

870122  
38  
2ej

# Universidad Autónoma de Guadalajara

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE ODONTOLOGIA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

"LO QUE TODO ODONTOLOGO DEBE SABER ACERCA  
DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACION SANGUINEA".

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A  
MILO GARCIA TEMPONE

Asesor: Dra. Josefina Terríquez Casillas  
GUADALAJARA, JAL. 1986



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I "LA HEMOSTASIA"	2
A) Factores Extravasculares	2
B) Componente vascular de la hemostasia.	4
C) Factores Intravasculares	8
1) Plaquetas y Coagulación	8
CAPITULO II "LA COAGULACION SANGUINEA"	19
A) Mecanismo Intrínseco	21
B) Mecanismo Extrínseco	27
CAPITULO III "ANTICOAGULANTES E INHIBIDORES DE LA COAGULACION"	29
A) Inhibidores Naturales	29
1) Antitrombina I	30
2) Antitrombina II ó Cofactor de la heparina	30
3) Antitrombina III, Albúmina X ó Antitrombina Progresiva	31
B) Anticoagulantes de acción in vivo de tipo medicamentoso	31
1) La Heparina	31
2) Cumarínicos y Análogos	34
C) Anticoagulantes de Actuación in vitro	36
1) El frio	36
2) Uso de frascos de paredes no humedecibles	37
3) Desfibrinación	38
4) Oxalato Potásico y el Oxalato Sódico 0,1 M.	38
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAFIA	40

## INTRODUCCION

El propósito del presente trabajo es informar al - - odontólogo general en la forma más simple posible el complejo mecanismo tanto de la hemostasia como de la coagulación - - sanguínea. Ambas se pueden estudiar por separado pero ante - - condiciones normales ambas están sumamente relacionadas y de pendientes entre sí.

Desde que era estudiante de odontología tuve un gran interés por la fisiología ya que la considero fundamental en la comprensión de todos los procesos biológicos que tienen - - lugar en el cuerpo humano. Considero que no podemos hacer -- una buena odontología si solo nos basamos en el diente como - - una entidad separada y no la relacionamos con las diferentes estructuras del cuerpo humano. Por ejemplo, para realizar -- una simple extracción de un órgano dental, tenemos que tener en cuenta no solo los procedimientos técnicos para ello, sino también todos aquellos fenómenos hemostáticos que inter - - vienen en él para la formación del coágulo.

## CAPITULO I

## LA HEMOSTASIA

La hemostasia es aquel proceso natural en la cual la sangre es detenida. Según Guyton el término hemostasia significa <sup>(1)</sup> prevención de la pérdida de sangre. El mantenimiento de la sangre dentro del sistema circulatorio es asegurado por la integridad vascular (hemostasia estática) y por la <sup>(2)</sup> obstrucción de las heridas vasculares (hemostasia correctriz). Generalmente, cuando se habla de hemostasia nos referimos a esta última, y se considera formada por el conjunto de mecanismos merced a los cuales se consigue detener y cohibir los procesos hemorrágicos, pudiéndose incluir la regeneración de <sup>(3)</sup> los vasos afectados.

Los mecanismos que participan en la hemostasia pueden considerarse relacionados con factores extravasculares, vasculares e intravasculares, todos los cuales guardan relaciones <sup>(4)</sup> mutuas.

## A) Factores extravasculares.

La intensidad de la hemorragia que sigue a la lesión vascular depende de la gravedad de la lesión y del calibre del vaso, y también de la presión intravascular y de la pre-

sión contraria que se produce en los tejidos extravasculares adyacentes al acumularse sangre extravasada. La hemorragia hacia un tejido consistente o un órgano " maciso " aumenta rápidamente la presión extravascular, lo cual disminuye el flujo de sangre por el vaso lesionado y permite funcionar con más eficacia a los demás mecanismos de la hemostasia. (5)

El grado de taponamiento depende de la distensibilidad, maciez y elasticidad de los tejidos adyacentes. Por ejemplo en los huesos la hemorragia hacia la matriz es prácticamente imposible; en cambio, la lesión de un vaso del mismo calibre en el tejido muscular resultaría en hemorragia más copiosa, pero bastante menor de la que ocurriría en zonas de estructura laxa, por ejemplo, tejidos subcutáneos de región suborbitaria, cuello o axila. La lesión de un vaso del mismo calibre en la mucosa de órganos huecos, en los aparatos digestivos, respiratorio o genitourinario, puede poner en peligro la vida, pues hay poco tejido de sostén y la sangre escapa libremente. (6)

La mayor parte de los tejidos, si no todos ellos, poseen sustancias que facilitan la coagulación y se llaman genéricamente tromboplastina tisular. Es probable que la lesión de la pared vascular y la extravación de sangre a tejidos adyacentes produzcan liberación de esta sustancia trom- (7)

boplástica que puede participar en la hemostasia al apresurar (10) la conglomeración de plaquetas en el sitio lesionado. Considerando que hay gran variación en la actividad tromboplástica en distintos tejidos, la cantidad tromboplástica en distintos tejidos, la cantidad relativa de tromboplastina liberada puede explicar, en parte, las diferencias de tendencia hemorrágica en distintas áreas del organismo. (11)

#### B) Componente vascular de la hemostasia.

La actuación de los vasos en el proceso de la hemostasia se debe especialmente a dos factores: contracción de los vasos y enlentecimiento de la circulación. (12) Los factores vasculares que participan en la hemostasia son estos: calibre, elasticidad, fuerza o resistencia, tono y contractilidad de los vasos. (13) Por virtud de las paredes gruesas que poseen tejido muscular y elástico, y debido a su situación más profunda, las arterias soportan más stress y traumatismo que arteriolas, capilares, venulas o venas. (14) Sin embargo, cuando experimentan rotura o perforación la pérdida de sangre es mayor, porque es más alta la presión intravascular. (15) En estas circunstancias, los mecanismos hemostáticos deben actuar rápidamente para impedir una catástrofe. (16) El vaso se retrae longitudinal y circularmente, experimenta espasmo segmentario que disminuye el flujo sanguíneo, y el orificio se cierra en cierr

ta medida al sobresalir por él la túnica íntima. Aunque estas reacciones son pasajeras, pueden retardar lo suficiente el flujo sanguíneo para permitir que la coagulación comience y termine, lo cual obtura el orificio. Así, pues, es patente que en este sitio del árbol circulatorio, la pérdida de elasticidad arterial, sea cual sea la causa puede perjudicar gravemente la hemostasia. Asimismo, es manifiesto que la hipertensión significa esfuerzo adicional en los mecanismos de hemostasia cuando ocurre hemorragia arterial.

