

Los Factores de la Coagulación

*Br. Ramiro Coello Cortés**

Conceptos teóricos y clínicos se han vertido en esta revisión parcial acerca de un problema médico común: *el paciente que sangra*. Especial énfasis se ha puesto sobre los trastornos que alteran los factores de la coagulación, pero el médico práctico debe siempre recordar hacer una valoración detenida del mecanismo hemostático, que incluye el examen de los vasos sanguíneos, las plaquetas y los factores de la coagulación mismos. Adecuada bibliografía es incluida al final de este artículo la cual debería ser estudiada para un completo entendimiento de este problema. Generalmente a cada pregunta corresponde una sola respuesta, pero en algunos casos, la respuesta puede ser doble. Suerte.

1. El número de los factores de la coagulación sanguínea conocidos hasta ahora es de:
 - A) Once
 - B) Doce
 - C) Trece
 - D) Catorce
 - E) No se ha determinado
2. La secuencia normal de la activación de los factores de la coagulación sanguínea en el sistema intrínseco es:
 - A) TU, VII, X, V más calcio
 - B) II, XI, VIII, IX más lípidos y calcio
 - C) XII, XI, VIII, IX, X, V más lípidos y calcio
 - D) XII, XI, VIII, IX, X, V, protrombina, fibrinógeno más lípidos y calcio
 - E) Ninguna de las secuencias arriba mencionadas.
3. Todos los factores de la coagulación sanguínea son componentes normales de la sangre con excepción de:
 - A) I
 - B) III
 - C) IV
 - D) IX**
 - E) XII
4. Clínicamente, no se presenta un síndrome hemorrágico debido a la deficiencia de los siguientes factores de la coagulación, excepto por:
 - A) III
 - B) IV
 - C) VI
 - D) XII
 - E) XIII

(*) Estudiante del VI Año de la Facultad de Ciencias Médicas de Honduras.

5. Debido a que ellos son consumidos durante el proceso de la coagulación sanguínea, los siguientes factores están presentes en el plasma pero no en el suero con excepción de:
- A) Fibrinógeno
 - B) Proacelerina
 - C) Factor antihemolítico
 - D) Componente trombolastínico del plasma
 - E) Factor estabilizante de la fibrina
6. V. D. C. paciente de 16 años, de sexo femenino, llegó por la noche a la sala de emergencias con epistaxis de una fosa nasal desde hacía tres horas. No había historia de sangrados previos de la paciente o en su familia, ni relato de traumatismos; con excepción de unos pequeños moretes en las piernas, aparecidos con la menarquia, el mecanismo hemostático había funcionado aparentemente normal. La paciente menstruaba al momento del examen. Se observó que el sangrado nasal era moderado pero persistente. El resto del examen físico no demostró patología y debido a problemas de laboratorio no se hizo ninguna prueba de tendencia hemorrágica. Uno puede sospechar en esta paciente el diagnóstico de:
- A) Defecto anatómico nasal
 - B) Alteración congénita de los factores de la coagulación.
 - C) Alteración adquirida de los factores de la coagulación
 - D) Menstruación vicariante
 - E) Endometriosis
 - F) Ninguno de los arriba mencionados
7. De las siguientes proposiciones, con respecto a la hemofilia clásica, es falso que:
- A) Es la deficiencia congénita del factor VIII
 - B) Se transmite por un gen mutante recesivo unido al sexo
 - C) Los varones de un padre hemofílico no están afectados
 - D) Las hijas de una madre heterocigota no son portadoras
 - E) La mitad de los hijos de una madre heterocigota están afectados
 - F) Las hembras homocigotas presentan la enfermedad típica
 - G) Las hijas de un varón con hemofilia no transmiten el trastorno.
8. El tratamiento específico de la hemofilia clásica actualmente no es satisfactorio debido a que, excepto:
- A) El factor VIII desaparece rápidamente después de administrado.
 - B) La concentración de factor VIII debe elevarse a más del 25%
 - C) El plasma conservado tiene escasa actividad antihemofílica
 - D) Se desarrollan sustancias que inhiben el factor VIII
 - E) Las inyecciones intramusculares son peligrosas para los hemofílicos
 - F) Las hemorragias hemofílicas tienden a persistir o recidivar
9. A.D.M. fue visto en la Sala de Pediatría debido a hematomas, epistaxis y hemorragias gingivales. Su tiempo de protrombina era de 12 segundos, el tiempo de trombina de 15 segundos y el tiempo de sangrado de 13 minutos. Se demostró una deficiencia en la concentración del factor VIII. Una transfusión única de plasma normal elevó la concentración del factor antihemofílico durante varias horas. Su diagnóstico para este paciente es:

