

ACTUALIZACION HEMATOLOGICA:

III. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

CLAUDIO CAÑIZARES

Universidad Nacional de México *

La hemostasia es el proceso por el cual el organismo pone en juego una serie de mecanismos para cohibir una hemorragia. Cuando un vaso es herido se producen una serie de reacciones que procuran, como objetivo final, la restitución de la solución de continuidad producida en la pared vascular. El desarrollo de esta fenomenología es el siguiente:

Al presentarse una solución de continuidad en un vaso se produce una reacción caracterizada por una **vasoconstricción** que es de tipo reflejo o axónico. Esta reacción inicial se conoce como **FASE VASCULAR**. Para que esta contricción del vaso se produzca es necesario que la pared vascular esté normal en cuanto a su estado funcional (permeabilidad, fragilidad, elasticidad). Esta constricción del vaso aproxima los bordes de la herida. Esta acción se verá reforzada por sustancias de acción sinérgica que se desprenden de las plaquetas cuando éstas son activadas o destruidas. Estas sustancias, catecolaminas plaquetarias, serán descritas más adelante cuando se hable de la siguiente fase^{4,8,9}.

Inmediatamente después de la reacción vascular se ve que **las pla-**

quetas se marginan y se adhieren a las superficies heridas por una acción favorecedora que sobre ellas ejerce la colágena¹¹.

Inmediatamente las plaquetas **empiezan a aglutinarse** formando pequeños grupos trombocíticos llamados "cuerpos blancos". Esta aglutinación plaquetaria se ve favorecida por la acción de ciertas sustancias que se desprenden: de los tejidos lesionados (fibras de colágeno y adenosín difosfato), de las mismas plaquetas activadas (Adenosín difosfato) y circulantes en el plasma (Factor von Willebrand)¹¹.

Concomitantemente con esta fenomenología se observa otra **reacción colateral** que produce una pequeña cantidad de trombina y esto se debe a que los tejidos lesionados liberan una pequeña cantidad de sustancia tromboplastínica tisular que al reaccionar con pequeñas cantidades de sustancias protrombónicas existentes en el plasma, producen trombina la cual activa a su vez el proceso de aglutinación plaquetaria.

Una vez aglutinadas las plaquetas empieza en ellas el proceso de degeneración hialina por medio del cual estos elementos, al destruirse des-

* Dirección actual: Clínica del Seguro Social, Quito.

prenden sustancias que tienen acciones de diversa índole que van a reforzar la acción de aquellas que salieron de las plaquetas anteriormente, cuando fueron activadas o que tendrán nuevas acciones fisiológicas. Estas sustancias son:

a) **Substancias de acción vasoconstrictora:** Estos elementos ya fueron mencionados cuando se habló de la fase vascular y son: Noradrenalina, Adrenalina y la Serotonina. Con relación a esta última sustancia se puede decir que al parecer no ejerce su acción vasoconstrictora durante el momento de la hemostasia, así lo señalan muchos autores y lo hemos comprobado también nosotros⁴.

b) **Substancias favorecedoras de la aglutinación:** ya señalado como ADP.

c) **Substancias de acción sobre la coagulación plasmática:** Son de tipo tromboplastínico (Factor 3 plaquetario); de tipo protrombínico (Factor 1 plaquetario); de tipo fibrinogénico (Factor 2 plaquetario); de tipo anti-heparínico (Factor 4 plaquetario); de tipo antifibrinogénico^{5,20}.

En cuanto al Factor 1 plaquetario de acción protrombínica semejante al que tiene la asclerina, se puede decir que aún no está perfectamente dilu-

cida su naturaleza; pues, algunos estudios parecen indicar que es un factor independiente propio de las plaquetas y otros estudios parecen indicar que es la asclerina que fue absorbida por estos elementos celulares^{8,10}.

d) **Substancias que actúan sobre la retracción del coágulo:** La más importante de éstas es una sustancia que tiene una naturaleza proteica y se la llama la protefina retráctil.

Continuando con el proceso de la hemostasia debemos señalar que después de que se producen los fenómenos plaquetarios ya señalados, se produce un agregado plaquetario grande que actúa como superficie extraña (superficie mojable) que desensadeña la coagulación del plasma, constituyendo la **FASE PLASMÁTICA**. Esta fase consta de cuatro reacciones fundamentales y que son: la formación del coágulo; la limitación del coágulo, la retracción del coágulo y la lisis progresiva del coágulo.

a) **Formación del coágulo:** En este proceso intervienen una serie de sustancias existentes en el plasma y que por su acción fisiológica se las puede agrupar en tres grupos reaccionales. (Tabla I).