Lo que se refiere a las venas es por completo distinto. También reaccionan a los traumatismos con espasmo y retracción. Sin embargo, como la presión venosa es baja, el taponamiento por la tensión en tejidos extravasculares es más efectivo para detener el flujo de sangre, siempre que el vaso abierto está rodeado de tejido suficiente. No obstante, en algunas entidades patológicas de la índole de obstrucción portal, insuficiencia cardíaca congestiva, o varices venosas, la presión venosa puede ser muy alta, lo cual origina hemorragia abundante. Asimismo, las venas se traumatizan más fácilmente que las arterias por su situación más superficial y por la delgadez relativa de la pared.

En el nivel microscópico del árbol vascular hay pro-



porcionalmente menos tejido muscular y elástico en las paredes vasculares que en los vasos de grueso calibre, los cuales disminuyen progresivamente de arteriolas a vénulas y capilares. En consecuencia, en estos vasos de pequeño calibre, y sobre todo en los capilares la resistencia o fuerza vascular depende en gran parte de la estructura endotelial y la membrana basal, y del sosten de los tejidos adyacentes. La resistencia de estos vasos se trastorna mucho en la carencia de vitamina C, las reacciones alérgicas, inmunitarias, inflamatorias y medicamentosas, las enfermedades infecciosas y la trombocitopenia. No se ha dilucidado el papel de las plaquetas para conservar la resistencia o fuerza de la pared capilar, tampoco se ha explicado el mecanismo por virtud del cual los corticosteroides pueden disminuir la fragilidad capilar que se observa en la trombocitopenia, sin aumentar el número de plaquetas. En la clínica, la fragilidad capilar se estima sometiendo los capilares a mayor esfuerzo físico valiéndose de un torniquete (lo que aumenta la presión intracapilar a una cifra dada durante un tiempo dado), y observando el número de petequias, o al aplicar presión negativa durante un minuto y estimar la presión relativa que comienza a producir petequias.

La presión del tejido extravascular es más efectiva para cohibir la hemorragia de estos vasos de pequeño calibre,

a causa de la presión intravascular relativamente baja. En la unión arteriocapilar la presión es de 30 mm de mercurio, aproximadamente, y en la unión de vénulas y capilares de 10 mm de mercurio. Cuando una arteriola se distribuye en un plexo de capilares la obstrucción del flujo en un capilar o varios, al aumentar la presión tisular origina presión retrógrada igual a la de la arteriola. Si todos los capilares de las arteriolas experimentan obstrucción, la presión intracapilar se eleva hasta que vence la obstrucción o se iguala a la del riego arterial. Así, pues, la hemorragia capilar puede ser extensa a pesar de la presión tisular alta, a menos que se repare la solución de continuidad del vaso.

La reacción de arteriolas, vénulas y capilares a los traumatismos es muy importante en el mecanismo de la hemostasia, pues la mayor parte de los traumatismos como las cortaduras, magulladuras, abrasiones, heridas punzantes, y otros más, afectan esta región del árbol vascular. MacFarlane, Tocantins y otros autores han destacado que en estado normal la punción de un capilar va seguida de desaparición rápida del vaso y de supresión de la hemorragia. Como ello ocurre incluso cuando hay presión intracapilar aumentada, es poco probable que dependa de colapso pasivo del vaso puncionado. El traumatismo-

podría causar constricción de las metaarteriolas o del "esfinter precapilar", lo cual disminuiría el flujo de sangre hacia los capilares y "colaría" el plasma, de manera que a los capilares pasaría líquido sin eritrocitos, por lo cual se tornarían invisibles. Haya o no haya constricción verdadera de los capilares, u ocurra solamente constricción de las metaarteriolas y las vénulas como reacción a las lesiones, es difícil explicar algunos datos. (33)

### C) Factores intravasculares.

#### 1) Plaquetas y coagulación.

La importancia de plaquetas y coagulación en el mecanismo hemostático se demuestra ampliamente por las manifestaciones hemorrágicas que se observan en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación sanguínea debido a deficiencia de uno o más de los factores plasmáticos de la coagulación. (34) Hasta hace unos 15 años, se distinguía muy poco entre el papel de las plaquetas y la coagulación de la sangre en la hemostasia. Desde entonces, han aumentado mucho los conocimientos de las reacciones de plaquetas y coagulación, que están coordinadas en el proceso hemostático. (35)

Las plaquetas o trombocitos son los elementos más decisivos para la hemostasia y coagulación, pues intervienen -

más que ningún otro elemento en la cohibición de las hemorragias. Se ha dicho de ellas que son las unidades fisiológicas más activas que se conocen en la menor superficie. A título puramente informativo nos limitamos a enumerar desde un principio sus funciones a este respecto: a) Se acumulan sobre la zona endotelial rasgada procurando, con su antiguamente llamada metamorfosis viscosa por Ebert y Schimmelbush (1888), ocluir la, b) liberan de su soma serotonina y catecolaminas, sustancias favorecedoras de la constricción arterial prolongada; c) producen o liberan diversos fermentos o factores favorecidos de la coagulación, activadores del tromboplastinogeno, de la conversión de la protrombina en trombina y del fibrinógeno en fibrina; d) procuran la retracción del coagulo, etc. (36) (37)