- A) Hemofilia clásica
 - B) Enfermedad de Christmas
 - C) Enfermedad de von Willebrand
 - D) Parahemofilia
 - E) Pseudobemofilia vascular
10. La hemartrosis es una manifestación clínica característica de:
- A) Hemofilia clásica
 - B) Enfermedad de von Willebrand
 - C) Enfermedad de Christmas
 - D) Deficiencia del factor XI
 - E) Parahemofilia
11. Una madre trajo a su hijo de siete días de nacido, al hospital infantil, debido a hemorragia umbilical. La señora relató que una herida pequeña, en la pierna del niño, había comenzado a sangrar hasta 27 horas después de producida. Durante su internamiento se observó la formación de una cicatriz voluminosa y pudo demostrarse que el tejido de granulación era laxo. Una prueba sencilla de laboratorio confirmó la sospecha clínica que se tenía. El diagnóstico es:
- A) Hipoplasia hereditaria del mesénquima
 - B) Síndrome de Ehlers-Danlos
 - C) Deficiencia del Factor XIII
 - D) Deficiencia de proconvertina
 - E) Síndrome de Aldrich
12. La transmisión del trastorno congénito de la coagulación sanguínea se verifica por un gen autosómico recesivo en la:
- A) Hemofilia clásica
 - B) Deficiencia de fibrinógeno
 - C) Enfermedad de Christmas
 - D) Enfermedad de von Willebrand
 - E) Desfibrinogenemia
13. En el paso final común de los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación sanguínea, durante la formación de la fibrina, el punto de ataque de la trombina sobre el fibrinógeno es a nivel de los enlaces:
- A) Arginina-Glicina
 - B) Arginina-Lisina
 - C) Glicina-Glutamina
 - D) Glutamina-Tirosina
 - E) Glicina-Tirosina
14. Se necesita Vitamina "K" para la síntesis de los siguientes factores de la coagulación sanguínea con excepción de:
- A) Protrombina
 - B) Proconvertina
 - C) Factor Christmas
 - D) Proacelerina
 - E) Factor Stuart

15. El tiempo parcial de tromboplastina mide:
- A) Los factores VIII, IX, XI y XII
 - B) Los factores V y X
 - C) La conversión de fibrinógeno a fibrina
 - D) Todos los arriba mencionados
 - E) Ninguno de los arriba mencionados
16. H. J.M. fue ingresada a un centro hospitalario para evaluación de su tendencia hemorrágica. Se encontró que esta paciente, de 35 años de edad, tenía un tiempo de protrombina normal, un tiempo parcial de tromboplastina prolongado y un tiempo de trombina normal. Con estos resultados puede descartarse que H. J.M. tenga deficiencia de los siguientes factores con excepción de:
- A) I
 - B) V
 - C) VII
 - D) IX
 - E) X
 - F) XI
- 17- Terapéuticamente está indicada la administración parenteral de Vitamina "K" en los siguientes estados patológicos exceptuando:
- A) Intoxicación cumarínica
 - B) Síndrome de malabsorción intestinal
 - C) Administración oral prolongada de antibióticos
 - D) Fístula biliar
 - E) Insuficiencia hepática severa
 - F) "Enfermedad hemorrágica del recién nacido"
18. S.L.N.L. un paciente de 52 años, comenzó a ser tratado con una droga derivada de la cumarina, debido a problemas de hipercoagulabilidad de la sangre. Si durante el tratamiento el paciente resultase sobredosificado con la medicación, el primer factor que desaparecerá de la circulación sanguínea será el factor:
- A) II
 - B) VII
 - C) VIII
 - D) IX
 - E) X
19. El sitio de hidrólisis de la plasmina sobre la fibrina es en los enlaces de:
- A) Arginina-Lisina
 - B) Arginina-Glicina
 - C) Glicina-Lisina
 - D) Cualquiera de los mencionados
 - E) Ninguno de los mencionados.

20. La habilidad proteolítica de la plasmina es capaz de digerir varias sustancias exceptuando a:
- A) Fibrinógeno
 - B) Fibrina
 - C) Productos de desintegración de la fibrina
 - D) Proacelerina
 - E) Factor antihemolítico
 - F) Caseína
21. El fenómeno de la fibrinólisis puede ser inducido por los siguientes factores excepto:
- A) Anoxia
 - B) Coagulación intravascular diseminada
 - C) Uroquinasa
 - D) Adrenalina
 - E) Hiperglicemia
22. Estados de hipofibrinogenemia pueden ser causados por las siguientes condiciones con excepción de:
- A) Cardiopatía congénita cianótica
 - B) Quiste hidatídico del hígado
 - C) Hemangioma cavernoso del hígado
 - D) Circulación extracorpórea
 - E) Trombosis venosa masiva
 - F) Administración de sangre incompatible
23. A.P.A. de sexo femenino, de 23 años de edad, llegó a la consulta prenatal de un hospital de maternidad para control de su embarazo. Se encontró que la duración de su gestación era de 18 semanas. Aunque el examen clínico y las pruebas realizadas en ella resultaron normales, dado su actual estado, existe cierta posibilidad de que esta paciente desarrolle alguna coagulopatía obstétrica debida a las siguientes complicaciones:
- A) Desprendimiento prematuro de placenta
 - B) Retención de feto muerto
 - C) Embolia de líquido amniótico
 - D) Aborto séptico
 - E) Cualquiera de las mencionadas
 - F) Ninguna de las mencionadas
24. La presencia de un factor anticoagulante anormal de la sangre, en la forma de un anticuerpo circulante, ha sido demostrada en los siguientes estados con excepción de:
- A) Hemofilia clásica
 - B) Administración prolongada de protamina
 - C) Postparto
 - D) Ancianidad
 - E) Lupus eritematoso diseminado

25. En el tratamiento del síndrome de coagulación intravascular diseminada está indicado el empleo de:
- A) Heparina
 - B) Derivados de la cumarina
 - C) Acido epsilon-aminocaproico
 - D) Fibrinógeno
 - E) Cualquiera de los mencionados
 - F) Ninguno de los mencionados

R E S P U E S T A S

1:B Las primitivas ideas sobre la coagulación sanguínea concibieron la formación de la trombina (que posteriormente activa el fibrinógeno para convertirlo en fibrina) a partir de un precursor inactivo, la protrombina. En la búsqueda del mecanismo por el cual se producía la activación de la protrombina, se descubrieron otros factores de la coagulación sanguínea. La identificación de estos factores provino principalmente del estudio de pacientes que sangraban debido a la deficiencia de un factor específico de la coagulación. A medida que se encontraron nuevos pacientes la identidad del factor deficiente se estableció por medio de experimentos *in vitro* en los cuales se mezclaban dos plasmas anormales para observar si uno corregía al otro. Para evitar confusión en la terminología un Comité Internacional estableció una nomenclatura para los factores de la coagulación. Doce factores han sido clasificados por este criterio y a cada uno se le ha asignado un número romano (Cuadro N° 1). Había originalmente un factor VI pero se ha demostrado que es más bien un producto intermediario y no un verdadero factor de la coagulación. Otros elementos tales como el "*Factor Dynia*" y el "*Factor Fletcher*" se han descrito recientemente pero su papel exacto en el mecanismo de la coagulación no ha sido claramente establecido todavía (2).

