

SOBRE LA FISILOGIA DE LA COAGULACION SANGUINEA Y LA FIBRINOLISIS COMO BASES EN EL EMPLEO CLINICO DE ANTICOAGULANTES, TROMBOLITICOS E INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS*

Dr. Jürgen Van de Loo

El hecho de que la sangre se transforme, en el curso de una hemorragia, del estado líquido al sólido y que se forme un tapón en el sitio de la lesión y que la sangre fuera del cuerpo, después de un tiempo, se coagule, ha sido siempre un fenómeno conocido. Pero es hoy menos conocido que el proceso contrario, es decir, la licuefacción de los coágulos sanguíneos o sea la fluidificación de la sangre coagulada. Los sacerdotes en el viejo Egipto, flagelaban los animales de sacrificio antes de la muerte y observaban que la sangre recogida para los oficios sagrados, se solidificaba poco tiempo después y posteriormente se licuaba nuevamente permaneciendo en estado líquido. Hoy sabemos que por el "stress" del flagelamiento, el sistema fibrinolítico de los animales se activa y así, la fibrina formada por la coagulación se hace otra vez líquida. La ciencia de la coagulación sanguínea y de la fibrinólisis es relativamente joven.

Los trabajos de investigación en el campo de la coagulación comenzaron hace aproximadamente 30 a 40 años. En relación con la fibrinólisis estos trabajos se iniciaron apenas en el año 50.

Los conocimientos en estas materias y sus deducciones para el diagnóstico y terapia de los trastornos patológicos de estos sistemas, son por lo mismo aún no bien conocidos por los médicos.

Con respecto al significado actual de los síndromes trombóticos y hemorrágicos en la patogénesis de numerosas enfermedades el conocimiento de sus bases se ha hecho una necesidad.

A ustedes les será presentado el actual estado de la ciencia sobre la bioquímica de ambos sistemas coagulación y fibrinólisis.

Después será comentado su significado fisiológico, la patología de la coagulación y fibrinólisis y finalmente la intervención médica en ambos sistemas en forma de terapia anticoagulante y trombolítica.

Una definición de concepto sería la de que los procesos en la detención de una hemorragia o en la formación de una trombosis, no son idénticos. Ambos procesos son de naturaleza compleja. En la detención de la he-

* Conferencia dictada en el "Primer Centenario de la Universidad Nacional de Colombia".

morragia, son la contracción vascular y la formación del tapón trombotico, los hechos de decisivo significado etiológico; en la trombogénesis intravascular, estos fenómenos se deben a alteraciones de la íntima y a condiciones circulatorias especiales.

La fibrinólisis es equiparable con la disolución de los coágulos o de los trombos. La activación del sistema fibrinolítico, conduce a la formación de fermentos que degradan la fibrina. Con esto, en un trombo se ataca solamente a la red de fibrina y no a los componentes celulares, leucocitos, eritrocitos, y trombocitos. De ahí que la fibrinólisis sea un proceso bioquímico con cuya ayuda pueda producirse una trombolisis.

Dirijámonos ahora a una visión gráfica de la bioquímica de los dos sistemas.

Se facilita la comprensión, si se deja en claro desde un principio que coagulación y fibrinólisis están en íntima relación; más exactamente dicho, equilibradas bajo condiciones fisiológicas y patológicas. Además, cada sistema está compensado por la acción de activadores e inhibidores.

Coagulación y fibrinólisis, activadores e inhibidores, se equilibran mutuamente dentro de ambos sistemas. Este estado de equilibrio funcional, se refleja nuevamente en el hecho de que ambos sistemas se desarrollan en principio en una forma sorprendentemente parecida. El proceso de activación de coagulación y de fibrinólisis se ordenan en tres etapas. El punto final de la coagulación es la formación de la fibrina, y el de la fibrinólisis es la licuefacción de la fibrina. En ambos casos, la formación escalonada de fermentos proteolíticos activos precede al punto final de la reacción.