TABLA I

ESQUEMA DE LA FORMACION DEL COAGULO

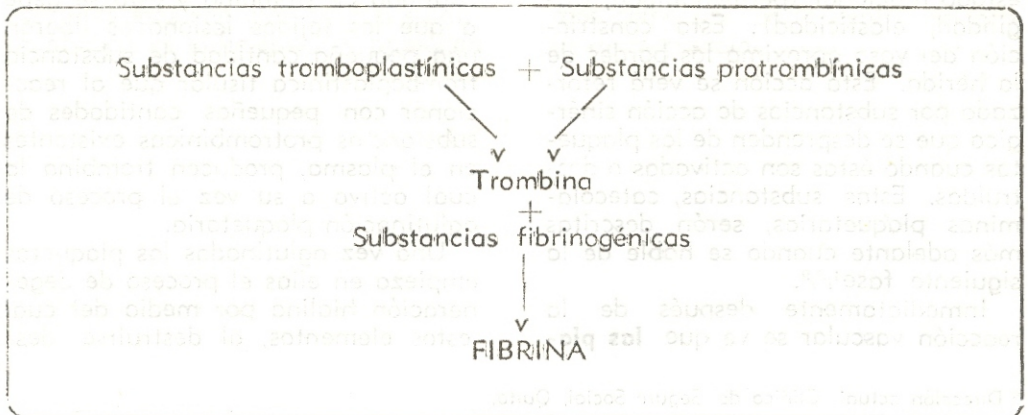
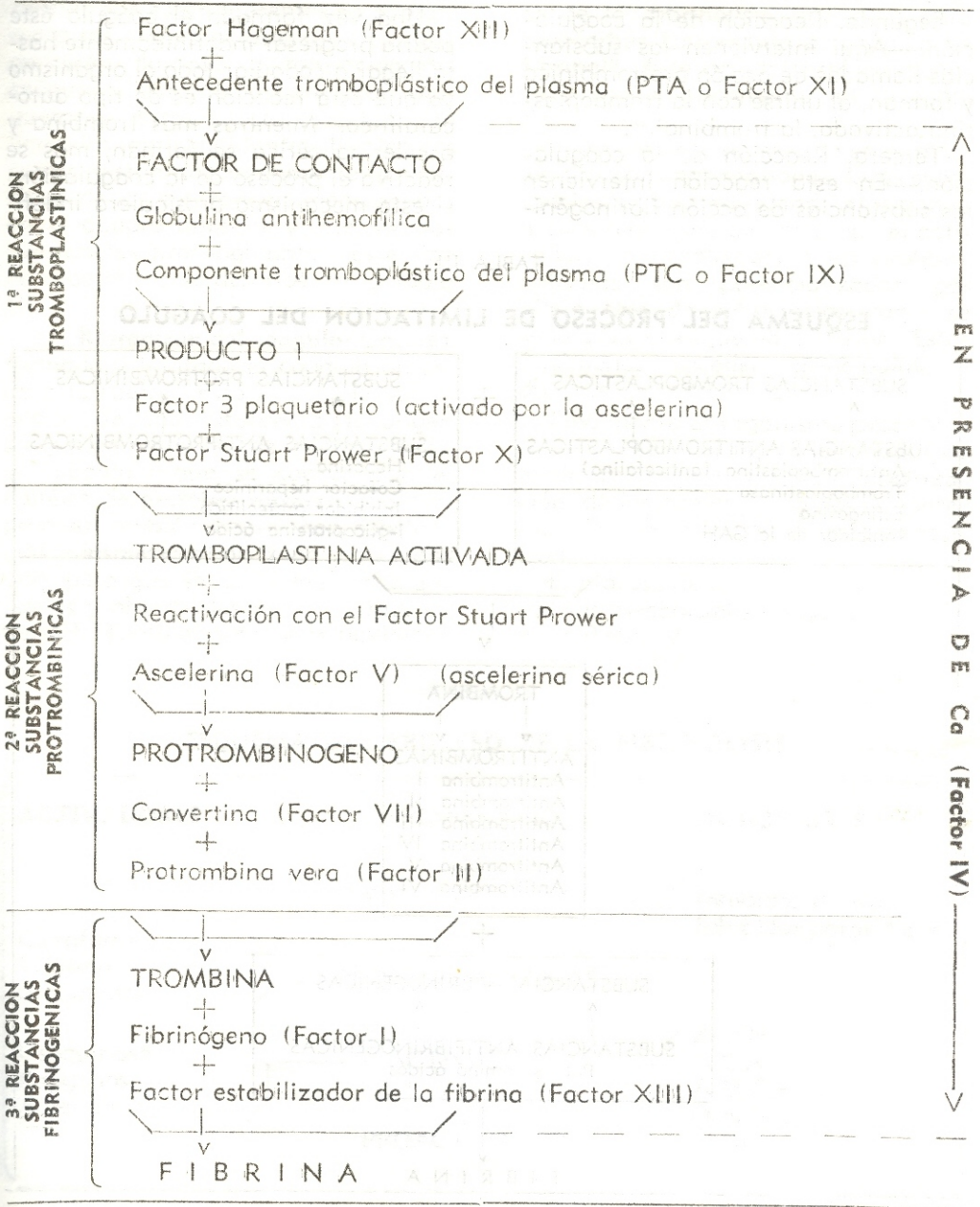