CUADRO N° 1 LOS FACTORES DE LA
COAGULACIÓN

<i>Factor</i>	<i>Nombre</i>
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular
IV	Calcio iónico
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor antihemolítico
IX	Componente tromboplastínico del plasma
X	Factor Stuart
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de la fibrina

2:E La activación en cascada de los diferentes factores de la coagulación se muestra en la figura N° 1. Generalmente se acepta un modelo de la coagulación sanguínea que divide el fenómeno en dos sistemas separados: el sistema intrínseco y el sistema extrínseco. Se desconoce el modo en que es activado *in vivo* el sistema intrínseco pero posiblemente pueda deberse a la activación colágena del factor XII, o por muy pequeñas cantidades de tromboplastina tisular liberadas en el compartimiento vascular o quizás por algún factor desconocido de las plaquetas.

Una vez que el factor XII (Factor de Hageman) es estimulado, convierte al factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma) en su forma activa, el cual a su vez convierte enzimáticamente a su sustrato, el factor IX (componente tromboplastínico del plasma), en el tipo activo. Debido a que esta reacción requiere en forma absoluta iones metálicos divalentes como el calcio, agentes químicamente al calcio. Los sucesos bioquímicos que se verifican durante la tales como el citrato o el oxalato inhiben la activación del factor IX al unirse a la activación del factor IX son desconocidos aunque probablemente ocurra una proteólisis de la molécula.

Una vez que el factor IX comienza a ser activado, interacciona con el factor VIII (factor antihemofílico) en presencia de iones de calcio y de fosfolípidos para formar un complejo capaz de activar al factor X (factor Stuart). Los fosfolípidos requeridos en la interacción de los factores IX y VIII activados son suministrados por las plaquetas. La reacción es bloqueada por la heparina, un polisacárido sulfonado, que aparentemente forma un complejo inactivo con el factor IX activado.

El factor X activado interacciona con el factor V (proacelcrina) en presencia de iones de calcio y fosfolípidos y producen un complejo con capacidad para activar la protrombina. Las reacciones son análogas en varios aspectos a las que se realizan durante la activación del factor IX.

En el sistema extrínseco la tromboplastina tisular (factor III) juega un importante papel, y solamente cuatro factores adicionales son requeridos: el VII (proconvertina), el X (factor Stuart), el V (proacelerina) y el calcio. En esta vía de la coagulación, no hay participación de los factores XII, XI, IX u VIII. El factor X es activado directamente por la tromboplastina tisular, el factor VII y el calcio, y luego participa en la misma secuencia de reacciones que conducen a la formación de fibrina tal como se encuentra en el sistema intrínseco.

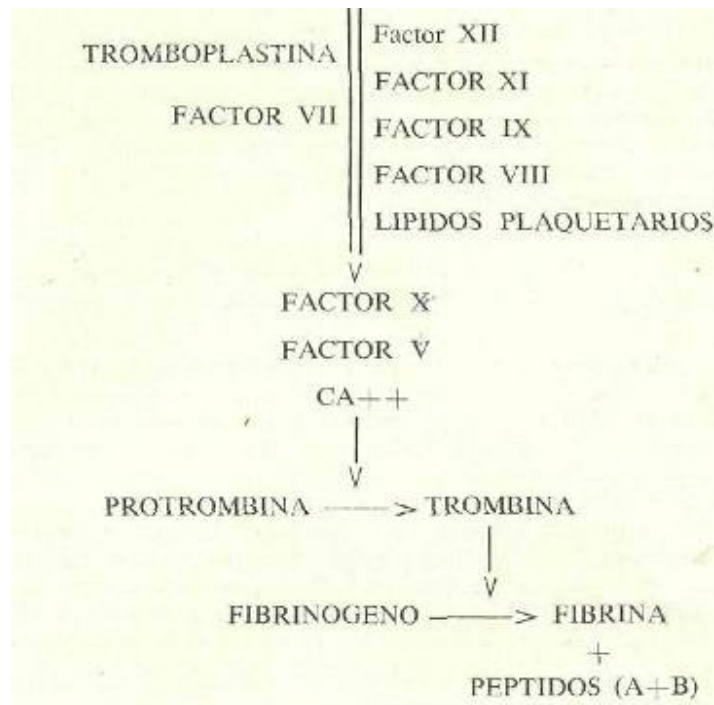


Fig. N° 1

EL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

3:B Excepto por la tromboplastina tisular (factor III) todos los factores de la coagulación sanguínea son componentes normales de la sangre. La adición de una pequeña cantidad de extracto acuoso de casi cualquier tejido del cuerpo, causa una coagulación rápida de la sangre incoagulable que se recoge sin contaminación con tejidos y que se mantiene en contacto con superficies revestidas de silicona. Esto tiene importancia clínica ya que cuando se toma una muestra de sangre para valorar el sistema de coagulación intrínseco es necesario evitar el peligro de una contaminación con tromboplastina tisular que pertenece al sistema extrínseco. Se ha demostrado que un fosfolípido, como la cefalina, y una proteína, se unen para formar la tromboplastina tisular. Esta sustancia se encuentra en la cerebro y de los pulmones. La tromboplastina más activa se encuentra en extractos mayoría de los tejidos orgánicos y puede ser aislada en grandes cantidades del de cerebro, pulmón y placenta (7).