Las plaquetas se producen en la médula ósea a partir de los megacariocitos, y, por lo normal, se encuentran en la sangre periférica en una concentración entre 150,000 y 350,000 por milímetro cúbico. En circunstancias patológicas pueden aumentar hasta 500,000 mm y más, constituyendo esta trombocitosis un hallazgo frecuente en la policitemia, fiebre reumática, leucemia crónica mieloide, enfermedad de Hodgkin y después de las hemorragias e intervenciones quirúrgicas. Las cifras bajas las hallamos en el transcurso de muchas infecciones agudas. Se sabe relativamente poco sobre la regulación de la -- (38) (39)

producción plaquetaria. Las pruebas indican que hay uno o varios factores (tromboyetina) en el plasma que aumentan el número de megariocitos formados desde las células precursoras, aceleran su maduración y aumentan la liberación y producción de plaquetas. (40)

Bajo condiciones normales las plaquetas conservan una forma discoide en la sangre. Dos tercios circulan en forma general, y el resto se acumulan en bazo. Por diversas técnicas de rastreo con radioisótopos, se ha calculado que la vida media de las plaquetas en el ser humano es de 9 a 11 días. (41)

La microscopia electrónica revela que la membrana -- plaquetaria posee una capa superficial que se adquiere durante la formación de las plaquetas a partir de los megacariocitos. (42)

Esta capa superficial, constituida por mucopolisacáridos ácidos sulfatados, parece continuarse con la capa externa plaquetaria, y, probablemente, tiene gran importancia en las reacciones de adherencia y cohesión de las plaquetas y en la absorción selectiva de los factores de coagulación en la superficie plaquetaria. (43)

El área superficial aumenta de manera importante invaginaciones intracanaliculares de la -- membrana. Estos microcanalículos, además de aumentar el área superficial, dan a la plaqueta un carácter esponjoso, de modo que, en efecto, la plaqueta lleva con ella cierto plasma con

su contenido de factores de la coagulación hasta los sitios -  
 (44)  
 de adherencia y cohesión plaquetarias. Un componente lipoproteico de la membrana, conocido frecuentemente como factor plaquetario 3, fomenta la coagulación. Se han descrito estructuras microtubulares dentro de la plaqueta. Se ha dicho que estos microtúbulos son en realidad rígidos y están bajo tensión en la plaqueta intacta, y es probable que constituyan una especie de sistema citoesquelético encargado de conservar la forma discoidea de la plaqueta en la circulación. También se ha dicho que estos microtúbulos están compuestos por microfibrillas constituidas por la proteína contráctil trombostenina, existente en la plaqueta. Ya sea que la trombostenina --  
 (45)  
 constituya o no parte de la estructura microtubular, se cree que es la encargada de la retracción del coágulo y de la formación de pseudópodos plaquetarios. Las plaquetas contienen, además, mitocondrias, partículas de glucógeno y muchos gránulos. En común con otras células, las plaquetas requieren un abastecimiento constante de ATP para sus actividades metabólicas. La fuente principal de energía es glucosa, que la plaqueta metaboliza tanto en forma acrobica como en forma anaerobia.  
 (46)  
 (47)

La vida corta de las plaquetas puede relacionarse con el envejecimiento de las mitocondrias, lo que disminuye el ATP proporcionado por las enzimas del ciclo de Krebs.  
 (48)

Se han atribuido a las plaquetas diversas actividades relacionadas con hemostasia y coagulación. Estas actividades se pueden clasificar en dos grupos principales: 1) las que -- son constituyentes intrínsecas de las plaquetas y no se en --  
(49)  
cuentran en el plasma. En el primer grupo están: a) factor plaquetario 2, proteína que acelera la coagulación del fibrinógeno por la trombina, b) factor plaquetario 3, lipoproteína presente en la membrana plaquetaria y en las membranas de los gránulos, que acelera la coagulación del fibrinógeno por la trombina; c) factor plaquetario 4, proteína con actividad antiheparínica; d) factor plaquetario 6, proteína con actividad antifibrinolítica, y e) una proteína contráctil, trombostenina, que probablemente interviene en la retracción del coágulo. En el segundo grupo se pueden describir todos los procoagulantes del plasma. Algunos de estos factores de la coagulación -- como fibrinógeno y factores V, XI y XIII, son absorbidos en --  
(50)  
la superficie de las plaquetas o están dentro de la misma.

Plaquetas y megacariocitos no sintetizan serotonina, pero las plaquetas la concentran por mecanismos activos de -- transporte. Adrenalina y noradrenalina son también captadas -- por las plaquetas por mecanismos activos de transporte, que -- no son los mismos que los de la serotonina, y no se concentran en la misma extensión que esta substancia. Cuando un vaso de--  
(51)

de pequeño calibre, arteriola o vénula, experimentan sección o desgarró, en término de segundos ocurre contracción, que no basta para suspender el flujo de sangre; si no hay plaquetas, (52) la vasoconstricción no persiste. Casi inmediatamente, las plaquetas comienzan a adherirse a la pared vascular lesionada y entre si. Ello forma un conglomerado laxo de plaquetas dentro del vaso y fuera del mismo, el llamado trombo blanco. (53)

Esta conglomeración de plaquetas puede bastar para cohibir la hemorragia en un vaso de pequeño calibre con presión intravascular baja. Sin embargo, en el lado arterial de la circulación, partes del tapón plaquetario puede ser arrastradas por la corriente sanguínea, pero son substituidas rápidamente. (54)

En estos vasos sigue escurriendo sangre por el tapón laxo de plaquetas hasta que adquiere mayor solidez por virtud de cambios que ocurren en su interior (metamorfosis viscosa de las plaquetas, depósito de fibrina por los fenómenos de coagulación, y retracción del coagulo. (55)