TABLA II

SECUENCIA DE LAS REACCIONES DE LAS DIFERENTES SUBSTANCIAS PLASMATICAS QUE FORMAN EL COAGULO



Primera. Reacción de la coagulación.—En esta primera reacción intervienen las sustancias conocidas como de tipo tromboplástico. Estas sustancias al reaccionar entre sí producen la tromboplastina activada^{2,7,12,13,19}.

Segunda. Reacción de la coagulación.—Aquí intervienen las sustancias llamadas de acción protrombínica y forman, al unirse con la tromboplastina activada, la trombina^{1,18}.

Tercera. Reacción de la coagulación.—En esta reacción intervienen las sustancias de acción fibrinogéni-

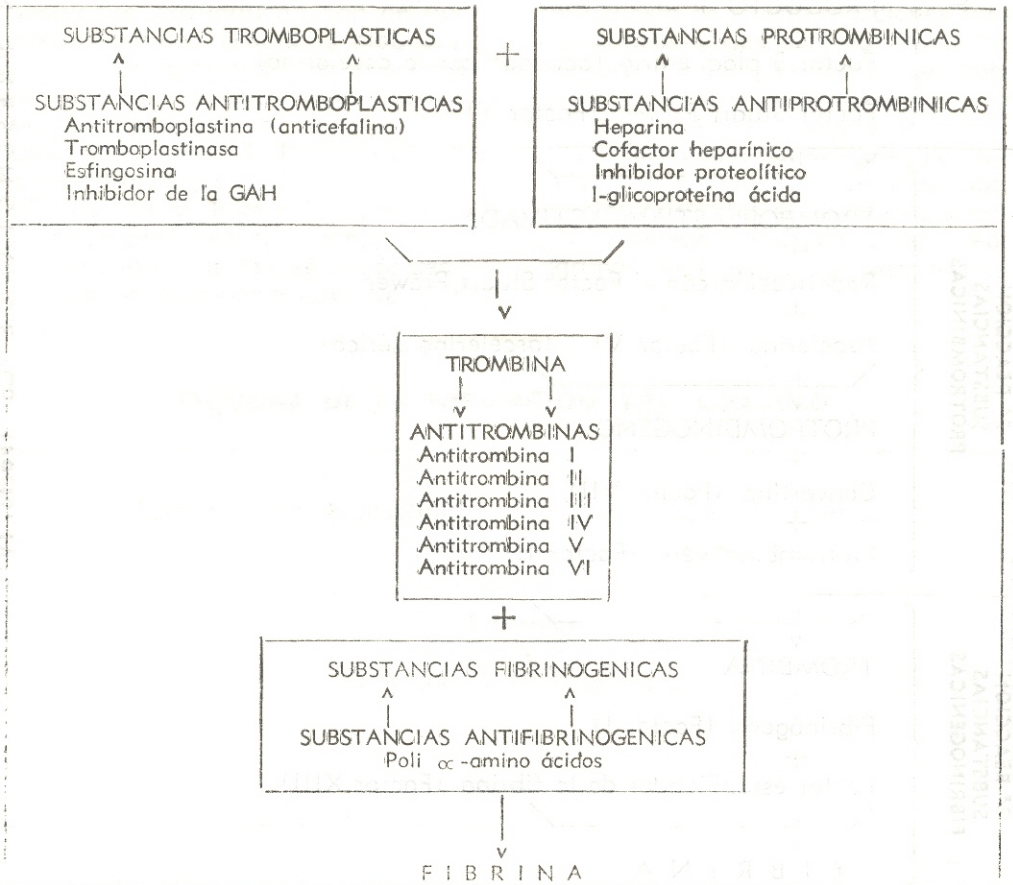
ca las cuales al ser activadas por la trombina forman la fibrina⁶.