La coagulación sanguínea, es decir, la formación de fibrina, representa entre otros tan solo uno de los factores causales. De la misma manera debe considerarse la fibrinólisis en su lugar correspondiente respecto a otros factores.

La primera etapa del sistema de coagulación está caracterizada por la formación del activador de la protrombina, también llamado tromboplastina o tromboquinasa.

En el sistema fibrinolítico esto corresponde a la formación del activador del plasminógeno como producto de reacción de diversas quinazas y preetapas plasmáticas.

Lo que en la segunda etapa del sistema de coagulación representa la formación de trombina, es en el sistema fibrinolítico la formación de plasmina. Ambos fermentos y su actividad dan al sistema su nombre:

La trombina conduce el fibrinógeno a fibrina, es decir, produce **coagulación**. **Plasmina** licúa la fibrina nuevamente, actúa por consiguiente en **fibrinólisis**.

En la primera etapa del sistema de coagulación, la formación del activador de la protrombina en oposición a la segunda y tercera etapa, es un proceso extraordinariamente complejo y a su vez un proceso de etapas múltiples, en el cual, participan al tiempo con los factores de coagulación plasmáticos XII, XI, X, IX, VIII y V, también iones de calcio y un fosfolípido de los trombocitos. Este modo de formación del activador de la protrombina, independiente de los factores tisulares, es designado como "sistema intrínseco" que puede compararse al llamado "sistema extrínseco", en el cual, puede formarse un activador electivo de protrombina, de substancias lipoideas

liberadas de tejidos y llamadas tromboplastinas tisulares, junto con los factores VII, X y iones de calcio.

La llamada "reacción en cascada" del sistema intrínseco, se produce por medio de la activación del denominado factor de contacto de Hageman, hoy llamado factor XII. Con ciertas limitaciones podría decirse que la coagulación intravascular, por ejemplo la formación de una trombosis, está ligada a la activación del sistema intrínseco, mientras que en la detención de una hemorragia obra el sistema especial extrínseco después de la destrucción de tejidos. La segunda etapa de transformación de trombina bajo la influencia del activador de la protrombina, requiere como todas las reacciones de la primera etapa, la presencia de iones de calcio.

En cambio, la actividad proteolítica de la trombina, es independiente del calcio con respecto a su sustrato de fibrinógeno. En la proteólisis del fibrinógeno, se forman primeramente péptidos hidrosolubles, los llamados "Fibrin Monómeros", que en una segunda etapa de reacción, se acumulan con los polímeros de la fibrina. Para la estabilidad del coágulo de fibrina contribuye finalmente, el efecto del factor fibrinoestabilizador o factor XIII, cuya ausencia conduce a una estructura desorganizada y floja del coágulo. Aquí ven ustedes que como ya se indicó en el comentario del estado de equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, los fermentos activos vinculados a cada una de las etapas de reacción, pueden ser frenados por medio de sustancias fisiológicas inhibitoras, o sean los así llamados "inhibidores".

Las sustancias inhibitoras de la primera fase son denominadas como **antitromboquinasas**. Una sustancia

inhibidora fisiológica y terapéutica muy importante, una antitrombina, es la heparina, un producto de los granulocitos basófilos. También se conocen las sustancias inhibitoras de la polimerización de la fibrina llamadas **antipolimerasas**, que resultan de la degradación de fibrina. Clínicamente las sustancias inhibitoras más importantes de la coagulación de la sangre son las **cumarinas**. Esta clase de sustancias actúan probablemente por inhibición de la biosíntesis de proteínas de coagulación en la célula hepática por bloqueo del sistema citocrómico de la respiración celular.

Ya oímos que la primera etapa en la construcción del sistema de fermentos fibrinolíticos está caracterizada por la formación del llamado activador de plasminógeno. Esta formación también puede resultar por diferentes caminos. Por un lado, hay numerosos tejidos principalmente, útero, suprarrenales, pulmón, próstata y otros muy ricos en activador de plasminógeno, de modo que lesiones de estos tejidos pueden conducir a una activación del sistema fibrinolítico.