Las pruebas con que contamos en la actualidad indican que las plaquetas no se adhieren a las células endoteliales lesionadas, sino al tejido conectivo expuesto por la lesión. Es el componente de colágena del tejido conectivo que interviene primordialmente en la reacción. El mecanismo de esta reacción entre la colágena y las plaquetas no se conoce,



pero da por resultado alteraciones bioquímicas y morfológicas importantes en la plaqueta. La agregación de plaquetas que sigue a la reacción inicial entre estas y el tejido conectivo o la colágena parece ser mediada por liberación de ADP desde las plaquetas, quizá reforzada por liberación de ADP desde otras células lesionadas de la zona. Se conoce poco el mecanismo en virtud del cual el ADP produce agregación plaqueta-  
(56)

ria . El ADP produce también liberación subsecuente de ADP -- desde las plaquetas de agregación reciente, lo que explica en parte la agregación continuada de plaquetas en el sitio de le sión vascular. Serotonina y adrenalina liberadas también de -  
(57)

sempeñan quizá un papel en la agregación plaquetaria y en la liberación de ADP. La trombina en indicios produce también -  
(58)

agregación plaquetaria por liberación de ADP a partir de la - plaqueta. Además, produce desgranulación plaquetaria, con liberación del contenido intracelular y aumento de la disponibi-  
(59)

lidad del factor plaquetario 3, acelerando así todavía más la formación de trombina. El otro efecto de la trombina, desde- luego, es conversión del fibrinógeno en fibrina, y es la for-  
(60)

mación de fibrina la que convierte los agregados plaquetarios relativamente frágiles en los tapones hemostáticos más esta- bles. Otros factores dentro de las plaquetas o en la superfi- cie de las mismas facilitan la formación de fibrina dentro --

del conglomerado plaquetario. El factor plaquetario 2 apresura la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina. (61)

La proteína coagulable en las plaquetas, y el fibrinógeno - en la superficie, aseguran la presencia de fibrinógeno para ser convertido a fibrina dentro del tapón hemostático. (62)

La presencia de los factores plasmáticos de la coagulación dentro de las plaquetas o en la superficie de las mismas sean componentes intrínsecos de las plaquetas o no lo sean facilita la coagulación al proporcionar los factores necesarios para los mecanismos intrínseco y extrínseco. (63)

La trombostenina, proteína actomicínica de las plaquetas que se contrae en presencia de cationes divalentes ( $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ) y ATP, es, indudablemente, la causa de la retracción del coágulo de fibrina, reforzando así el tapón hemostático. (64)

La actividad antiheparínica neutraliza cualquier sustancia semejante a la heparina que puede ser liberada por la pared vascular lesionada ( y ello favorece la coagulación ), y cabe que la actividad antifibrinolítica de las plaquetas impide la disolución prematura del tapón hemostático por el mecanismo normal de lisis del coágulo. (65)

La vasoconstricción causada por la lesión vascular es de breve duración, pero por virtud de la conglomeración de plaquetas la vasoconstricción se refuerza y prolonga. No se ha dilucidado si ello depende de -

liberación de serotonina o de otro factor desde las plaquetas, o de formación de un vasoconstrictor desconocido durante la coagulación. (66).

## FACTORES PLASMATICOS DE LA COAGULACION

## Nomenclatura Internacional

Nombres empleados frecuentemente en la literatura.

FACTOR I	- Fibrinógeno
FACTOR II	- Protrombina
FACTOR III	- Tromboplastina, Teombocinasa, Protrombinasa.
FACTOR IV	- Calcio
FACTOR V	- Factor lábil, proacelerina, - globulina aceleradora plasmática (AC-6), acelerador plasmático de la conversión de -- protrombina, cofactor plasmático de tromboplastina.
FACTOR VII	- Acelerador sérico de la conversión de protrombina (SPCA), proconvertina, factor estable, cotromboplastina, autopro <b>tr</b> ombina I.
FACTOR VIII	- Factor Antihemofílico (AHF) Factor Antihemofílico A (AHFA) Globulina Antihemofílica (AHG) Cofactor plaquetario I, trombo <b>pl</b> astinógeno.

- FACTOR IX - Componente tromboplastínico del plasma (PTC), Factor - Christmas, Factor Antihemofílico B (AHFB), Cofactor - plaquetario II, autoprotromo bina II .
- FACTOR X - Factor Stuart,\* Factor Proower\*, Factor de Stuart - Proower.
- FACTOR XI - Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA), Factor Antihemofílico C (AHFC).
- FACTOR XII - Factor Hageman, Factor Antiohemofílico D (AHFD), Factor-vidrio, Factor de Contacto.
- FACTOR XIII - Factor estabilizador de fiobrina fibrinasa.

## CAPITULO II

## LA COAGULACION SANGUINEA

La coagulación sanguínea es un mecanismo que protege al organismo e interviene en la homeostasis impidiendo la pérdida de sangre, pues ocluye los vasos abiertos y evita así que el organismo se desangre. Esta detención de las hemorragias ocurre por la intervención de factores vasculares y sanguíneos (plaquetas, coagulación). Cuando la sangre coagula mal, ya sea por una herida accidental o un traumatismo, y aún la extracción de un diente, puede sangrar durante horas o días, y llegar a comprometer la existencia. Si bien la coagulación normal protege al organismo, en algunos casos pueden producirse coagulaciones patológicas dentro de los vasos (trombos) y ocluirlos, con la consiguiente falta de irrigación y muerte de los tejidos, o bien el coagulo puede emigrar a distancia y tapan los vasos (embolias), provocando accidentes peligrosos e incluso mortales.

Casi todos los investigadores en el campo de la coagulación sanguínea están de acuerdo en que esta ocurre en tres etapas principales:

En primer lugar, se forma una sustancia denominada-

activador de protrombina en respuesta a la rotura del vaso o  
(71)  
la lesión de la propia sangre.

En segundo lugar, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina.

En tercer lugar, la trombina actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina, que incluyen -  
(72)  
globulos rojos y plasma, para formar su propio coagulo.

La coagulación sanguínea es un fenómeno complejo, y aunque muchos aspectos del mismo se conocen poco adelantados -  
(73)  
recientes han dilucidado las nociones. En la actualidad, - - diez factores plasmáticos, que la mayoría de los autores con sideran diferentes de las proteínas plasmáticas, se han iden tificado como procoagulantes que presentan acción recíproca y reaccionan con calcio y plaquetas en el fenómeno de la coa gulación. Un Comité Internacional sobre Nomenclatura trató de ordenar el caos, y ha propuesto emplear números romanos - para identificar los factores plasmáticos de la coagulación - (algunos factores plaquetarios se han designado con números -  
(75)  
arábigos, lo cual puede crear confusión.