Las diversas sustancias que intervienen en cada una de las reacciones de la formación del coágulo así como sus características, se resumen en la tabla II.

Una vez formado el coágulo éste podría progresar indefinidamente hasta llegar a coagular todo el organismo ya que esta reacción es de tipo autocatalítico. Mientras más trombina y acelerina sérica se forman, más se reactiva el proceso de la coagulación; si este mecanismo prosiguiera indefi-

TABLA III

ESQUEMA DEL PROCESO DE LIMITACION DEL COAGULO



nidamente, debido a esta reacción en cadena, se coagularía toda la sangre del organismo. Hay necesidad de un mecanismo que limite la formación del coágulo a un plano local.

b) **Limitación del coágulo:** En este proceso intervienen una serie de sustancias que están presentes en el plasma a las cuales se asocian otras que aparecen durante la formación del coágulo y durante la activación plaquetaria. Estas sustancias que son llamadas anticoagulantes fisiológicos contrarrestan adecuadamente la actividad de las sustancias mencionadas en el cuadro anterior y que son las sustancias procoagulantes. Este tipo de reacción¹⁵, se describe en la tabla III.

c) **Retracción del coágulo:** Una vez formado y limitado el coágulo procede a retraerse. Esto es posible por la acción de una sustancia de origen plaquetario que queda englobada en el coágulo y que se conoce con el nombre de **proteína retráctil**. En este proceso también intervienen sustancias **plasmáticas** no bien conocidas aún, pero que se sabe que son dializables y absorbibles por el sulfato de bario¹⁵. También sobre este fenómeno

intervienen la **trombina** y la **concentración del fibrinógeno**.

Es lógico pensar que el fenómeno de la retracción sirve para aproximar los bordes de la herida.

d) **Lisis progresiva del coágulo:** A continuación se desencadena el proceso de la fibrinólisis que sirve para reabsorber lentamente el coágulo de fibrina¹⁶. Este proceso está representado esquemáticamente en la tabla IV.

Normalmente no existen en el plasma fibrinolisinias formadas. Estas sustancias se forman cuando el organismo las requiere debido a que el activador, el proactivador o las profibrinolisinias son potencializadas por algún tipo de sustancias como se señala en el esquema anterior. Estos fenómenos suceden principalmente durante la hemostasia.

Finalmente el organismo procede a la restitución del tejido lesionado por medio de los procesos de la **cicatrización**, de los cuales ya no nos ocuparemos por no ser parte de esta exposición.

El proceso de la hemostasia, con todos sus mecanismos y fases se resume en la Tabla V.