4:E Debido a que la tromboplastina tisular (factor (117) se encuentra prácticamente en cualquier tejido del organismo, no suele presentarse un síndrome hemorrágico debido a su deficiencia. Tal como ya se explicó, la tromboplastina tisular activa el sistema extrínseco de la coagulación sanguínea a partir de su liberación de células dañadas, y puesto que el endotelio vascular contiene tromboplastina tisular, el sistema extrínseco de la coagulación puede también operar intravascularmente. Además, se supone que pequeñas cantidades de trom-

boplastina tisular que penetran al torrente sanguíneo pueden en parte desencadenar la coagulación en el sistema intrínseco.

El factor de Hageman (Factor XII), proteína que interviene en el comienzo de la coagulación, de la sangre al establecer contacto con superficies extrañas (factor de contacto), al parecer no es necesaria para una hemostasia normal. Los pacientes que tienen deficiencia de esta sustancia tienen poca o ninguna tendencia a las hemorragias, aunque la coagulación en un tubo de ensayo se encuentre paradójicamente prolongada.

La falta de calcio tampoco es causa de hemorragia anormal, ya que los efectos **cardiovasculares** y neuromusculares de una hipocalcemia suficiente para producir un trastorno de la coagulación sanguínea, son incompatibles con la vida (2, 3, 7).

5:D Los factores **I**, **V**, **VIII** y **XIII** constituyen el GRUPO DE FIBRINOGENO así llamado debido a que tales factores se consumen durante el proceso de la coagulación, estando presentes en el plasma pero ausentes en el suero. Además, tienden a precipitarse juntos en la fracción del fibrinógeno. No son adsorbidos por el sulfato de bario o sales similares y son fácilmente susceptibles con desnaturalización, especialmente los factores **V** y **VIII**, y por lo tanto su actividad está a menudo reducida en el plasma conservado. Ya que la vitamina K no es necesaria para su síntesis, están presentes en el plasma de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K del tipo de la cumarina. Estos factores tienden a aumentar durante la respuesta inflamatoria y en otros estados de consumo exagerado, así como en el embarazo y con el uso de anticonceptivos orales.

6:A El sangrado copioso a partir de un solo sitio sin una historia anterior de púrpura o de sangrados previos y con un examen físico negativo por petequias, equimosis, hematomas o hemartrosis, sugiere un defecto quirúrgico o anatómico más que un trastorno de la coagulación. La aparición fácil de moretones puede no ser demostración de un trastorno hemorrágico, sino más bien parte de un espectro de normalidad relacionado con el estado de la piel, edad, peso y otras variables. La paciente V.D.C. fue vista posteriormente en la sala de Otorrinolaringología donde un examen cuidadoso reveló la existencia de una pequeña arteria nasal anterior sangrante la cual fue cauterizada. Las pruebas de laboratorio para determinar la tendencia hemorrágica resultaron normales. La enferma fue vista una semana, dos semanas, un mes y dos meses después sin presentar ninguna anormalidad. La menstruación vicariante que se caracteriza por hemorragias extragenitales, especialmente de la mucosa nasal, durante el período de la menstruación, es un trastorno relativamente raro. Las características clínicas de la endometriosis decididamente no encajan en este caso.

7:D La hemofilia clásica, el más frecuente de los trastornos hereditarios de la coagulación resulta de la deficiencia congénita del factor antihemofílico (factor VIII). Se transmite por un gen mutante recesivo unido al sexo, de manera que la enfermedad ocurre casi exclusivamente en varones. Los hijos de un varón hemofílico no están afectados, y no transmiten la enfermedad. Los portadores femeninos heterocigotos no sangran, pero la mitad de sus hijos tienen hemofilia manifiesta, y la mitad de las hijas son portadoras. Las hembras homocigotas, que se observan muy raramente, presentan la enfermedad típica (3).

8:E El tratamiento actual de la hemofilia no es muy satisfactorio. La rápida desaparición del factor VIII de la circulación después de la administración endovenosa hace difícil el restablecimiento, aunque sea momentáneo, de la concentración plasmática a un valor normal. También es necesario elevar el grado de actividad antihemofílica en el plasma del paciente hasta por lo menos un 25%

de lo normal para controlar las hemorragias, lo cual es arduo de alcanzar con los medios generalmente disponibles. Estas hemorragias hemofílicas tienden, característicamente, a persistir o recidivar. Además el plasma y la sangre conservados tienen escasa actividad antihemofílica por lo cual es menester la aplicación de ambos medios en forma fresca para el tratamiento de los episodios hemorrágicos. Por último, algunos pacientes se hacen refractarios a la terapéutica debido al desarrollo de un factor anticoagulante circulante que inhibe específicamente el factor VIII. Los pacientes hemofílicos no deben recibir inyecciones intramusculares (2, 3).

9:C La enfermedad de von Willebrand (hemofilia vascular) es un trastorno hemorrágico caracterizado por un tiempo de hemorragia prolongado y deficiencia de factor antihemofílico junto a una disminución de la adherencia de las plaquetas. Una característica de esta enfermedad es el tiempo de sangría prolongado, anomalía que no se observa con otras enfermedades del tipo hemofílico. La transfusión de plasma, tanto normal como hemofílico, va seguida de un aumento lento pero duradero de la concentración plasmática de factor VIII. Una sola unidad de plasma normal puede lograr un aumento de factor VIII en el plasma del paciente hasta valores normales durante varias horas y acortar el tiempo de hemorragia. El diagnóstico se establece cuando se observa una deficiencia de factor VIII en un paciente con tiempo de sangrado prolongado. Cuando éste no es muy anormal facilita el descubrimiento de la enfermedad la demostración de la eficacia de la transfusión de volúmenes relativamente pequeños de plasma normal para elevar la concentración de factor antihemofílico (3).

