PATOLOGIA DE LA COAGULACION Y FIBRINOLISIS. POSIBILIDADES TERAPEUTICAS DE LA INTERVENCION EN AMBOS SISTEMAS*

Dr. Jürgen Van de Loo

En la primera parte de mi exposición, expliqué a ustedes los mecanismos bioquímicos de los sistemas de coagulación y fibrinólisis, y se habló del significado fisiológico de ambos sistemas de fermentos. En la segunda parte debe ser descrita por lo pronto su patología y serán comentadas luego las posibilidades de una intervención medicamentosa en ambos sistemas, en el sentido de una inhibición o activación de la fibrinólisis o de la coagulación.

La descripción de los trastornos patológicos de la coagulación y de la fibrinólisis está ligada en cierto modo a estados de actividad aumentada por un lado y por otro lado, actividad disminuida o inhibida. Para comenzar, debe indicarse nuevamente lo ya comentado en nuestra primera parte, acerca del estado de equilibrio funcional de los dos sistemas. El mantenimiento de este estado de equilibrio, exige un intercambio entre activación de uno y otro sistema, o sea entre activadores e inhibidores dentro de ambos sistemas. De acuerdo con esto, hay que distinguir por un lado una coagulación disminuida o hipocoagulabilidad, y coagulación aumentada o hipercoagulabili-

dad. Por otro lado, una actividad fibrinolítica aumentada o sea hiperfibrinólisis. Finalmente se agrega un comentario sobre trastornos combinados de ambos sistemas.

Hipocoagulabilidad

Se distinguen una disminución espontánea de la coagulación y una hipocoagulabilidad inducida. Al primer caso, pertenecen por naturaleza el gran grupo de las coagulopatías verdaderas. Con ésto, nos referimos a los estados de carencia, determinados genéticamente, de cada uno de los factores de coagulación. El trastorno de coagulación clásico de esta especie es la hemofilia A, o la carencia del factor VIII o los menos frecuentes estados de carencia de factor IX así como de los factores X - XI - XII. En segundo lugar, puede resultar una baja de la coagulación sanguínea, cuando falta o está disminuido el factor trombocítico III, indispensable al mecanismo del sistema intrínseco. La falta de este factor puede ser debida a un defecto cualitativo de trombocitos o sea una trombocitopatía. En tercer lugar, son

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

conocidos los estados de carencia secundarios de diversos factores de coagulación, especialmente de protrombina, en las hepatopatías crónicas, ya que aquí el órgano de la biosíntesis de la proteína de coagulación está afectado. En el grupo de la disminución espontánea de la coagulación deben ser incluidos los patológicamente muy complejos y así llamados, síndromes de desfibrinización o coagulopatías de desgaste, las cuales, se nos presentan especialmente en ginecología y cirugía. Estos cuadros patológicos serán diferenciados y comentados extensamente más adelante en los trastornos combinados de coagulación y fibrinolisis.

Como típico ejemplo de una hipocoagulabilidad inducida por intervención médica, podemos nombrar el tratamiento con anticoagulantes. Se trata aquí de una inhibición medicamentosa conscientemente inducida del sistema de coagulación, con el objeto de evitar una trombosis. Volveremos más tarde a esta forma de tratamiento.

Hipercoagulabilidad

La coagulación disminuida de la sangre que vá a la par con una tendencia a la hemorragia, se comparará en el próximo cuadro con la coagulación aumentada o sea la hipercoagulabilidad. Estos estados suelen ir paralelos a la tendencia de formación de trombosis. En consideración a los mismos principios de clasificación en trastornos espontáneos inducidos, se presenta bajo hipercoagulabilidad espontánea:

1) Desintegración de carcinomas.
2) Tumores del páncreas, y 3) Neumonías. Esta enumeración tampoco es completa, pero comprende algunas enfermedades básicas clínicamente características.

Una elevación inducida de la coagulación con tendencia a la trombosis, puede tener un efecto local o generalizado. Como ejemplo de ésto, podemos anotar en primer lugar, heridas con gran destrucción de tejidos y con ésto una liberación de sustancias que activan la coagulación. De acuerdo con ésto, las intervenciones quirúrgicas especialmente frecuentes en la próstata, vejiga, vaso e intestino, tienden a aumentar la formación de trombosis, probablemente debido a la liberación de sustancias tisulares activadoras de la coagulación. Como tercer estado, se presenta un síndrome clínicamente importante o sea por la interrupción brusca de un tratamiento con anticoagulantes o trombolíticos. Aquí podría tener lugar por el fenómeno de rebote un pasajero aumento de la tendencia a la formación de trombosis, como un mecanismo de contrarregulación. Finalmente es sabido por todos ustedes, la frecuencia de trombosis en los tratamientos con corticosteroides a altas dosis.