TABLA IV

ESQUEMA DEL PROCESO DE LA FIBRINOLISIS

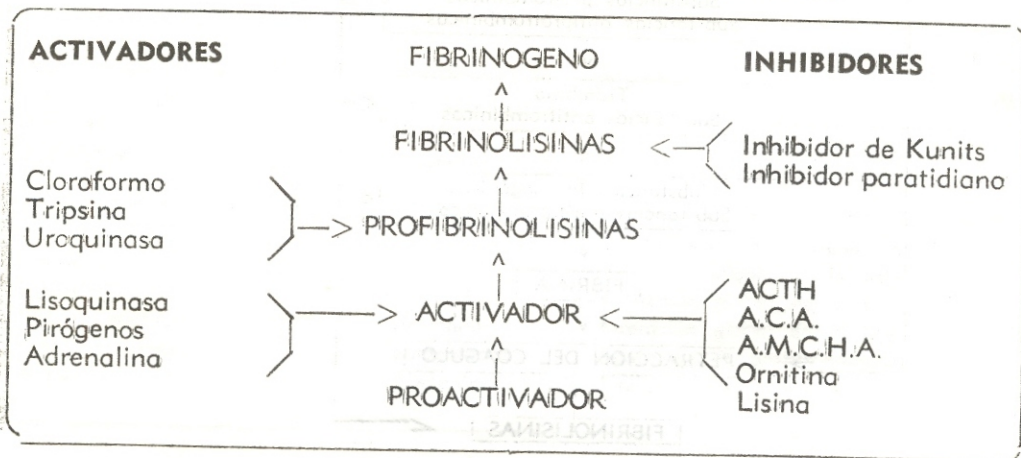


TABLA V

ESQUEMA COMPLETO DE LA HEMOSTASIA

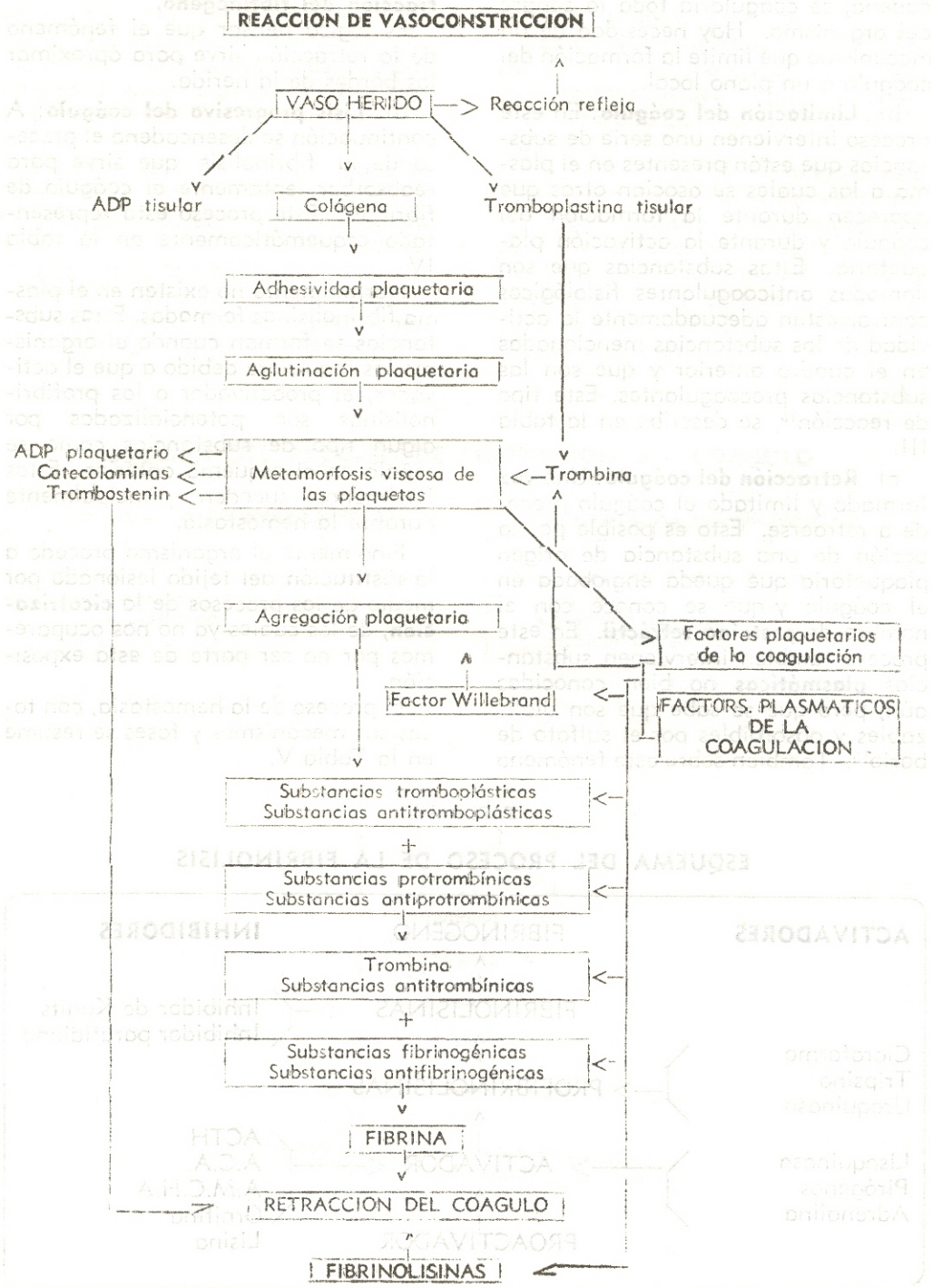


TABLA VI

ESQUEMA SOBRE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE LA HEMOSTASIA