10:A y C La manifestación clínica distintiva de la hemofilia es la hemartrosis. Generalmente afecta los codos, las rodillas y los tobillos limitando los movimientos de la articulación enferma y produciendo osteoporosis, atrofia muscular y finalmente una articulación fija e inservible. Lo más importante del tratamiento de la hemartrosis en la hemofilia clásica, es el reemplazo del factor VIII independientemente de si la sangre contenida en la articulación es aspirada o no. Inicialmente está indicada la inmovilización pero los ejercicios deben iniciarse en un plazo de 48 horas para evitar la rigidez articular y la fibrosis. Todas las manifestaciones de la hemofilia clásica se observan en pacientes con enfermedad de Christmas (deficiencia de factor IX) y por lo tanto la hemartrosis es un hallazgo característico de esta enfermedad clínicamente indistinguible de la deficiencia de factor antihemofílico. En la enfermedad de von Willebrand, en la deficiencia congénita del factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma), en la parahemofilia (deficiencia congénita de proacelerina) y en la deficiencia congénita del fibrinógeno, las hemartrosis son raras (5).

11:C La deficiencia congénita del factor estabilizante de la fibrina (factor XIII) es un trastorno raro cuya primera manifestación suele ser la hemorragia umbilical. Esta ocurre de unos días a unas semanas después del nacimiento. La mayor parte de episodios hemorrágicos acompañan a traumatismos. Una herida ligera puede originar la formación de hematomas voluminosos y la hemorragia se retrasa típicamente hasta 24 a 36 horas después de producirse la lesión. Una característica única de la enfermedad es el trastorno en la curación de las heridas, con la formación de tejido de granulación laxo y cicatrices voluminosas. El diagnóstico se establece demostrando que los coágulos del plasma del paciente son solubles en urea 5 Molar o en ácido monocloroacético 1 Molar, en contraste con los coágulos normales que son insolubles (3).

12:B Los defectos hereditarios de la coagulación generalmente alteran un solo factor y el defecto persiste a un nivel constante a través de toda la vida. Este nivel fijo puede ser distinto en diferentes individuos pero es usualmente

constante en una familia dada. Los patrones hereditarios para los factores de la coagulación están claramente establecidos. Tal como se observa en el cuadro N° 2 la mayoría se hereda en la forma autosómica recesiva con excepción de las deficiencias de los factores VIII y IX que son recesivas ligadas al sexo. En la enfermedad de von Willebrand el tipo de herencia es autosómico dominante aunque también puede ser recesivo. La defibrinogenemia congénita, un trastorno con fibrinógeno normal en cantidad pero anormal en estructura y coagulabilidad, parece también transmitirse en la forma autosómica dominante.

CUADRO N° 2

TIPOS DE HERENCIA DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION

<i>Factor</i>	<i>Tipo de herencia</i>
RECESIVO:	
I	Autosómico
II	Autosómico
V	Autosómico
VII	Autosómico
VIII	Ligado al sexo
IX	Ligado al sexo
X	Autosómico
XI	Autosómico
XII	Autosómico
XIII	Autosómico

13:A En la reacción final común de ambos sistemas de la coagulación (Fig. N° 1), la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina por medio de una proteólisis parcial. El fibrinógeno que tiene un peso molecular de más o menos 340.000, está compuesto de tres cadenas de polipéptidos: *alfa*, *beta* y *gamma*. La trombina ataca los cuatro enlaces de arginina-glicina produciendo dos fibrinopéptidos diferentes, el A y el B, que constituyen cerca del 3% de la molécula de fibrinógeno. De estos, el péptido A (que consiste de 19 aminoácidos) es liberado en forma tardía durante la reacción. Ahora se sabe que el péptido B favorece la contracción vascular y por ello disminuye el flujo sanguíneo. El siguiente paso es la espontánea polimerización de los monómeros de fibrina dentro de la red de fibrina. Tanto la agregación término-terminal como la latero-lateral ocurren por medio de enlaces de hidrógeno.

14:D Los factores protrombina, proconvertina, factor Christmas y factor Stuart (II, VII, IX y X) dependientes de la vitamina K, para completar su síntesis en el hígado, son llamados los factores del GRUPO DE LA PROTROMBINA. La vitamina K es liposoluble y necesita la presencia de las sales biliares para su absorción del intestino delgado. Es suministrada abundantemente en la dieta como K1 y como K2 por la producción bacteriana dentro del tracto gastrointestinal, aunque no se sabe en qué grado esta última es absorbida. La síntesis de estos factores es defectuosa cuando la vitamina K es inadecuadamente absorbida, por diferentes causas que se discutirán posteriormente. Los factores del

grupo de la protrombina son adsorbidos por el sulfato de bario, no son activados por la trombina, y, excepto por la protrombina, no son consumidos durante el proceso de la coagulación. Además, son estables y se conservan bien en el plasma almacenado.