Para su enfoque clínico práctico conviene considerar que la coagulación se efectúa por dos mecanismos. El primero, llamado intrínseco, denota la coagulación de la sangre ente-

ra o plasma como ocurre sin añadir extractos tisulares (tromboplastina tisular) que apresuran la coagulación; el segundo, llamado extrínseco, denota los fenómenos de coagulación que ocurren en presencia de estos extractos tisulares. Los mecanismos intrínseco y extrínseco de la coagulación difieren -- principalmente en la primera etapa más compleja.

#### A) Mecanismo Intrínseco.

En la coagulación espontánea (intrínseca) estudiada in vitro, los factores plasmáticos XII, XI, X, IX, VIII y V reaccionan entre sí y con las plaquetas, en presencia de calcio ionizado, y producen el activador de protrombina. La deficiencia de cualquiera de estos factores retarda la formación del activador, disminuye la cantidad formada, o ambas cosas, lo cual retarda o disminuye la conversión de protrombina a trombina y, en consecuencia, la conversión del fibrinógeno a fibrina y la formación del coágulo. No se ha dilucidado el papel de cada factor de la coagulación en esta reacción compleja, pero se han acopiado datos por estudio de sangre y plasma de pacientes de deficiencias congénitas de un factor, y valiéndose de preparados parcialmente purificados de factores de la coagulación obtenidos del suero y del plasma. Desde hace años se conoce que la sangre o el plasma



Fig.2

## FORMACION DEL COAGULO

	Mecanismo Extrínseco	Mecanismo Intrínseco
ETAPA I	F. Hístico	F. XII
		F. XI
	F. VII	Ca
		F. IX
		F.P.3
	Ca	F. VIII
	F.V, F.X.	
	Protrombina	
ETAPA II	Protrombinasa	
	Trombina	
ETAPA III	Fibrinógeno	Fibrina

expuestos a superficies extrañas, de la índole del vidrio, -  
 coagulan más rápidamente que cuando se exponen a superficies  
 no susceptibles de humedecerse de la índole de vidrio reves-  
 tido de silicio o plásticos. (80)

En la actualidad, es patente que este efecto apresu-  
 rador de la superficie es mediado por completo, o al menos -  
 en gran parte, por activación del factor XII, el factor Hage  
 man. No se necesita calcio para esta reacción. (81)

Aunque el factor XII es necesario para que la coagu-  
 lación transcurra normalmente in vitro, es discutible su pa-  
 pel en la hemostasia, pues los sujetos que presentan defi --  
 ciencia notable de este factor y tiempo prolongado de coagu-  
 lación no sangran excesivamente cuando se operan. El factor  
 XII desempeña cierto papel en la hemostasia, ya que es acti-  
 vado por la colágena. El factor XII activado (XIIa) entra en  
 interacción con el factor XI (PTA) en una reacción que no de-  
 pende del calcio, para formar un producto de activación o de  
 contacto, posiblemente factor XI activado (XIa). En el con-  
 cepto ampliamente sostenido de "cascada" o caída de agua" de  
 la coagulación, se trata de la primera de una serie de reac-  
 ciones en las cuales los factores proteínicos de la coagula-  
 ción entran en interacción por etapas, un factor actuando co

(84)  
 mo enzima y el otro como sustrato. Activado así, el factor XII actúa como enzima para activar el factor XI que existe en su forma inactiva en plasma. El factor XI activado, a su vez activa al factor IX. Se necesita calcio ionizado para que ocurra esta reacción, lo mismo que para todas las acciones siguientes existen en las membranas plaquetarias pueden substituirse en los estudios in vitro por la lipoproteína -- plaquetaria. Se ha señalado que el factor VIII activado activa al factor X. Ocurre a continuación una reacción entre el factor activado X y el factor V, en la cual participan calcio y fosfolípidos (lipoproteína derivada de las plaquetas) -- y se forma el activador de protrombina o protrombinasa. Es ta enzima, a su vez, divide la molécula de protrombina, cuya porción activa, trombina, es una enzima proteolítica para la que el fibrinógeno es un sustrato.

Al coagular la sangre in vitro hay un periodo de latencia durante el cual la sangre permanece líquida y no ocurre conversión de protrombina a trombina. Cuando se ha formado pequeña cantidad de activador de protrombina, comienza a aparecer trombina con lentitud y se inicia la coagulación visible. Si la conversión de protrombina a trombina se vigila, se advierte que ocurre con lentitud en etapa inicial y después alcanza gran rapidez. Ello se ha llamado carácter autoca

(90)

talítico de la formación de trombina. Considerando que la efi  
cacia hemostática de la coagulación depende más de la veloci-  
dad de la evolución de protrombina que del producto final, se  
ha enfocado la atención en la reacción autocatalítica y se -

(91)

han postulado varios mecanismos para explicarla. En esta eta-  
pa inicial sólo se forman pequeñas cantidades de protrombina-  
sa, que convertirán lentamente la protrombina a trombina; al  
continuar la reacción se forma cada vez mayor cantidad del ac  
tivador de protrombina. La acumulación del activador aumenta-  
rá patentemente la velocidad de la formación de trombina a --

(92)

partir de protrombina. Como la aparición de actividad de pro  
trombinasa depende de una cadena de reacciones, que se catali  
zan mutuamente, la velocidad de cada reacción aumentará al in  
crementar el producto de la reacción precedente. Claro está -  
que ello aumentaría la rapidez de la producción de protrombi-  
(93)

nasa. Además, hay pruebas de que los productos terminales de  
algunas reacciones en la coagulación pueden apresurar las reac-  
ciones precedentes. (94)

Por ejemplo: cantidades pequeñísimas de  
trombina activan al factor V (aumentan su actividad al triple  
o al quíntuplo), y el aumento en la actividad de factor V ocu  
rre en etapa temprana de la coagulación de sangre entera, an-  
tes que haya pruebas de formación de fibrina o disminución de  
la concentración de protrombinasas, a juzgar por los procedi-

(95)

mientos actuales. La activación del factor V por protrombina u otros productos intermedios apresura la producción de protrombinasa y, a su vez, de trombina. El factor V activado en el ser humano es más lábil y la actividad desaparece con bastante rapidez.