Prueba	Resultado	Interpretación
Capilaroscopia	Alterado	Alteración de la fase vascular
Prueba del lazo	Positiva	" " " "
Tiempo de sangrado	Alargada	" " " "
Cuenta plaquetaria	Disminuida	Alteración de la fase plaquetaria
Morfología en frotis	Alterada	" " " "
Aglutinación en frotis	Disminuida	" " " "
Aglutinación con ADP	Disminuida	" " " "
Retracción del coágulo	Disminuida	" " " "
Tiempo de coagulación en tubo de vidrio	Alargado	Fase plasmática: Formación-coágulo
en tubo siliconado	Alargado	Alteración global de la formación
Tolerancia a la heparina	Alargada	" " " "
Tromboelastografía	Alterada	" " " "
Consumo de protrombina	Acortado	Alteración de 1ª reacción
Generación de tromboplastina	Alterado	" " " "
Tiempo de tromboplastina parcial	Alargado	Alteración de 1ª y 2ª reacción
Tiempo de protrombina	Alargado	Alteración de la 2ª reacción
Trombotest	Alargado	Alteración de la 2ª reacción
Dosificación fibrinógeno	Disminuido	Alteración de la 3ª reacción
Factor estabilizador	Alargado	Alteración de la 3ª reacción
Anticoagulantes circulantes	Positivos	Fase plasmática: Limitación coagulativa
Antitromboplastina	Presente	Alteración global
Antitrombina	Presente	Alteración de la 1ª reacción
Antifibrina	Presente	Alteración de la 2ª reacción
		Alteración de la 3ª reacción
Conservación del coágulo	Acortado	Fase plasmática: lisis-coágulo
Lisis de plasma diluido	Acortado	Alteración global de la lisis
Lisis de euglobulinas	Acortado	Alteración global de la lisis
Profibrinolisin	aumentadas	Alteración de profibrinolisin
Activador	Aumentado	Alteración de activador

La hemostasia puede sufrir dos grandes alteraciones que producen manifestaciones clínicas de importancia. Estas alteraciones son:

- 1.—Disminución de la hemostasia, que causa hemorragias anormales.
- 2.—Aumento de la hemostasia, que causa fenómenos de trombosis.

1.—DISMINUCION DE LA HEMOSTASIA.—HEMORRAGIAS ANORMALES:

Cuando una persona presenta un cuadro hemorrágico caracterizado por sangrados anormales y manifestaciones purpúricas es necesario determinar si ese cuadro está causado por una alteración debida a una disminución del fenómeno de la hemostasia. Nos hemos dado cuenta, por las explicaciones anteriores, de la complejidad de dicho fenómeno. Es por eso que necesitamos orientarnos debidamente ayudados de pruebas de laboratorio para poder diagnosticar

adecuadamente la fase o el mecanismo alterados.

Las pruebas de laboratorio que pueden realizarse para orientar el diagnóstico del defecto hemostático, se enumeran en la tabla VI.

Por lo que se presenta en el cuadro anterior se puede ver que las diversas pruebas llamadas de tendencia hemorrágica miden una parte muy específica del fenómeno hemostático. De un grupo de pruebas que miden lo mismo, se podrá inferir que una podrá ser más sensible que otra.

También hay que tomar en cuenta que algunas de estas pruebas son de difícil realización y para llevarlas a cabo se necesita un laboratorio especializado.

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores sobre las pruebas de tendencia hemorrágica, recomendamos el esquema de la tabla VIII para un estudio rutinario y completo de la hemostasia.

En el cuadro anterior se puede ver que nosotros no recomendamos usar

TABLA VIII

ESQUEMA DE PRUEBAS RECOMENDADAS PARA UN ESTUDIO RUTINARIO DE LA HEMOSTASIA

Prueba	Resultado	Interpretación
Tiempo de sangrado (Marx)	Alargado	Fase vascular
Prueba del lazo	Positiva	" "
Cuenta de plaquetas	Disminuída	Fase plaquetaria
Morfología de plaquetas	Alterada	" "
Aglutinación en frotis	Disminuída	" "
Retracción del coágulo	Disminuída	" "
Tolerancia a la heparina	Alargada	Fase plasmática-formación
Lisis de plasma diluído	Acortado	Fase plasmática-lisis

el tiempo de coagulación en tubo de vidrio para medir la coagulación global, ni la prueba de conservación del coágulo para ver lisis, ya que son pruebas muy burdas y por tanto poco sensibles^{3,17}.

Una vez que hemos visto si la hemostasia es o no normal, podemos pasar a estudiar la fase alterada y en ella buscar el factor especial que se encuentra dañado. Para ello es ne-

cesario usar pruebas especiales que son de dominio del laboratorio hematológico especializado.