15:D El tiempo parcial de tromboplastina mide: la coagulación intrínseca (factores VIII, IX, XI y XII), factores que son comunes a ambos sistemas (factores V y X) y la conversión de fibrinógeno a fibrina. Un tiempo prolongado refleja una deficiencia o una inhibición de los factores mencionados, que pueden ser diferenciadas por una mezcla 1:1 de plasma normal con plasma del paciente. Si la prueba está prolongada y el tiempo de protrombina es normal la causa puede ser encontrada repitiendo la prueba con los suplementos del suero normal (que contiene los factores IX, X, XI y XII) o del plasma adsorbido (que contiene los factores V, VIII, XI y XII). Si el tiempo de protrombina es normal, las deficiencias de los factores V y X pueden ser excluidas. Esta prueba es de gran valor para detectar hemofilia (deficiencia de los factores VIII y IX) pero debe ser realizada lo más exactamente posible, agregando calcio a una mezcla preincubada de plasma citratado, activador de superficie (caolín) y un sustituto para el fosfolípido de las plaquetas (cefalina).

16:D y F El tiempo de trombina (TT) es el tiempo requerido para que conversión final del fibrinógeno a fibrina, y está prolongado cuando los niveles una cantidad establecida de trombina coagule el plasma. Sirve para probar la de fibrinógeno son menores de 100 mg/100 ml. Es también alterado por los inhibidores de la reacción fibrinógeno-fibrina (heparina, globulinas anormales y los productos de desintegración de la fibrina). Si el tiempo de trombina es normal, podemos descartar una deficiencia de fibrinógeno (A) en nuestra paciente. Por otra parte, el tiempo de protrombina revela defectos en el sistema extrínseco (factor VII) y en los factores comunes a ambos sistemas (factores V y X). La prueba también incluye la conversión de fibrinógeno a fibrina y por lo tanto es influenciada por los trastornos que prolongan el tiempo de trombina. El tiempo de protrombina normal de H.J.M. nos excluye, por lo tanto, deficiencias de proacelerina, proconvertina y factor Stuart (B, C y E). De este modo, sólo nos queda por descartar deficiencias en el sistema intrínseco de la coagulación, es decir de los factores VIII, IX, XI y XII (6).

17:E El diagnóstico de deficiencia de vitamina K se establece al demostrar un tiempo de protrombina notablemente alargado, que se acorta en pocas horas después de administrar vitamina K. Un error médico bastante frecuente es la administración indiscriminada de vitamina K a todo paciente que sangra. Solamente en los casos en que se establezca una alteración fisiopatológica que impida la absorción adecuada de la vitamina K del tracto intestinal o que se conozca del uso de drogas que produzcan un antagonismo competitivo para la vitamina, está justificado el empleo terapéutico parenteral de la misma. Se ha demostrado tal alteración o inhibición en los siguientes estados patológicos: administración oral prolongada de agentes antibacterianos, enfermedad hemorrágica del recién nacido, ictericia obstructiva u obstrucción biliar, fistula biliar, síndromes de malabsorción intestinal y las intoxicaciones con cumarina o indandiona, salicilatos o propiltiuracilo. En la insuficiencia hepática severa no pueden ya sintetizarse los factores del grupo de la protrombina y por lo tanto el efecto aditivo de la vitamina K es prácticamente nulo. Quizás pueda emplearse el dar vitamina K a un paciente con insuficiencia del hígado para evaluar el fisiopatología de la misma, no sabremos que valor pueda tener este procedimiento, proceso evolutivo de la enfermedad, pero mientras no conozcamos más de la En estos casos, el tiempo de protrombina suele estar prolongado pero la administración de vitamina K tiene poco a ningún efecto correctivo.

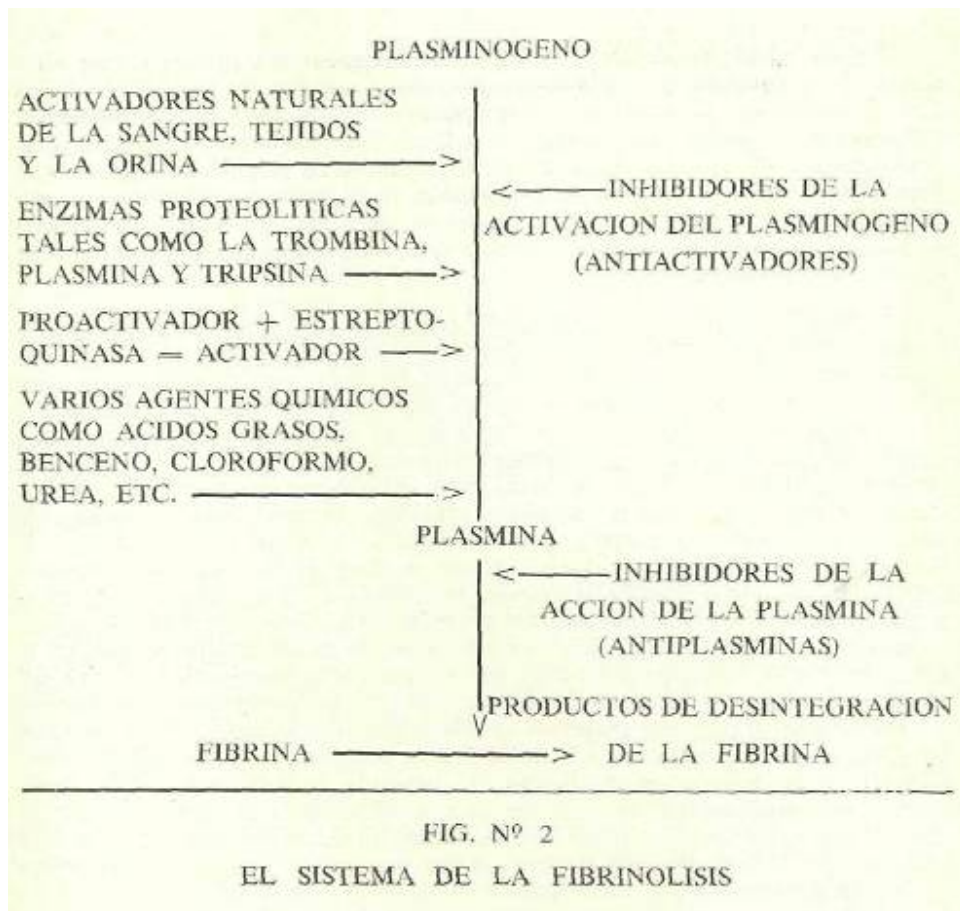
18:B La renovación de los factores de la coagulación puede ser evaluada ya sea por la inyección de proteínas marcadas con yodo radioactivo (por ejemplo fibrinógeno-T 125) o por transfusiones de plasma en pacientes con deficiencias aisladas de un factor determinado. El grado de desaparición de los miembros del grupo de la protrombina, puede también medirse después del bloqueo de la síntesis de los mismos por antagonistas de la vitamina K. Las curvas de desaparición de los factores son usualmente bifásicas. La primera pendiente representa el equilibrio con la reserva extravascular, y la segunda el recambio metabólico. El grado de recambio aproximado de los factores de la coagulación es expuesto en el cuadro N° 3.