(96)

Asimismo, se ha comprobado que la trombina causa conglomeración de plaquetas en el plasma y que produce metamorfosis viscosa y lisis plaquetaria, lo cual pone en libertad más factor plaquetario 3, el que, a su vez, produce -- evolución más rápida y mayor de actividad de protrombinasa. (97)

Datos indican que cantidades insignificantes de protrombina activan al factor VIII (AHF), y por este mecanismo apresuran la coagulación. Ello ocurre sólo en la etapa de la coagulación en que hay cantidades mínimas disponibles de trombina, -- pues la actividad mayor de la trombina destruye al factor -- (98)

VIII. La actividad del factor VII aumenta en etapa temprana de la coagulación, antes de la conversión de protrombina a -- trombina. No se ha dilucidado el mecanismo de este hecho, -- pues se acepta en general que el factor VII no participa en -- el mecanismo extrínseco de la coagulación, pero que es indispensable para la coagulación rápida de la sangre por la trombo -- (99)

plastina tisular. El aumento de la actividad del factor -- VII apresura la coagulación producida por tromboplastina tisu -- (100)

lar, y ello puede tener importancia en la hemostasia.

## B) Mecanismo Extrínseco.

Como se aprecia en la figura 2, algunos factores plasmáticos de la coagulación (XII, XI, IX y VIII) indispensables para el mecanismo intrínseco de formación de protrombinasa no son necesarios en el mecanismo extrínseco, en el cual hay - - tromboplastina tisular en exceso o en concentración óptima. Los factores V y X son indispensables en ambos mecanismos para la formación rápida de protrombinasa, y el factor VII participa sólo en el mecanismo extrínseco. La tromboplastina tisular y los factores V, VII y X presentan acción mutua en presencia de calcio ionizado y forman un potente activador de protrombina.

El componente activo de tromboplastina tisular en esta reacción es también una lipoproteína, pero difiere desde el punto de vista funcional y estructural de la lipoproteína plaquetaria. No se conoce la sucesión de acontecimientos en la formación del activador de la protrombina extrínseca pero parece que existe una reacción inicial entre lipoproteína, - calcio y factor VII con la formación de un complejo que, a su vez, activa el factor X. Como ocurre con el mecanismo extrínseco, para la formación de una protrombina potente es necesario también el activador V. No se sabe si se forma o no

un complejo entre los factores VIIa, Xa, V, calcio y lipoproteína, y se trata en este caso del activador de la protrombina (105)

na. El mecanismo extrínseco de la coagulación sanguínea es el que interviene en el tiempo de protrombina al que se recurre de manera común. Debemos insistir, en este punto, en que el tiempo de protrombina depende no solo de la concentración plasmática de protrombina, sino también de la concentración plasmática de los factores V, VII y IX y de fibrinógeno. (106)

## CAPITULO III

## ANTICOAGULANTES E INHIBIDORES DE

## LA COAGULACION

Uno de los problemas más interesantes acerca de la coagulación se refiere a cómo se conserva la fluidez de la sangre in vivo. Por más cuidadosamente que se extraiga y maneje la -- sangre, y sea cual sea el recipiente en que se almacene, si se conserva a 37°C coagulará en término de minutos a horas. La (107) sangre en segmentos vasculares cuidadosamente aislados presenta pequeños coágulos de fibrina en términos de 20 a 30 minutos, aunque la coagulación completa de la fibrina puede necesitar - (108) más de ocho horas. Este dato, sumado a la semidesintegración breve in vivo de muchos factores de la coagulación (factor - - VIII, 6 a 12 horas, factor VII, menos de 12 horas; factor IX, - 20 a 24 horas; fibrinógeno, 4 a 5 días; plaquetas, 3 a 4 días) ha hecho pensar a muchos investigadores que ocurre coagulación continuamente in vivo, pero que progresa con lentitud y hay me (109) canismos que impiden el depósito masivo de fibrinógeno.

Según su naturaleza y modo de acción, clasificamos los anticoagulantes de la forma siguiente:

## A) Inhibidores Naturales:

Son aquellos formados por el mismo organismo, y que --



pueden circular por la sangre. Pueden ser normales o patológicos. (110) Las principales sustancias naturales inhibidoras de la coagulación son:

1) Antitrombina I.

Se trata de la misma fibrina ya que al transformarse el fibrinógeno en fibrina absorbe o gasta la trombina (acción antitrombínica), pues si no fuese así absorbida su actuación sería demasiado potente y brusca. (111) Pero esta trombina es sólo fijada, no destruida, ya que después lentamente se va liberando; pero entonces sí es destruida por otras antitrombinas. -- También cuando el coágulo se lisa (fibrinolisis) se libera esta trombina, lo cual asimismo demuestra que no había sido destruida. (112)

2) Antitrombina II o cofactor de la heparina.

Normalmente, en el plasma no existe heparina o sólo en cantidades indosificables. La heparina actúa sobre la trombina, y le impide que ésta actúe sobre el fibrinógeno transformándolo en fibrina. (113) Pero si la reacción se hace en un medio desprovisto de plasma, la heparina no tiene poder; en otras palabras, para que actúe la heparina se necesita plasma. (114) La fracción de plasma que necesita es esta antitrombina II que parece ser de naturaleza globulínica; este cofactor, cuando es

tá libre, se destruye a 56°C en 5 minutos, y cuando está com  
(115)  
binado con la heparina sólo es destruido a 65°C.

3) Antitrombina III, albúmina X o antitrombina  
progresiva.

Es muy importante, pues es la que va destruyendo la-  
(116)  
trombina que se libera de la fibrina formada. Se halla tan-  
to en el plasma como en el suero y se creía en la fracción -  
albúmina, pero en cambio los trabajos de Joomis y los JyHle-  
ton la sitúan entre las alfa globulinas. Se combina con la --  
trombina, formando una substancia inerte, la metatrombina.  
(117)  
Su actividad es independiente de la heparina.