TRATAMIENTO.—Existen una serie de medicamentos que tienen acción sobre la hemostasia y se pueden usar para corregir un defecto de la misma. Con relación a estos medicamentos, en la tabla VIII se enumeran sus indicaciones y usos terapéuticos.

TABLA VIII

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA CORREGIR UN DEFECTO DE LA HEMOSTASIA

Medicamento	Fase Alterada
FASE VASCULAR	
Adrenocromos (Anaroxyl)	Constrictor vascular
Vitamina C	Fragilidad vascular
Rutina	Fragilidad vascular
Corticosteroides	Permeabilidad vascular
Estrógenos conjugados (Premarín)	Permeabilidad vascular
FASE PLAQUETARIA	
Corticosteroides	Potencializan las plaquetas
Transfusión de sangre fresca	Substituyen las plaquetas
Proteínas heterólogas	Potencializan las plaquetas
Paquete plaquetario	Substituyen las plaquetas
Derivados de plaquetas (Tachostyptan)	Substituyen las plaquetas
Extracto hepático	Favorece aglutinación
FASE PLASMATICA	
Venenos de serpientes (Serpentase)	Formación.—1ª reacción
Derivados de plaquetas (Tachostyptan)	" " "
Veneno de serpiente Russel	Formación.—2ª reacción
Vitamina K	" " "
Trombina tópica	" " "
Fibrinógeno liofilizado	Formación.—3ª reacción
Esponjas de fibrina	" " "
Transfusiones	Formación global
Azul de toluidina	Limitación.—Anticoagulantes (heparina)
Sulfato de protamina	" " "
Acido Eaminocaproico	Lisis.—Global
Trasylof	" " "

2.—AUMENTO DE LA HEMOSTASIA. —TROMBOSIS

Las alteraciones producidas por el exceso de la hemostasia traen como consecuencia la producción anormal de trombos.

Existen varias causas básicas para producir la formación de un coágulo en un lugar en el cual no es necesaria su presencia. Estas causas son las siguientes:

1.—**Alteración de la pared vascular:** Esta alteración puede deberse a las siguientes causas:

Una placa de ateroma.—Ateroesclerosis;

Un proceso inflamatorio.—Tromboflebitis.

Lo que produce esta alteración de la pared es la existencia de un punto anormal dentro de la lisura del endotelio. Este punto actúa como una superficie activadora que desencadena el proceso de la adhesividad plaquetaria y de la coagulación.

2.—**Paso al torrente circulatorio de sustancias tromboplásticas:** Estas sustancias tienen una acción semejante a la de la tromboplastina tisular. Este tipo de material cuando pasa al torrente circulatorio desencadena el proceso de la coagulación plasmática. Este tipo de alteraciones las vemos en los siguientes casos:

— Durante el parto: pasa líquido amniótico a la sangre materna.

— Hemólisis importantes: El eritrocito tiene una substancia procoagulante¹⁴. Esto se observa en la ciclemia.

3.—**Estados de hipercoagulabilidad:** En estos casos la alteración se debe a que la sangre de estas personas coagula con mayor facilidad que en las personas normales. Estos estados de hipercoagulabilidad los vemos en los siguientes casos:

— Aumento de la viscosidad sanguínea, como sucede en la policitemia

y en las disproteinemias (mieloma, macroglobulinemias).

— Disminución de la velocidad circulatoria: Insuficiencias cardíacas, insuficiencias venosas de miembros inferiores, reposo exagerado.

— Aumento de procoagulantes: Como el factor VIII.

— Aumento de las plaquetas: Postoperatorio en las esplenectomías.

— Disminución de los anticoagulantes fisiológicos: Como en los casos en que existe disminución del cofactor heparínico y de las fibrinolisinias.

Cuando tenemos una alteración trombótica necesitamos determinar cuál de las posibles causas es la responsable de la enfermedad; para el efecto nos valemos de los siguientes medios diagnósticos:

Para ver alteración de la pared vascular:

Fondo de ojo
Arteriografía.

Para ver paso de sustancias tromboplásticas:

En estos casos el paso del material procoagulante anormal permite que se formen un gran número de coágulos intravasculares agotando las existencias normales de fibrinógeno. Es por eso que en estos casos se presenta un dato que puede parecer paradójico y es el que la sangre de estos pacientes se vuelve incoagulable. Pero esto es explicable ya que al haber una coagulación *in vivo* masiva se agota el fibrinógeno y la sangre se vuelve incoagulable. Para diagnosticar esta alteración nos podemos valer de métodos rápidos de dosificación de fibrinógeno como el FI TEST.