CUADRO N° 3

GRADO DE RECAMBIO DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION

<i>Factor de la coagulación</i>	<i>Tiempo promedio aproximado de desaparición (HRS)</i>
VII	5
V, VIII	15
IX	25
X, XII	40
Protrombina	60
Fibrinógeno, XIII	90

19:A La sangre contiene un poderoso sistema proteolítico capaz de digerir 3a fibrina con el propósito de restablecer la circulación después de la oclusión trombótica. El sistema está diseñado en forma muy semejante al sistema de la coagulación sanguínea con profactores inactivos, activadores o inhibidores (Fig. N*? 2). La sustancia efectora es la plasmina, una enzima proteolítica similar a la tripsina en su habilidad para digerir varias proteínas en especial la fibrina. El sitio de hidrólisis de la plasmina sobre la fibrina es a nivel de los enlaces peptídicos que unen los residuos de arginina-lisina.



20:C La plasmina es una endopeptidasa de especificidad relativamente indiferenciada. Dada su intensa capacidad proteolítica, la plasmina puede digerir sustancias proteicas diversas que incluyen el fibrinógeno, la fibrina, la proace-lerina, el factor antihemofílico y la caseína. *In vivo*, la plasmina igualmente actúa selectivamente sobre la fibrina, la cual, durante la fibrinólisis, se desintegra sucesivamente en fragmentos cada vez más pequeños, y finalmente resistentes a la acción de la plasmina, llamados productos de desintegración de la fibrina ("fibrin split producís").

21 :E La activación fisiológica del sistema fibrinolítico sigue al ejercicio vigoroso, la anoxia o el "stress". También puede ser desencadenada por estímulos como el electrochoque, la neuromiografía, la hipoglicemia, la isquemia y la inyección parenteral de adrenalina, acetilcolina, ácido nicotínico o pirógenos. El aumento de la actividad fibrinolítica se observa asimismo en ciertas enfermedades como los procesos hematológicos malignos, la cirrosis del hígado y diversas infecciones. La fibrinólisis se encuentra relacionada con la coagulación por varios mecanismos: el daño tisular y el factor XII activado desencadenan ambas, la coagulación y la fibrinólisis; y la trombina activa directamente al plasminógeno. El aumento de la fibrinólisis es usualmente una consecuencia de un aumento de la coagulación. Por ejemplo, la coagulación intravascular diseminada provoca una respuesta fibrinolítica máxima.

La fibrinólisis puede ser inducida terapéuticamente en pacientes, por infusiones de uroquinasa (o estreptoquinasa) para acelerar la resolución de la embolia pulmonar. La uroquinasa actúa como un activador del plasminógeno, potente pero pasajero. La plasmina resultante lisa los factores V, VIII y el fibrinógeno, así como el coágulo de fibrina previamente formado. A pesar de la depleción de estos factores de la coagulación y de la acumulación de los productos finales inhibidores, usualmente no ocurre un sangrado anormal en ausencia de trauma o cirugía recientes. La terapia con uroquinasa está libre de complicaciones con anticuerpos tal como se ve con el uso de estreptoquinasa.

22:B El diagnóstico de hipofibrinogenemia se establece determinando la concentración de fibrinógeno en el plasma (Normal: 200-400 mg/100 ml) pero puede también ser sugerido por el aspecto de la sangre que coagula en un tubo de ensayo. La pequeña cantidad de fibrina que se forma origina un coágulo que se licúa durante su retracción. Este fenómeno es característico de la hipofibrinogenemia y no debe interpretarse como una manifestación de exceso de actividad fibrinolítica. La disminución de fibrinógeno se observa en diversos trastornos clínicos como la cardiopatía congénita cianótica, la enfermedad amiloide, la púrpura fulminante, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, trombosis venosas masivas, el hemangioma cavernoso del hígado, la administración de sangre incompatible, la septicemia, las enfermedades neoplásicas, la circulación extracorpórea y las intervenciones quirúrgicas cardiovasculares. Los mecanismos por los cuales se producen alteraciones en la concentración de fibrinógeno en estos casos incluyen: la disminución relativa del fibrinógeno por un hematócrito demasiado alto (A), la disminución de la síntesis del fibrinógeno, el consumo exagerado de fibrinógeno por la formación de trombos (C y E), la producción aumentada de fibrina, la coagulación intravascular diseminada (F) y la dosificación insuficiente de heparina durante procesos de circulación extracorpórea (D). A pesar de que el fibrinógeno es producido por el hígado, raramente la enfermedad hepática causa deficiencia intensa del factor I a menos que el trastorno parenquimatoso sea muy grave. Las causas obstétricas de hipofibrinogenemia son discutidas en la siguiente respuesta.