Hipofibrinolisis

Si atendemos ahora a la patología del sistema fibrinolítico, comprobaremos que hasta ahora, no conocemos estados con disminución espontánea de la actividad fibrinolítica. Si se tiene como cierta la aún no comprobada hipótesis de algunos autores, de que en la patogénesis de la arterioesclerosis por disminución o inhibición de la actividad fibrinolítica espontánea, los depósitos aumentados de fibrina sobre el endotelio vascular desempeñan un papel esencial, la **hipofibrinolisis** debería considerarse como un factor patogenético importante.

Hiperfibrinolisis

Frente a lo anterior, los estados de actividad fibrinolítica aumentada,

esto es, hiperfibrinólisis, se han hecho entretanto más conocidos. En el siguiente cuadro, se expondrán los estados de hiperfibrinólisis espontánea en la cirrosis hepática y principalmente de la hepatitis aguda, en las diferentes formas de Leucosis aguda, así como en los carcinomas metastásicos. La hiperfibrinólisis no es en ningún caso y por lo general estado concomitante de estos cuadros morbosos, sino excepción. Solamente en una pequeña parte de estos casos en los cuales se ha podido comprobar in vitro una fibrinólisis aumentada, pueden producirse manifestaciones complicaciones hemorrágicas. En ginecología y obstetricia es muy frecuente la hiperfibrinólisis espontánea en diversos estados clínicos por ejemplo en el desprendimiento prematuro de la placenta, o en la embolia amniótica, la entrada a la sangre de activadores tisulares del plasminógeno, conducen a un aumento generalizado de la fibrinólisis.

Los aumentos de la actividad fibrinolítica, son comparables también aquí a la hiperfibrinólisis espontánea.

Actualmente el estado más importante de fibrinólisis aumentada es producida por la terapia trombolítica. Posteriormente volveremos sobre este punto. En segundo lugar se han observado frecuente estados de hiperfibrinólisis en las operaciones pulmonares, cardíacas y también en las grandes resecciones de intestino o extirpación del bazo. Pero también en este caso las manifestaciones hemorrágicas de este estado patológico son raras.

Trastornos combinados

Finalmente deberá hablarse en forma detallada de la patología de la coagulación y fibrinólisis y de los trastornos combinados de ambos sis-

temas. A pesar de que estos síndromes se han estudiado más exactamente apenas en los últimos años parece que esta clase de combinaciones clínicas son las más frecuentes.

El trastorno de coagulación se exterioriza por lo pronto, por una formación de fibrina distribuida difusamente en toda la circulación, o bien, como una forma localizada. Un ejemplo para el primer caso puede ser la aparición difusa de pequeños trombos de fibrina en el territorio capilar en estados inmunológicos de shock, el síndrome de Sanarelli-Schwartzman.

El gran hematoma retroplacentario es un ejemplo de la formación localizada de fibrina. La considerable cantidad de fibrina que resulta por estos medios conduce por un lado al desgaste de los factores de coagulación, principalmente fibrinógeno y protrombina, y por otro lado un aumento reactivo de la actividad fibrinolítica espontánea comentada en la primera parte.

Ambos tienen por consecuencia un trastorno de la hemostasis por un lado por formación insuficiente de fibrina y por otro lado por licuefacción de la fibrina ya formada. La consecuencia de esto puede ser una hemorragia. Con base en tal mecanismo puede llegarse de un estado primario de coagulación aumentada o sea formación de fibrina, paradójicamente a una hemorragia.

Se compara el mencionado mecanismo a un trastorno combinado de la coagulación y fibrinólisis, en el cual el trastorno fibrinolítico se encuentra al comienzo. La actividad fibrinolítica-plasmática, aumentada intensamente durante largo tiempo, no conduce solamente a proteólisis de fibrina sino también de fibrinógeno y de otros factores de coagulación.