B) Anticoagulantes de Acción in vivo de tipo  
medicamentoso.

Cuando precisa disminuir la coagulabilidad de la san-  
gre, para prevenir la formación de trombosis o de embolias,-  
o evitar que estos procesos aumenten de intensidad, se proce-  
de a la medición con anticoagulantes. Los más importantes --  
(118)  
son la heparina y los oxicumarínicos.

1) La Heparina.

La heparina fue descubierta por los trabajos de Howell  
y Holt y MacLean. Es un anticoagulante tan poderoso que lmg.-

es capaz de actuar sobre 500 ml. de sangre dejándola sin coagular. (119)

La medicación usual es por vía endovenosa, o bien -- por vía subcutánea en la forma de sal cálcica, existiendo -- también heparinas retardadas para inyección intramuscular. (120)

Según Wielander, la heparina es producida por las células basófilas de los tejidos, o al menos parece ser que estas células la conservan almacenadas dentro de su granulación específica. El azul de toluidina que colorea a los leucocitos basófilos también sirve para la demostración colorimétrica de la heparina. (121)

En el comercio se expande la heparina en forma de ampollas con tapón perforable para poderse ir extrayendo las -- cantidades que hagan falta, presentándose el producto en forma de polvos a los que hay que añadir una cierta cantidad de agua destilada estéril, o bien ya en forma de solución. Cada frasco contiene indicaciones las unidades contenidas. (122)

La principal acción de la heparina es la de ser una -- antitrombina inmediata, ya que interfiere la actuación de la trombina sobre el fibrinógeno, impidiendo o dificultando en -- este caso la coagulación de la sangre o plasma. Para que actúe la heparina se precisa que existan además del fibrinógeno (123)

otras proteínas plasmáticas aún no bien identificadas (anti-trombina II o cofactor de la heparina) las cuales están normalmente presentes en gran cantidad en la sangre. (124)

Es muy posible que la heparina se deposite en las paredes vasculares y que su desaparición en este lugar sea causa de formación de coágulos vasculares. Las plaquetas poseen una intensa actividad antiheparínica. Por otra parte, la heparina se opone indirectamente a la agregación y metamorfosis viscosas de estos elementos y dificulta la segregación del factor plaquetario 3 (125)

La heparina se usa por vía endovenosa, en la terapéutica preventiva o curativa de trombosis y embolias. Su efecto antitrombínico es fugaz. (127)

La inyección de 100 miligramos sólo actúa retardando la coagulación durante unas ocho horas. Por ello debe ser inyectada varias veces al día. En general se consigue mantener la sangre con retrasos en su coagulabilidad de unos 30 minutos que son los deseables, inyectando 3 veces al día 100 miligramos. (129)

Existen distintos tipos de heparinas, como las de reabsorción lenta, de las que se dan una inyección al día, y los heparinoides de síntesis, estos últimos poco usados por -

(130)

poder tener efectos desagradables. En cambio, la heparina - cálcica, muy preconizada por Raby, es de fácil administración pues se introduce por vía subcutánea. La heparina se ha introducido actualmente también en el tratamiento de los síndromes

(131)

de coagulación intravascular. Recordemos que la protamina es un producto que neutraliza la acción de la heparina in vivo y (132) que puede administrarse en casos de sobredosificación de ésta.

## 2) Cumarínicos y Análogos.

Se trata de poderosos anticoagulantes in vivo, que no poseen en cambio ninguna acción in vitro. El dicumarol fue extraído al principio del trébol dulce, pero ahora se obtiene - (133) ya sintéticamente. Además de los derivados de la cumarina se usan derivados de la indandiona, y a todos ellos se les denomina a menudo antivitaminas K, por su actuación sobre esta -- (134) substancia.

Son los anticoagulantes más empleados por su comodidad (135) (dicumaro), dicumarinas, marcumar, sintrom, tromexan, etc.)

Tienen la ventaja de que son activos por vía oral y el inconveniente referente al efecto inmediato de la heparina de que sólo empieza su acción anticoagulante a las 24-36 horas de (136) su ingestión. De ahí que lo procedente en toda terapia anticoag<sub>u</sub>lante que requiera urgencia consiste en dar en las primeras-

veinticuatro horas heparinas y oxicumarinas para continuar --  
luego sólo con las oxicumarinas. Existen preparados de acción  
prolongada (marcumar chlorphenylindandiona) para tratamientos  
(137)  
de larga duración.

Estos medicamentos actúan deprimiendo la síntesis a -  
partir de la vitamina K de los cuatro factores siguientes:  
factor II (protrombina), factor VII (estable o convertina), -  
factor IX antihemofílico B) y factor X (Stuart); seguramente-  
su actuación es de tipo competitivo, ya que su fórmula es se-  
mejante al de la vitamina K, a partir de la cual se sinteti -  
zan los cuatro factores mencionados. La acción pues de los cu  
(138)  
marinicos es de amplio espectro.

Las dosis varían según los preparados. Sus efectos se  
comienzan a manifestar a los dos días de iniciada la medica -  
ción, y una vez establecido el proceso anticoagulante éste no  
retrocede fácilmente. Como antídoto se puede administrar vita  
(139)  
mina K (por ejemplo., Konakion). El tratamiento cumarínico -  
precisa de un control, por medio del tiempo de protrombina --  
(complejo protrombínico) y de otras pruebas, al principio día  
rio y después cada 20 días, debiendo ser reducida esta tasa -  
protrombínica para que la terapéutica anticoagulante sea efi-  
caz, a valores correspondientes entre el 20 y 30 por 100 de -

(140).

la protrombina normal.

### C) Anticoagulantes de Actuación in Vitro.

Son aquellos que tienen una acción directa sobre la sangre y son extensamente usados en el laboratorio de hematología. Generalmente no poseen acción in vivo. La acción de estos anticoagulantes es no solo la de mantener la sangre en un estado fisicoquímico lo más próximo al que tenía en el cuerpo humano; pero no existe un anticoagulante teóricamente perfecto, y por esto en cada caso hay que usar el que sea más indicado para el fin a que se destine la sangre extraída.