23:E Durante el embarazo pueden presentarse cualquiera de los siguientes cuatro procesos obstétricos clásicos que son capaces de producir una alteración en la coagulación de la sangre: el desprendimiento prematuro de la placenta, la retención prolongada de un feto muerto, la embolia del líquido amniótico y el aborto séptico.

El desprendimiento prematuro de la placenta se produce en una de cada cien pacientes que dan a luz, y cuando se acompaña de ausencia completa de ruidos cardíacos fetales, puede esperarse que se produzca una coagulación intravascular diseminada con consumo de fibrinógeno, la cual debe tratarse con el vaciamiento uterino por la vía más adecuada.

Después de la decimosexta semana del embarazo puede producirse la muerte fetal intrauterina, y en este caso, habrá defecto de la coagulación sanguínea en dos de cada cien pacientes. Como el trastorno de coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia se desarrolla muy lentamente (en plazo de cuatro semanas) no está justificado el que se produzca el síndrome, pues mucho antes el útero debería ser evacuado con el método obstétrico apropiado.

La embolia del líquido amniótico es un trastorno fatal que puede originar colapso vascular y muerte antes de establecer cualquier tratamiento. Generalmente se presenta con el parto difícil y la presencia de membranas rotas, existiendo una vía que permite la entrada del líquido amniótico al sistema vascular

materno. Si la paciente no muere tiene 40% de probabilidades de presentar el fenómeno de fibrinólisis-fibrinogenólisis. En este caso los agentes antifibrinolíticos están indicados para corregir el defecto de la coagulación.

En el aborto séptico puede producirse también el síndrome de coagulación intravascular como consecuencia de la acción de las endotoxinas bacterianas en el torrente circulatorio materno. La administración de grandes dosis de antibióticos constituyen parte del tratamiento de estos casos de choque bacteriano (4).

24:B Cuando el plasma adquiere un inhibidor dirigido contra alguno de los factores normales de la coagulación o un intermediario, hay una marcada prolongación de la coagulación *in vitro* cuando una pequeña cantidad de tal plasma es agregado a un plasma normal. La causa más común de la inhibición es la formación de los productos finales de la fibrina o el fibrinógeno, que inhiben la polimerización de los monómeros de fibrina, tal como se demuestra por la prolongación del tiempo de trombina. Ocasionalmente, proteínas anormales como las crioproteínas o las paraproteínas también actúan como anti-trombinas.

Más raramente el inhibidor es de la forma de un anticuerpo contra uno de los factores coagulantes o productos intermediarios de la coagulación. Tales anticuerpos están usualmente dirigidos contra el factor VIII, y son vistos en cerca del 20% de los sujetos con deficiencia del factor antihemofílico intensamente tratados con reposición del factor. También se han visto en el postparto y durante la ancianidad. En el lupus eritematoso disseminado, un inhibidor parece ser un autoanticuerpo que inhibe al activador de la protrombina.

25:A Durante las consideraciones terapéuticas de la coagulación intravascular diseminada es necesario recordar los dos tipos patogénicos de estados fibrinolíticos: en los trastornos fibrinolíticos primarios hay un aumento sostenido de la actividad proteolítica del plasma (hiperplasminemia) que digiere grandes cantidades de fibrinógeno. (fibrinogenólisis), mientras que en las formas secundarias se produce una coagulación intravascular diseminada (desfibrinación). Aunque desconocido su mecanismo de acción, la heparina suele ser eficaz para controlar las manifestaciones hemorrágicas que se presentan en la coagulación intravascular diseminada. Los derivados de la cumarina parecen ser sólo efectivos cuando son dados a grandes dosis por la vía oral, pero todavía no se ha alcanzado seguridad con este tratamiento. Tanto el ácido epsilon-aminocaproico como el fibrinógeno, están contraindicados en el síndrome de coagulación intravascular diseminada debido a que ellos sólo producirían un mayor aumento de la coagulación intravascular (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—BRODSKY, I. y SIEGEL, N. H.: "Diagnóstico y Tratamiento de la Coagulación intravascular Diseminada" Clin. Med. N. A. 54: 555, 1970.
- 2.—HARKER, L. A.: "Hemostasis Manual" publicado por University of Washington Medical School. Seattle, Washington. 1970.
- 3.—HARRINGTON, W. J., LOCKARD CONLEY, C. y SHERRY, S.: "Trastornos Hemorrágicos". Tratado de Medicina Interna, Cecil-Loeb, Editorial inter americana. México, Duodécima Edición. Págs. 1158-1177, 1968.
- 4.—MESSER, R. H.: "Problemas de Coagulación en Obstetricia" Clin. Med. N. A. 53: 1085, 1969-
- 5.—PEARSON, H. A.: "Enfermedades Hemorrágicas" Tratado de Pediatría de Nelson, Vaughan y McKay, Salvat Editores, España, sexta edición. Págs. 1109-1119, 1971.
- 6.—WALTER BOWIE, E. J. y OWEN Jr. C. A.: "Valoración del Mecanismo Hemostático" Clin. Med. N. A. 54: 881, 1970.
- 7.—WEST, E. S.; TODD, W. R.; MASÓN, H. S. y VAN BRUGGEN, J. T.: "Coagulación de la Sangre" Bioquímica Médica, Editorial Interamericana, México, cuarta edición, Págs. 446-453, 1969.