Además los granulocitos contienen activadores celulares los cuales, posiblemente se liberan con la destrucción celular y con ello pueden activar el plasminógeno. También distinguimos en la fibrinólisis, un sistema netamente plasmático donde las quininas de determinadas preetapas plasmáticas pueden formar el activador sanguíneo. Si existe realmente una molécula propia como reacción asociada de estas quininas, el así llamado proactivador, o si pequeñas huellas de plasminógeno reaccionan con las llamadas quininas, es todavía motivo de viva discusión. Una quinasa ajena al cuerpo la cual ha obtenido

en los últimos años un gran significado, es un producto del estreptococo beta-hemolítico, la estreptoquinasa. Esta substancia desempeña actualmente el principal papel en la activación medicamentosa del sistema fibrinolítico. La conversión del plasminógeno en plasmina bajo la influencia del activador de plasminógeno, es probablemente una reacción proteolítica con desdoblamiento final de algunos aminoácidos de la molécula de plasminógeno.

En la tercera etapa actuará la proteasa activa plasmina como fermento desdoblador de la fibrina. La fibrina es ciertamente el sustrato al cual la plasmina tiene la mayor afinidad; sin embargo, el fermento puede desdoblar otros diferentes cuerpos proteicos naturales y sintéticos, así como Ester. De gran significado clínico es por ejemplo, su actividad sobre el fibrinógeno y otros factores de coagulación. Los productos de desdoblamiento solubles de la licuefacción de la fibrina tienen como ya se expresó anteriormente, actividad antipolimerasa. Los llamados antiactivadores existirán tal vez en forma fisiológica, pero datos más concretos sobre su identidad no son aún conocidos. Inhibidores de la plasmina los llamados antiplasminas han sido descritos, en cambio, múltiples veces en los últimos años. Los inhibidores fisiológicos probablemente más importantes de la plasmina son: el llamado antiplasmina progresiva, que ha sido identificado por medio de métodos inmunológicos como alpha-antitripsina, y la antiplasmina de efecto inmediato que es idéntica a la alpha-2-macroglobulina.

Otro inhibidor fisiológico que también inhibe la actividad plasminógena así como también la actividad plasmina, es un inhibidor de proteinasas

extraído del páncreas, parótida y pulmón, el cual ha sido aislado en el preparado de Trasylol.

Mientras que el papel fisiológico de esta substancia es poco conocido, como antifibrinolítico ha llegado a ser de una importancia clínica extraordinaria especialmente como inhibidor de proteinasas.

Como inhibidores sintéticos del sistema fibrinolítico que inhibe especialmente la activación de plasminógeno, conocemos hoy en día, el ácido Epsilon Aminocaproico así como substancias relacionadas con los ésteres tales como Amcha y Pamba. Sobre el significado terapéutico de estas substancias oiremos posteriormente en la parte clínica de esta exposición.

Después de esta introducción a la bioquímica del sistema de la coagulación y de la fibrinólisis, echaremos un vistazo al significado fisiológico de ambos sistemas. Para esto hay que recordar desde un comienzo y nuevamente, el hecho de que ambos sistemas deben ser considerados en un estado de equilibrio funcional, el cual, puede ser llevado a la siguiente fórmula simplificada: coagulación excesiva con formación de fibrina, conduce a una fibrinólisis aumentada. Así se compensa nuevamente el trastorno del equilibrio.