Algunos anticoagulantes alteran la composición química del plasma, otros producen migraciones de agua o de iones entre el plasma y los elementos formes, etc.

La actuación de los anticoagulantes puede establecerse sobre diferentes momentos de la coagulación, con acciones a veces muy diversas. Plenos conocimientos sobre estas materias son de gran utilidad para el hematologo. Son de naturaleza muy diversa incluso pueden referirse a ellos algunos procedimientos físicos como los siguientes:

#### 1) El frio.

La sangre recién extraída y llevada a 0°C. no se coa-

gula, siendo posible mantener este estado durante bastante tiempo, incluso indefinidamente, si las condiciones de extracción y conservación son óptimas. Teóricamente es la forma perfecta de mantener la sangre sin coagular, pero en la práctica es imposible realizar las operaciones sucesivas a esta temperatura, y el plasma que puede separarse se coagulará con facilidad en cuanto cambie algo la temperatura. Además, a esta temperatura los elementos formes se resienten y los hematíes son prontamente hemolizados. El trabajo de la sangre a 4°C suele usarse para manipular las plaquetas, si bien éstas pierden algunas propiedades.

## 2) Uso de frascos de paredes no humedecibles.

La coagulación en estos casos no se produce, pues las plaquetas no encuentran una superficie a la cual adherirse, y por ello no se liberan sus principios que han de iniciar la coagulación. Como se comprende, la sangre no ha de contener en absoluto partículas de tejidos ni glóbulos sanguíneos destrozados; las condiciones de extracción han de ser de un cuidado riguroso, aguja siliconada, vidrio también siliconado o parafinado, etc. De todas formas estos métodos, más que evitar la coagulación, lo que hacen es diferirla, pues al cabo de más o menos tiempo el proceso de la coagulación se desencadena.



Como frascos de paredes no humedecibles pueden usarse ciertos plásticos (por ejemplo las jeringas desechables),  
(151)  
vidrio siliconado, o vidrio parafinado.

### 3) Desfibrinación.

Para obtener sangre desfibrinada, Dacie y Lewis proceden de la forma siguiente: en un extremo de una varilla de vidrio se arrolla por fusión previa un tubito capilar, de -- forma que la varilla tenga un final bien irregular. Esta varilla se coloca en un frasco tipo Erlenmeyer en el cual se -  
(152)  
tira la sangre recién extraída.

Se agita el frasco continuamente; a los 5 minutos la coagulación suele ser completa, habiéndose formado un coágulo de fibrina alrededor de la varilla y del capilar. Con este procedimiento los leucocitos se deforman, y se puede obtener una buena cantidad, tanto de suero como de hematíes.  
(153)

Dentro de los agentes químicos que actúan eliminando el ión calcico e impidiendo la coagulación tenemos los siguientes:

### 4) Oxalato Potásico y el Oxalato Sódico 0,1 M.

Se presenta en el comercio en forma de pequeños cristallitos blanquecinos, se suele triturar para su uso hasta --  
(154)  
transformar el producto en un polvo muy fino.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Para usar el oxalato potásico se vierte una pequeña cantidad de la substancia en el fondo de un tubo de ensayo (realmente basta una cantidad mínima); la sangre recién extraída se coloca en el tubo, y éste se agita suave y continuamente durante cerca de 1 minuto procurando no hacer espuma. (155)  
La cantidad idónea de oxalato potásico para un litro de sangre es de 2 gramos; con menor cantidad existe el peligro (156) de la coagulación a las pocas horas.

Estos oxalatos precipitan el calcio iónico de la -- sangre en forma de oxalato cálcico, que es insoluble y, por (157) lo tanto, inactivo.

La acción de esta substancia no es indefinida, pues a las 24 horas o algo más comienza a precipitar la fibrina, pudiéndose transformar al final todo el fibrinógeno en fibrina. (158)

## CONCLUSION

Aunque no conocemos bien los mecanismos detallados - que inician la coagulación de la sangre, los factores físicos sí son conocidos: a saber, traumatismo en la superficie endotelial de la pared vascular, o traumatismo para algunos de los factores intrínsecos de coagulación de la propia sangre.

La mayor parte de lo que ahora sabemos sobre los diferentes factores de coagulación de la sangre proviene del descubrimiento de personas que sufren deficiencia de uno o más de tales factores. Cuando los factores faltan aparecen trastornos peculiares del proceso de coagulación.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Williams, William J., Beutler, Ernest, Hematology, 3a. - Edición, Impreso en los Estados Unidos, Editorial McGraw Hill Book Company, 1983, pp, 1223-1252.
- 2.- Standish, Ralph, Clinical hematology , 3a. Edición, Impreso en Philadelphia, Editorial Lea & Febiger, 1982, pp.756-783
- 3.- Thompson, R.B. Disorders of the blood Décima Edición, Impreso en Inglaterra, Editorial Livingstone Churchill, 1977 pp.734-758.
- 4.- Ciscar Ruis, Federico, Diagnóstico hematológico, 2da. Edición, Impreso en España, Editorial JIMS, 1972, Vol. II, pp. 1667-1710.
- 5.- Anderson & Smith, New concepts in hematology, 2da. Edición Impreso en Philadelphia, Editorial Mckenzie and Lancker, - 1984, pp. 477-492.
- 6.- Houssay, Bernardo A., Fisiología humana, 4ta. Edición, Impreso en Argentina, Editorial El Ateneo, 1974, pp.63-75

7.- Kelman, G.R. Fisiología un enfoque clínico, 4ta. Edición,  
Impreso en México, Editorial El Manual Moderno S.A. 1982  
pp. 231-236.

8.- Goudemand, Maurice, Principles of Immunohematology 2da.-  
Edición, Impreso en Ann Arbor, Michigan, Editorial Ann -  
Arbor Science, 1975, pp. 363-378.