Este proceso tiene nuevamente como consecuencia, por un lado, el desgaste de factores de coagulación. Por otro lado, ya hemos oído anteriormente que los productos de degradación de la fibrinólisis y de la fibrinogenólisis, son péptidos solubles, los cuales inhiben la polimerización de la fibrina y de ahí que sean sustancias anticoagulantes. Nuevamente la consecuencia de estos procesos es la formación deficiente de fibrina y con ello la posibilidad de una hemorragia. Con esto no solo se llega a hemorragias fibrinolíticas producidas por aumento local de la fibrinólisis por ejemplo en el sitio de una herida como lo conocemos en forma típica en las hemorragias post-prostatectomía, debidas a la desintegración fibrinolítica de la costra de la herida, sino que aún más la irritación secundaria del sistema de coagulación aquí descrita, conduce a una inhibición general de la coagulación y con ello a una mayor tendencia de hemorragia, debido a una hiperfibrinólisis primaria.

Tratamientos

Después de haberse profundizado en los últimos años considerablemente el conocimiento del mecanismo bioquímico del significado fisiológico y principalmente del valor patológico de los sistemas de coagulación y fibrinólisis, fueron desarrollados métodos de tratamiento que intervienen frenando o activando con propósito curativo en uno de los dos sistemas. En este significado clínico terapéutico de la coagulación y de la fibrinólisis se entrará detalladamente en la próxima y última parte de mi exposición.

Para ello se discutirán enseguida los métodos de activación del sistema de coagulación y también, el método clínico más indicativo de la in-

hibición medicamentosa de la coagulación. Finalmente voy a describir la activación del sistema fibrinolítico, y a lo último expondré las posibilidades para inducir o inhibir medicamentosamente los aumentos de la fibrinólisis.

Activación de la coagulación

Los métodos para la activación del sistema de coagulación, o sea, para inducción de una coagulabilidad aumentada de la sangre con tendencia a la trombosis, tienen un significado clínico relativamente escaso. En las hemorragias internas del tracto-respiratorio, del tracto-digestivo o urogenital, se aplican parenteralmente extractos de tejidos ricos en tromboplastinas, como exigencia para la detención de una hemorragia. Los venenos de diversas culebras por el contrario, no se han acreditado ni in vitro, ni en las estrictas pruebas de los experimentos clínicos como productores de coagulación. Una importancia relativamente grande tiene el empleo local de sustancias activadoras de la coagulación, principalmente en forma de preparados de trombina activa. Por medio de esto se transforma el fibrinógeno excretado de la herida, en fibrina, y con ello, se induce a la detención de la hemorragia y al cierre de la herida. Esta clase de preparados de trombina se emplean tanto externamente en las heridas de las encías, como también y especialmente, tomadas por vía oral en las úlceras sangrantes del estómago.

Inhibición de la coagulación

Como uno de los progresos más esenciales en la terapéutica clínica durante los últimos 20 años, debe considerarse la introducción de medicamentos de efecto inhibidor de la coagulación para el tratamiento y

profilaxis de las enfermedades tromboembólicas. Para esto, puede usarse (imitando el comportamiento fisiológico), heparina para la inhibición de la actividad de la trombina, y también como inhibidor de la formación de tromboplastina. La heparina actúa inmediatamente y de ahí que sea el remedio de elección como inhibidor de la coagulación en todos los procesos tromboembólicos agudos. Para tratamientos prolongados con anticoagulantes, la heparina no es apropiada debido a la necesidad de aplicarla parenteralmente. Aquí los derivados de la Cumarina, una sustancia activada del carretón dulce, han alcanzado la importancia máxima. Las cumarinas sin embargo, no son en comparación con la heparina, inhibidores directos del sistema de coagulación. Más bien atacan en un punto todavía no bien conocido, probablemente a través de la cadena de activación de los fermentos de la respiración celular en la biosíntesis de la proteína de coagulación en la célula hepática. Esta sustancia compete aquí con la vitamina K y sus derivados. El efecto de la inhibición de la coagulación inducida por uno de los dos caminos, es el evitar la formación de nuevas trombosis, o el crecimiento de trombosis ya existentes por aposición.

Sobre las indicaciones clínicas y técnica de tratamiento con anticoagulantes, no podemos hablar detalladamente, debido al aspecto general de esta referata. Se podría agregar en este punto, que en lugar de heparina se pueden emplear también polisacáridos sintéticos similares a la heparina, y que un efecto similar a la cumarina lo producen las así llamadas Indandionas. Esta clase de sustancias ha alcanzado en algunos países anglo-sajones una mayor importancia que la cumarina.