Una de las funciones más importantes del sistema de coagulación se hace patente en la detención de la hemorragia. Ya se mencionó anteriormente, que la hemostasis no es idéntica a la coagulación sanguínea, más bien es la precipitación de fibrina y con ello la formación de una compacta red, con células sanguíneas atrapadas, la aglutinación de los trombocitos y la formación del trom-

bo trombocítico en el sitio de la lesión vascular. Ciertamente hay que anotar aquí que las huellas de trombina y con ellas la actividad de coagulación, desempeñan probablemente un papel como factor desencadenante en la aglutinación de trombocitos. La teoría del equilibrio hemostático entre coagulación y fibrinólisis, exige que también la actividad fibrinolítica sea liberada. Si fuera permitido argumentar en este punto teológicamente, la conservación de excesiva actividad de coagulación sería en el caso de la homeostasis de interés para todo el organismo para el mantenimiento de la integridad vascular. Así se puede explicar en realidad que la fibrinólisis secundaria aumentada, localmente es neutralizada por medio de un alto potencial de inhibidores de fibrinólisis en la placa hemostática. Este potencial de inhibidores es suministrado por la antiplasmina de los trombocitos. Recientemente se ha supuesto precisamente que los trastornos hemostáticos en la trombocitopenia, no se deben tanto a que el trombo trombocítico primario se forme lenta e insuficientemente sino a que el potencial antifibrinolítico esté fuertemente reducido, y el aumento local de fibrinólisis reactiva diluya nuevamente la red de fibrina de las placas hemostáticas.

Una teoría que hasta hoy no ha sido ni demostrada ni refutada, supone que el sistema vascular en su totalidad está revestido de una fina capa de fibrina submicroscópica, la cual garantiza en forma de capa de protección, la integridad del sistema vascular sanguíneo. Esta película de fibrina endovasal, se encuentra según este concepto en estado permanente de desintegración y de regeneración. La desintegración, está sometida a una actividad fibrinolítica latente. La regeneración, a permanente forma-

ción de fibrina en mínimas cantidades. Una modificación de esta teoría según Lüscher dice que tales actividades de coagulación continuadas no conducen a la formación de una película continua de fibrina, sino que por la descamación fisiológica del endotelio se forman localmente, pequeñas capas de fibrina que cubren transitoriamente el defecto endotelial. Una actividad fibrinolítica latente desencadena nuevamente estos pequeños coágulos de fibrina, después de la regeneración de la célula endotelial. Como hipótesis de trabajo, estas suposiciones han sido muy fructíferas, pero la segunda confirmación experimental falta todavía.

La formación de fibrina, o sea la activación del sistema de coagulación, sigue desempeñando un papel fundamental en la inflamación. Ungar ha llamado la atención especialmente sobre el significado de ambos sistemas en el mecanismo patogenético de los procesos inflamatorios. La precipitación de fibrina en el exudado inflamatorio, conduce a una limitación e impermeabilización del foco de inflamación y evita que el germen bacteriano se propague libremente. El significado de los sistemas de coagulación y de fibrinólisis para la patogénesis de la inflamación, encuentra su expresión, por ejemplo, en la diferenciación de una inflamación de la piel localizada en forma de abscesos producidos por estafilococo. En oposición a la inflamación cutánea difusa, mal limitada y flegmenosa, de tipo estreptocócico. La enzima estreptoquinasa es conocida por la bioquímica del sistema fibrinolítico como producto del estreptococo beta-hemolítico, que actúa en las inflamaciones y que causa por este germen una fuerte activación local del sistema fibrinolítico. A causa de esto, se desintegra el borde fibrinoide que para

otros tipos de inflamaciones es efectivo, dejándoles a los gérmenes una libertad de expansión hacia la vecindad.

Finalmente debe recordarse la importancia de la coagulación y de la fibrinólisis para la curación de la herida. La red de fibrina la así llamada costra que cubre primeramente la superficie de la herida, cubre nuevamente uno a otro los segmentos tisulares separados y los pone en con-

tacto: es la base en la cual penetran los capilares y las proliferaciones conjuntivas. El aumento de la actividad fibrinolítica conduciría así a una destrucción prematura de esta base de fibrina y con ello a un trastorno de la granulación. Al contrario, la represión de la actividad fibrinolítica debería estimular la curación en este sentido. Se pudo demostrar que la influencia de los inhibidores fibrinolíticos, acelera la curación de la herida y aumenta la solidificación de la cicatriz resultante.