

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVIII

15 DE SEPTIEMBRE DE 1955

NUMERO 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

### FACTORES PLASMATICOS EN LA COAGULACION DE LA SANGRE

J. D. JIMENA FERNÁNDEZ (hijo).

Córdoba.

Es indudable que uno de los temas más apasionantes de la literatura médica y como tal uno de los más tratados en los últimos años, es el de la coagulación de la sangre. El número de trabajos publicados es realmente abrumador, unas veces tratando el problema en sí y en sus mecanismos íntimos y otras, las más, dedicados a exponer las inmediatas consecuencias clínico-terapéuticas de las ideas doctrinales y resultados experimentales. No creemos que haga falta demostrar, que el tratamiento con drogas anticoagulantes está de moda; si queremos expresar nuestra modesta opinión, coincidente con otras mucho más autorizadas, de que se abusa de un arma tan eficaz como peligrosa.

#### I

En realidad, la primera vez que se consiguieron resultados prácticos en el estudio del problema de la coagulación fué en 1683, cuando MALPIGIO describió la estructura del coágulo. Salvo la denominación, por CHAPTEL, de la fibrina, no se obtuvieron datos importantes hasta que BUCHANAN y DENIS descubrieron los factores que entonces se llamaron "fermento de Buchanan" y "plasmina", que hoy corresponden a la trombina y el fibrinógeno de la terminología actual. La denominación de fibrinógeno se debe a VIRCHOW y la individualización de la trombina como tal a SCHMIDT; ambos autores dieron pasos muy notables en el ya apasionante problema de la coagulación sanguínea, sobre todo SCHMIDT, que concibió la idea, después comprobada, de que la trombina se formaba a partir de una sustancia precursora: la protrombina.

A partir de entonces los trabajos se suceden ininterrumpidamente y ARTHUR y PAGES, PEKELHARING y HAMMARSTEN, aclaran el papel desempeñado por el calcio.

Pero lo verdaderamente fundamental es la aportación de MORAWITZ; para nosotros, este autor colocó la "primera piedra" sobre la cual se ha construido después este gigantesco edificio, que en nuestros días constituye el problema de la coagulación.

Como dice GARCÍA BRAVO FERRER, el nuevo paso para el mejor conocimiento de nuestro problema lo dieron MCLEAN, HOWEL, CHARLES y SCOTT con el descubrimiento y cristalización de la heparina; RODERICK y LINK, sintetizando el dicumarol, y DAM, descubriendo "cómo y cuándo" actúa la vitamina K.

En adelante, comienza a producirse una verdadera "pléthora" de trabajos sobre el tema, las comunicaciones se multiplican y los autores y lectores han de sumergirse al intentar ver claro en un océano de experimentaciones, comentarios, teorías, aportaciones de pretendidos nuevos factores, etc. Es en extremo difícil para el no iniciado, y aun para el que lo esté, sintetizar y resumir, puesto que cada autor cree indispensable utilizar una nomenclatura personal distinta con el objeto (paradójico fin a juzgar por el medio utilizado!) de "unificar" criterios, suponiendo vanamente que los tratadistas posteriores adoptarían sus puntos de vista utilizando su nomenclatura.

Independiente de esto, creemos imposible en una exposición temática de estas dimensiones comprender, aun muy resumidos, todos los trabajos experimentales y clínicos, todos los pretendidos avances y descubrimientos que en el terreno de la coagulación sanguínea han sido aportados. Y en este limitado espacio, limitación impuesta, como decimos, por la profusión de datos, es necesaria otra segunda reducción, debida a que en trabajos como el presente no se puede revisar, por su extensión, el conjunto del problema, sino que obligatoriamente hay que parcelarlo para tratar de aspectos parciales del problema no tocando, o rozando sólo de pasada, los restantes.

#### II

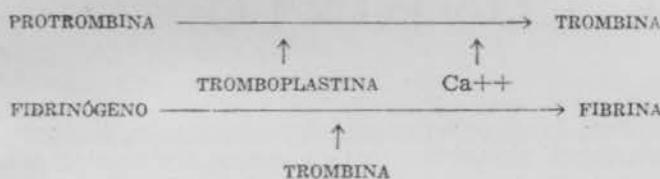
Con ALAGILLE, podemos considerar esquemáticamente tres tiempos en la coagulación:

1.º Tiempo vascular. 2.º Tiempo plaquetario, y

3.<sup>o</sup> Tiempo *plasmático*, que mejor designaríamos como *factores plasmáticos*. De estos últimos nos vamos a ocupar en esta revisión, dejando los dos primeros para referirnos a ellos, sólo cuando el desarrollo del tema sobre estos Factores Plasmáticos (F. P.) lo requiera. La formación de estos F. P., al menos en su mayor parte, en el hígado, es cosa al parecer fuera de duda, y ha sido señalada por estudios clínico-experimentales repetidas veces (ALAGILLE, DODON y KAREFF, NOLF, MASTER y DRURY, LIAN, SASSEIER y FRUMUSAN, WHIPPLE, KOLLER, HERMANN, GALLONI y CIER, FIESSINGER, PLUM y LARSEN, JURGENS y STUDER), utilizándose algunos de ellos, como la protrombina, como prueba funcional hepática; desde luego, esta utilización cada vez la consideramos como menos exacta, ya que nuestros nuevos conocimientos han variado por completo el proceso conceptual que de estos hechos teníamos.

