

Fisiopatología de la coagulación intravascular

F. GUTIÉRREZ-VALLEJO

Jefe del Servicio de Cardiología de la Cruz Roja

Córdoba (España)

La coagulación intravascular puede presentarse como una reacción de defensa orgánica ante una herida vascular o como consecuencia de la acción de factores patológicos trombógenos que la precipitan. Tanto en una como en otra circunstancia, fisiológica o hemostática y patológica o trombótica, el mecanismo por el que se produce es el mismo, diferenciándose únicamente en la naturaleza e intensidad de los factores desencadenantes, lo que representará la verdadera fisiopatología de la Enfermedad tromboembólica.

El estado líquido es el fisiológico de la sangre, estado que es imprescindible para la libre circulación y desarrollo del cometido hemático. Este estado se mantiene gracias a un equilibrio entre dos sistemas opuestos: coagulante y descoagulante. Cuando este equilibrio se rompe en el sentido de una hipercoagulabilidad, la obliteración vascular fisiológica o patológica es su consecuencia. La primera, hemostasia, es deseable, armónica, localizada y reversible; la segunda, trombosis, temida y temible por sus consecuencias con frecuencia letales, explosiva, anárquica, generalizada y por lo habitual irreversible, representando la más importante causa de morbilidad y mortalidad en el ser humano.

Consideramos que el conocimiento de la fisiopatología de la coagulación intravascular es de importancia capital para el clínico y el cirujano que desean obtener una terapéutica eficaz o una profilaxis efectiva de los accidentes tromboembólicos.

Toda coagulación intravascular patológica se inicia primitivamente con la presencia de una serie de factores capaces de producir la rotura de la armonía coagulolítica en el sentido de una hipercoagulabilidad sanguínea, factores que reciben el nombre de trombógenos. Este desequilibrio hipercoagulativo puede estar condicionado tanto por un aumento de factores plasmáticos coagulantes y/o antifibrinolíticos como por una disminución de los anticoagulantes y/o fibrinolíticos.

Los factores trombógenos postulados hace muchos años por **Virchow** pueden ser de tres órdenes: vasculares, sanguíneos y hemodinámicos.

Factores vasculares. Toda lesión del endotelio vascular traumática directa o histológica de origen alérgico, infeccioso, nutricional, tóxico o inflamatorio, favorecerá la activación de los factores contacto y la adhesión, agregación y ulterior metamorfosis viscosa plaquetaria en las zonas de lesión. Las propias células endoteliales lesionadas liberarán sustancias tromboplásticas de gran poder coagulante.

Factores sanguíneos. El aumento en número de los elementos formes sanguíneos provocará un aumento del hematocrito y de la viscosidad. La liberación de sustancias tromboplásticas por parte de los hematíes y leucocitos, las modificaciones en número y en la propiedad de las plaquetas, el aumento de la tasa de fibrinógeno y de antiplasmina y la dismunción de antitrombinas son los principales factores hemáticos provocadores de una hipercoagulabilidad real.

Factores hemodinámicos. Existen áreas vasculares (bifurcaciones, angulaciones, estenosis, colaterales) sometidas en especial a un continuado traumatismo, ocasionado por un chorro sanguíneo exagerado, como sucede en los casos en que el débito sanguíneo está aumentado con presión elevada, produciendo con el tiempo en estos puntos de impacto zonas de lesiones histológicas que pueden ser punto de partida de un foco de trombosis. El factor hemodinámico fundamental en el determinismo de los accidentes trombóticos es la alteración del flujo sanguíneo por defecto, la estasis. Una corriente sanguínea lenta puede provocarse por múltiples causas patológicas, entre las más habituales la insuficiencia cardíaca crónica, los colapsos, vasodilataciones periféricas, elevaciones del hematocrito con hiperviscosidad plasmática, dilataciones vasculares patológicas (aneurismas, varices), un espasmo, compresiones y fundamentalmente inmovilizaciones. La marginación, adhesión y agregación plaquetaria al endotelio vascular con liberación de factores procoagulantes plaquetarios sería la consecuencia.

Estos factores trombógenos son capaces por sí solos de producir el desequilibrio coagulolítico en el sentido de una hipercoagulabilidad sanguínea, pero insuficientes para que aisladamente se desarrolle una coagulación intravascular. Para que la trombosis se desencadene es imprescindible la concurrencia de factores.

El diagnóstico biológico de la hipercoagulabilidad pretrombótica, denominada por **Raby** «estado trombofílico», es imprescindible para el planteamiento de una adecuada terapéutica profiláctica.

El estado trombofílico representa el período de tiempo que transcurre desde que los factores trombógenos hacen su aparición hasta aquel en que la coagulación intravascular se produce. La duración es variable y directamente proporcional a la intensidad del proceso patógeno: muy breve en los casos agudos y más duradero en los subagudos o crónicos, pero en todo caso suficiente para que una adecuada exploración biológica lo ponga de manifiesto. Esta hipercoagulabilidad sanguínea pretrombótica es una realidad muchas veces puesta en duda al considerar como tal únicamente los acortamientos del tiempo de coagulación realizado por los «tests» habituales.

