimentos son de gran interés, pues demuestran, en perros y conejos, la posibilidad de lisar coágulos, producidos artificialmente en esos animales horas o días antes de las inyecciones de plasminógeno activado. Los estudios progresan en ese sentido y es de esperar que con el tiempo se pueda suspender el uso de las sustancias anticoagulantes en los casos de tromboembolismo y más bien utilizar las enzimas fibrinolíticas purificadas.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.—JORPES, J. E. "One Hundred Years of Research on Blood Coagulation leading to the present day Anticoagulant Therapy in Thrombosis". *Thrombose und Embolie*. Basel, 1954.
- 2.—ROBB-SMITH, A. H. T. "Changing Views on the relationship of Thrombosis and Blood Coagulation". *British Med. Bull.* 2:70, 1955.
- 3.—SEEGERS, W. H., et al. "Some Properties of Purified Prothrombin and its Activation with Sodium Citrate". *Blood* 5:421, 1950.
- 4.—OWREN, P. A. "The Coagulation of Blood. Investigations on a new Clotting Factor". *Acta Med. Scandinav. suppl.* 194, 1947.
- 5.—QUICK, A. J. "Components of the Prothrombin Complex". *Am. J. Physiol.* 161:63, 1947.
- 6.—WARE, A. G., SEEGERS, W. H. "A Factor in Plasma which accelerates the Activation of Prothrombin". *J. Biol. Chem.* 169:231, 1947.
- 7.—DE NICOLA, P. "La Diagnosi dei Difetti di Coagulazione". Pavia, 1954.
- 8.—OWREN, P. A., BJERKELUND, C. "A New previously unknown Clotting Factor". *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 1:162, 1949.
- 9.—HURN, M., et al. *Am. J. Clin. Path.*, 17:712, 1947.

- a Factor in Blood concerned with the Conversion of Prothrombin to Thrombin". *Blood*, 6:838, 1951.
- 11.—ALEXANDER, B., et al. "A Prothrombin Conversion Accelerator in Serum". *Science*, 109:545, 1949.
 - 12.—QUICK, A. J. "The Physiology and Pathology of Hemostasis". Lea and Febiger, Philadelphia, 1951.
 - 13.—DE TAKATZ, G. "Heparin Tolerance, a Test for Clotting Mechanism". *Surg., Gynec., Obst.*, 77:31, 1943.
 - 10.—MANN, F. D., et al. "The Effect of Dicumarol on Co-Thromboplastin,
 - 14.—WAUGH, T. R., RUDDICK, D. W. "A Test for Increased Coagulability of the Blood". *Canad. M. A. J.*, 50:547, 1944.
 - 15.—SOULIER, J. P. "Le Test de Tolerance a l'Heparine "in vitro". *Rev. Hemat.* 5:148, 1950. *Sem. Hop. (Paris)* 27:775, 1951.
 - 16.—WRIGHT, I. S., McDEVITT, E., DE FRANCISCO, A. **Observaciones no publicadas**, 1954-55.
 - 17.—PAVLQVSKY, A. *Blood*, 2:185, 1947.
 - 18.—AGGELER, P. M., et al. "Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency: A New Disease resembling Hemophilia". *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 79:692, 1952.
 - 19.—BIGGS, R., et al. "Christmas Disease; a condition previously mistaken for Hemophilia". *Brit. M. J.*, 2:1378, 1952.
 - 20.—ROSENTHAL, R. L., et al. "New Hemophilia-like Disease caused by Deficiency of a Third Plasma Thromboplastin Factor". *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 82:171, 1953.
 - 21.—WARE, A. G., SEEGER, W. H., et al. "Platelet Extracts, Fibrin formation and interaction of Purified Prothrombin and Thromboplastin" *Am. J. Physiol.* 154: 140, 1948.
 - 22.—BIGGS, R., DOUGLAS, A. S. "The Thromboplastin Generation Test" *J. Clin. Path.*, 6:23, 1953.
 - 23.—STEFANINI, M. "Mechanism of Blood Coagulation in Normal and Pathologic Conditions". *Am. J. Med.*, 14:64, 1953.
 - 24.—STEFANINI, M., DAMESHEK, W. "The Hemorrhagic Disorders". Grune and Stratton, New York, 1955.
 - 25.—HAMLIN, K., FISCHER, F. "The Synthesis of 5-hidroxytryptamine" I. *Am. Chem. Soc.*, 73: 5007, 1951.

- 26.—FONIO, A. "Ueber die Wirkung des Hyalomers der Thrombocyten auf den Retractionsvorgang". Acta Hemat. 8:363, 1952.
- 27.—ACKROYD, J. F. "Role of Platelets in Coagulation, Thrombosis and Haemostasis, with some Observations on Platelet Dysfunction, including Thrombasthenia". Brit. Med. Bull. 11:21, 1955.
- 28.—WRIGHT, I. S. "The Pathogenesis and Treatment of Thrombosis". George E. Brown Memorial Lecture. Circulation, 5:161, 1952.
- 29.—TOCANTINS, L. M., et al. "The Clott Accelerating Effect of dilution of blood and plasma. Relation to the Mechanism of Coagulation of normal and hemophilic blood". Blood, 6:720, 1951.
- 30.—BEAUMONT, J. L., et al. "Studies on Spontaneous Variations in Blood Coagulability immediately following Myocardial Infarction". Am. Heart J., 45: 756, 1953.
- 31.—ASTRUP, T. "Fibrinolysis and Thrombolysis". Trombose und Embolie, Basel, 1954.
- 32.—MULLERTZ, S. "Components interacting in the Formation of Plasminogen Activator in Human Blood". Trombose und Embolie, Basel, 1954.

Anuncio:

El Próximo Artículo de la Sección

ACTUALIZACIONES, SERA:

DEFECTOS DE COAGULACION Y SU DIAGNOSTICO

Por el Doctor Enrique Urdaneta