Para ver los estados de hipercoagulabilidad:

Usamos pruebas que puedan medir la hipercoagulabilidad de la sangre. Hasta el momento solamente existen dos pruebas adecuadas; ta-

les pruebas son: La tolerancia a la heparina *in vitro* y la tromboelastografía. A esto podemos asociar la cuenta de plaquetas y la medición de la fibrinolisis.

TRATAMIENTO:

En cuanto al tratamiento de los estados trombóticos se pueden usar dos tipos de medicamentos: Los anti-coagulantes y los fibrinolíticos. Para los casos de paso de material tromboplástico a la sangre, que producen los cuadros de fibrinopenia el tratamiento es diferente ya que aquí el problema es transitorio y se corrige administrando fibrinógeno liofilizado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ACKROYD, J.F.: The function of factor VII. *Brit. J. Haemat.* **2**: 297, 1956.
- 2) BAUMGARTNER, H.R., STUDER, A. y REBER, K.: Influence of 5-Hidroxytryptamine, 5-Hidroxytryptophan, dopamine, norepinephrine and reserpine on thrombotic deposits in the rabbit. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **12**: 1969, 1964.
- 3) CAÑIZARES, C.: Las pruebas de tendencia hemorrágica en el pre, trans y postoperatorio. *El Médico, Méx.* **13**: 55, 1964.
- 4) CAÑIZARES, C.: Evaluation of the 5-Hydroxy Tryptamine in the hematological disorders. En prensa.
- 5) DE VRIES, A.S., HERZ, N. y HEIMAN-HOLLANDER, E.: Observations on prothrombin consumption during clotting of normal blood in glass. *Acta med. Scand* **138**: 211, 1950.
- 6) DUCKERT, F.: The fibrin stabilizing factor. *SERIES HAEMATOLOGICA* N° 7 Supplements to *Scand. J. Haemat.* Pág. 58. 1964.
- 7) FISCH, V. y DUCKERT, F.: Some aspects of kinetics of the first stages of blood thromboplastin formation. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **3**: 98, 1959.
- 8) HJORT, P., RAPAPORT, S.I. y OWREN, P.A.: Evidence that platelet accelerator is absorbed plasma proaccelerin. *Blood* **10**: 1139, 1955.
- 9) HONOUR, A. J. y MITCHELL, J. R. A.: Platelet clumping in injured vessels. *Brit. J. Exp. Path.* **45**: 75, 1964.
- 10) HOUGIE, C.: The role of factor V in the formation of blood thromboplastin. *J. Lab. Clin. Med.* **50**: 61, 1957.
- 11) LUSCHER, E.F.: Biochemistry of platelets and of thrombus formation. *SERIES HAEMATOLOGICA* N° 10. Supplements to *Scand. J. Haemat.* Pág. 75. 1964.
- 12) MARGOLIS, J.: Activation of a permeability factor in plasma by contact with glass. *Nature (London)* **181**: 635, 1958.
- 13) QUICK, A.J.: The assay and properties of labile factor. *J. Clin. Path.* **13**: 457, 1960.
- 14) QUICK, A.J.: *HEMORRHAGIC DISEASES*. Ed. Lea - Febriger. Philadelphia, 1957, pág. 60.
- 15) SEEGER, W.H.: *PROTHROMBIN*. Ed. Harvard Cambridge, Massachusetts. 1962. Pág. 362.
- 16) SHERRY, S.: Present concept of the fibrinolytic system. *SERIES HAEMATOLOGICA* N° 7, supplements to *Scand. J. Haemat.* 1964, pág. 70.
- 17) STEFANINI, M. y DAMESHEK, W.: *THE HEMORRHAGIC DISORDERS*. Edition Grune Stratton. New York 1962, pág. 476.
- 18) STRAUB, W. y DUCKERT, F.: The formation of the extrinsic prothrombin activator. *Tromb. Diath. Haemorrh.* **5**: 402, 1961.
- 19) SOULIER, J.P. y PROU-WARTELLE, O.: New data on Hageman Factor and plasma thromboplastin antecedent. The role of "contact" in the initial phase of blood coagulation. *Brit. J. Haemat.* **6**: 88, 1960.
- 20) VAN CHEVELD, S.: Functional pathology of the platelets. *Acta Haemat.* **12**: 229, 1954.
- 21) VELEZ-OROZCO, A.C. y CAÑIZARES, C.: La prueba de tolerancia a la heparina *in vitro*. *Bol. Inst. Est. Med. Biol. Méx.* **21**: 541, 1963.