Desde 1963, en que incorporamos la técnica tromboelastográfica con sangre total y plasma desplaquetado a la exploración rutinaria de nuestros enfermos cardiovasculares en estadios clínicos de preobliteración, obliteración y postobliteración, hemos podido comprobar la existencia de tres tipos distintos de hipercoagulabilidad sanguínea. Según sus características las denominamos como hipercoagulabilidades de la primera, segunda y tercera fase de la coagulación y asociadas. Debemos a **Raby**, con mayor conocimiento del problema que nosotros, una más afortunada sinonimia, definiéndolas como cronométricas, estructurales y por adhesividad plaquetaria, términos que aceptamos por completo.

Hipercoagulabilidad cronométrica. Está producida por la hiperactividad tromboplástica, por la hipoactividad de las antitrombinas o por una asociación de ambas. Se manifiesta por tromboelastografía y por el acortamiento del tiempo de coagulación con las técnicas de rutina.

Hipercoagulabilidad estructural. Una vez formado el coágulo plasmático intravascular sucede su organización y consistencia que lo harán más o menos refractario a la acción de los enzimas fibrinolíticos dificultando su eliminación y favoreciendo su progresión patológica. Son el fibrinógeno, en su doble aspecto cuantitativo y cualitativo, y las plaquetas intactas los principales responsables de la evolución dinámica del trombo. Este tipo de hipercoagulabilidad sólo puede ser puesta de manifiesto por la tromboelastografía.

Hipercoagulabilidad plaquetaria. Un aumento de la adhesividad, propiedad fisiológica de las plaquetas, puede dar lugar a la formación de un trombo blanco por agregación plaquetaria al endotelio vascular. Son muy numerosos los factores que pueden inducirla, entre los que destacan: la hiperfibrinogenemia, los ácidos grasos, el ácido láctico, el alcohol etílico, la adrenalina y la noradrenalina, la serotonina, la bradiquinina, el adenosindifosfato, el colágeno y las sustancias yodadas. De igual modo está influenciada por la lentitud de la corriente sanguínea de una u otra causa y la lesión del endotelio vascular por sí sola y/o a través de los productos tromboplásticos que la lesión histica produce. Este tipo de hipercoagulabilidad puede sospecharse por la tromboelastografía con sangre total y desplaquetada o bien por técnicas especiales.

En nuestras manos la tromboelastografía ha sido un método de utilidad para el estudio biológico de los distintos tipos de hipercoagulabilidad que constituyen el estado trombofílico. Sinceramente opinamos que puede serlo para todo clínico y cirujano que no pueda disponer de un Servicio de Hematología bien dotado.

En los trazados tromboelastográficos obtenidos con sangre total, la hipercoagulabilidad cronométrica se manifiesta por el acortamiento de las constantes longitudinales **r** y **k**. El aumento de la constante **am** o amplitud máxima de las ramas del diapason que forma la imagen tromboelastográfica es expresiva de una hipercoagulabilidad estructural. Como en el determinismo de este valor dinámico intervienen dos factores importantes, el fibrinógeno y las plaquetas, ante todo valor dinámico aumentado debemos practicar un segundo trazado con plasma desplaquetado por centrifugación. En este segundo trazado el valor de **am** por encima de 20-25 mm nos indicará una hiperfibrinogenemia. Valores eviden-

temente inferiores señalarán las plaquetas como responsables del incremento de la constante **am** en el trazado que realizamos primeramente con sangre total.

Estos tipos de hipercoagulabilidad aislada o asociada que acabamos de estudiar no sólo son privativas del estado trombofílico sino que serán compañeras inseparables del estado trombótico constituido, así como del posttrombótico durante largos períodos de tiempo. Únicamente en el área vascular de la microcirculación, por la especial patogenia de consumo en que se desarrolla la coagulación intravascular diseminada, los estadios trombóticos y posttrombótico se caracterizan biológicamente por acusados valores de paradójica hipocoagulabilidad e incoagulabilidad sanguínea, respectivamente.

Cuando la lesión vascular y/o el estasis se asocian a la hipercoagulabilidad la trombosis es inevitable. Esta concurrencia representa el gatillo que dispara el mecanismo íntimo de la coagulación intravascular en el estado trombofílico y que, como todos sabemos, evoluciona en tres tiempos: plaquetario, plasmático y dinámico.

Tiempo plaquetario. El primer fenómeno reconocible en la evolución del proceso trombótico es la adherencia entre plaquetas y endotelio y la agregación entre plaquetas, reacciones desencadenadas por la liberación de adenosinadifosfato por los hematíes, las células endoteliales y las propias plaquetas. Una vez formada la agregación plaquetaria irreversible o trombo blanco, se liberan importantes factores plaquetarios procoagulantes y presores, interviniendo de manera destacada en el segundo tiempo hemocoagulativo o plasmático.

Tiempo plasmático. En él se producirán las reacciones enzimáticas en cadena en tres etapas: tromboplastinoformación, trombiniformación y fibriniformación. Al término de ellas quedará constituido el trombo plasmático de coagulación o trombo rojo.