Activación de la fibrinólisis

La activación medicamentosa del sistema fibrinolítico es el mecanismo biológico en la cual se basa la terapia trombolítica. Por un lado, se dispone hoy día de preparados que son ricos en plasmina activa o fibrinolisisina. Su aplicación puede conducir a un ataque directo del material trombotico. Sin embargo, mayor significado clínico con respecto a esto, lo tiene el tratamiento con activadores del sistema fibrinolítico. Aquí hay que enumerar en primera línea el activador bacteriano estreptoquinasa, cuyo mecanismo de efecto fue mencionado ya en la primera parte de este estudio. La entrada de la estreptoquinasa después de la reacción de una preetapa plasmática, conduce a la formación de un así llamado proactivador de plasminógeno, el cual a su vez es capaz de transformar el plasminógeno en plasmina. El tratamiento con esos activadores tienen la ventaja con respecto al tratamiento con enzimas activas de que la estreptoquinasa como se ha demostrado después de comprobaciones experimentales, es capaz de difundirse en el interior de los trombos. Esta penetración del activador en el trombo tiene por consecuencia una activación de las preetapas fibrinolíticas en la vecindad de las fibras de fibrina. De este modo se lleva a cabo una trombólisis de dentro hacia afuera, mientras que los preparados de plasmina, solamente pueden conducir a una trombolisis desde el exterior o sea como un ataque frontal. En la práctica la terapia trombolítica se lleva a cabo por medio de aplicaciones sucesivas de sustancias trombolíticas e inhibidoras de la coagulación. La duración de la aplicación de la estreptoquinasa depende del caso tratado y oscila entre 12 horas y 4-6 días. En combinación inmediata con

la estreptoquinasa debe formularse heparina y continuarse posteriormente el tratamiento con preparados de cumarina. Las experiencias obtenidas hasta ahora con la terapia trombolítica en enfermedades o tromboembólicas son muy satisfactorias. Ella está indicada según los puntos de vista actuales, en todas las obliteraciones de los vasos arteriales periféricas que por algún motivo no pueden ser eliminadas quirúrgicamente. Además, está indicada en los graves trastornos circulatorios venosos así como especialmente en las trombosis venosas de la pelvis. El empleo más interesante y frecuente de la terapia trombolítica, se encontrará en los próximos años en el infarto miocárdico reciente. Un grupo de clínicas alemanas y suizas pudieron demostrar que también la letalidad así como el curso de las alteraciones electrocardiográficas típicas del infarto, son influenciadas favorablemente.

Inhibición de la fibrinólisis

Por último, se van a describir métodos de tratamiento que tengan por objeto refrenar la actividad fibrinolítica aumentada. Para uno de tales tratamientos con inhibidores de la actividad fibrinolítica tenemos a la disposición hoy dos grupos de sustancias. Una de ellas es un inhibidor de proteinasas aislado de órganos de animales y existente también en forma fisiológica en el hombre, en la parótida, el páncreas y glándulas salivales, y que es conocido como Trasylol. Esta sustancia inhibe tanto la activación del plasminógeno como también la actividad de la plasmina.

Un segundo grupo, son sustancias sintéticamente análogas al aminoácido esencial Lisina. Aquí podemos nombrar al ácido Epsilon-Aminocaproico. El ácido Aminoetilciclohexanocarboxílico (AMCHA), y finalmente el ácido Paraminometilbenzoico (PAM-BA). Estos ácidos fabricados sintéticamente inhiben en primer término la activación de plasminógeno. El Trasylol e inhibidores fibrinolíticos han encontrado empleo creciente en los últimos años. Cuando un tratamiento trombolítico debe ser interrumpido súbitamente por algún motivo, por ejemplo una operación necesaria. Su eficacia se ha demostrado también en especial, en las graves y agudas complicaciones hemorrágicas de la obstetricia. Con lo anterior nos hemos referido a los ya descritos trastornos combinados de coagulación y fibrinólisis, en el sentido de un síndrome de defibrinización, o sea coagulopatías de desgaste. Se supone con base en los más nuevos resultados científicos, que los inhibidores de la fibrinólisis alcanzarán un significado creciente en los próximos años.

Se ha informado sobre la influencia efectiva, en las hemorragias trombocitopénicas, en graves hipermenorreas y en hemorragias por hemofilia. Finalmente se insinúan nuevos caminos, con base en la importancia del sistema fibrinolítico en la curación de las heridas, debido a la administración profiláctica de inhibidores fibrinolíticos para prevenir insuficiencia de la cicatrización postoperatoria.