Tiempo dinámico. El trombo plasmático de coagulación evoluciona en un doble sentido, estructuración y destrucción. El primero se realiza por sinéresis de gel fibrinoso que engloba entre sus redes a los elementos formes sanguíneos; el segundo, de destrucción, en el terreno fisiológico de la hemostasia y en el patológico de la coagulación intravascular diseminada, lleva a la destrucción por proteólisis. Este tiempo trombodinámico se denomina fibrinolisis.

La duración del mecanismo íntimo de la coagulación intravascular está estrechamente influenciada por el tipo de coagulantes sanguíneos exacerbados en el estado previo trombofílico. Es relativamente lenta en ausencia de daño hístico o plaquetario y cuyo mecanismo se origina en la activación del intrínseco de coagulación. Más rápida, también operativa intravascularmente, depende de la participación plaquetaria. Es rapidísima la consecuente a la liberación de sustancias tromboplásticas de los tejidos dañados.

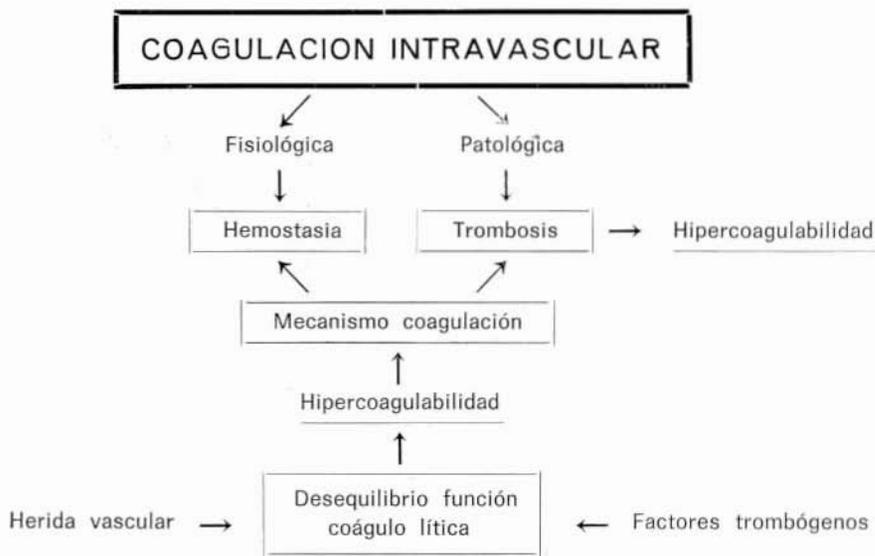
El conjunto de todo lo dicho constituye la fisiopatología de la coagulación intravascular y que resumidos en el Cuadro I.

Según las áreas vasculares en que la enfermedad trombótica se desarrolle tendrá la morfología propia que los factores endoteliales, hemáticos y/o hemodinámicos condicionen. Como regla general cabe afirmar que la lesión de la

íntima es la responsable del trombo blanco plaquetario y que la estasis vascular es precisa para la formación del trombo rojo plasmático.

Existe clara evidencia de que en el ser humano los nidos de plaquetas pueden ir seguidos de trombos rojos. No obstante, el trombo rojo de coagulación puede preceder al trombo blanco de conglutinación. No hay duda de que estos dos tipos de trombos son distintos en génesis y en estructura, predominando el blanco plaquetario en el territorio arterial de flujo rápido y el rojo plasmático en el venoso y en la microcirculación de flujos lentos.

CUADRO I



En la trombosis venosa que hoy nos ocupa es el trombo rojo y no el blanco el que conduce a la incapacidad y a la muerte, siendo precisamente el trombo rojo de la circulación venosa el más dócil al tratamiento anticoagulante bien dirigido.

RESUMEN

Tras unos comentarios sobre el equilibrio coagulolítico y los factores que lo rompen, factores trombógenos, estudia entre ellos los sanguíneos, los vasculares y los hemodinámicos. Se refiere al concepto de estado trombofílico y a su importancia para el planteamiento de una terapéutica profiláctica adecuada. Resalta la utilidad de los tromboelastografía en los estadios de preobliteración, obliteración y postobliteración vascular, resaltando tres tipos de hipercoagulabilidad

sanguínea: cronométrica, estructural y plaquetaria. Por último, expone los tres tiempos en que evoluciona la coagulación intravascular en el estado trombofílico: plaquetario, plasmático y dinámico.

SUMMARY

After some considerations on the coagulolytic equilibrium and thrombogenic factors, the author studies the vascular, blood and haemodynamic factors in thrombosis. The existence of a «thrombophilic status» is emphasized in order to give a proper prophylactic treatment. Thromboelastography is recommended in vascular obliterations. By this procedure three types of hipercoagulability is possible to differentiate: chronometric, structural and plaquettary. Finally, the three evolutionary stages of intravascular coagulation in the «thrombophilic status» are described: plaquettary, plasmatic and dynamic.