El antiguo esquema de MORAWITZ (1904) reducía el problema de la coagulación al siguiente cuadro:

#### ESQUEMA I



Esta concepción ha sido inamovible algún tiempo. Su reconstrucción en distinta forma, y con diferente manera de hacerse las cosas, se inició con las observaciones que en 1943 publicaron QUICK y poco después WARNER, BRINKHOUS y SMITH, aunque tentativas no cristalizadas ya habían sido efectuadas con anterioridad.

Debemos advertir, antes de seguir adelante, que aun siendo poco partidarios de la esquematización de las cuestiones, como hemos expresado en otros trabajos, en este terreno de la coagulación sanguínea no hay más remedio que sistematizar, puesto que el no hacerlo nos conduciría a ciencia cierta a un desorden ininteligible.

A nuestro entender, el antiguo esquema de MORAWITZ se puede transformar, tal como expresa CALDERÓN, en una cadena de tres eslabones (esquema II):

#### ESQUEMA II

- 1.<sup>o</sup> Activación de la tromboplastina.
- 2.<sup>o</sup> Transformación de la protrombina en trombina; y
- 3.<sup>o</sup> Paso de fibrinógeno a fibrina.

#### III

Vamos a estudiar en particular cada una de estas fases:

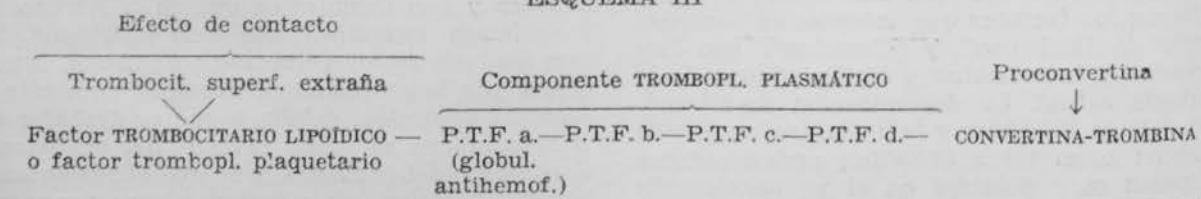
1.<sup>o</sup> *Activación de la tromboplastina*.—Las nuevas aportaciones hechas en esta primera fase han sido fundamentales. La tromboplastina de concepción clásica se ha transformado en lo que hoy se llama con toda propiedad "sistema tromboplástico" (ROTELLAR); sistema de reacciones en cadena, que acabará en la formación de tromboplastina, imprescindible para la que hemos designado como segunda fase: protrombina-trombina.

Es muy importante en esta activación tromboplástica la acción de las plaquetas (COLLINGWOOD y McMAHON, QUICK, BRINKHOUS y OWREN). ¿Cuál es el papel de las plaquetas? Casi todos los autores coinciden en afirmar que en la desintegración plaquetar se libera un factor de naturaleza lipídica o lipoproteica (SHINOWARA), que es el denominado factor tromboplástico plaquetario. Según OWREN, la liberación de este factor depende en gran parte de la naturaleza de la superficie extraña, con la cual se pone en contacto la sangre, y que no sólo provoca la desintegración trombocitaria, sino que aumenta la coagulabilidad plasmática (efecto de "contacto" de OWREN). A este factor plaquetario tiene que unirse, según las concepciones más recientes, otro existente en el plasma, proteico, que es la que se denominó globulina antihemofílica. Modernamente, esta globulina antihemofílica se ha incluido entre los "factores de la tromboplastina plasmática" (plasma Thromboplastin factors o P. T. F.) de AGGELER, WHITE y SPAET, que proponen esta nomenclatura para agrupar los diversos nombres que se habían aplicado a los distintos factores, puestos en claro por las experiencias de autores como ROSENTHAL, DRESKIN y ROSENTHAL, PAGE, LEAKE y BATES y otros.

Por fin, parece ser que el binomio proconvertina-convertina (factor VII de OWREN), tan importante en la fase que describiremos en otro lugar, interviene también en este proceso de activación de la tromboplastina, y BIGGS y cols. demostraron que la presencia de pequeñas cantidades de trombina hace más rápida la activación de la tromboplastina.

Teniendo en cuenta que los factores de la tromboplastina plasmática, o P. T. F., a que antes aludimos, son cuatro, denominados con las letras a, b, c y d (la globulina antihemofílica es el P. T. F. designado con la letra a), podemos resumir la activación de la tromboplastina de la siguiente forma:

#### ESQUEMA III



#### ACTIVACIÓN DE LA TROMBOPLASTINA

2.<sup>o</sup> *Transformación de la protrombina en trombina*.—Este segundo tiempo, en realidad se verifica en dos reacciones: a) Reacción lenta, en la que se forman pequeñas cantidades de trombina, y otra,

b), rápida, final, en que se transforma la restante y mayor parte de protrombina a utilizar en trombina.

Como dice ROTELLAR, la mayor parte de las sus-

tancias describas como indispensables en el paso de protrombina-trombina son identificables entre sí y las restantes son meramente hipotéticas.

Para la transformación protrombina-trombina son necesarias: 1.º La tromboplastina, cuyo proceso de activación acabamos de describir. 2.º Los iones cáticos, y 3.º y 4.º Dos factores de los que vamos a tratar seguidamente.

Trabajos independientes llegaron al descubrimiento de un factor, al que denominaremos *acelerina*, denominación que creemos más adecuada que las restantes propuestas, por ejemplo, "factor V", de OWREN; "globulina aceleradora", de WARE y SEEGER; "acelerador de la protrombina", de NANCE y FANTL; "protrombina A", de QUICK; "trombógeno", de NOLF, etc. (Desde ahora, sólo hablaremos de hechos y factores comprobados con objeto de eliminar posibles confusiones.) La carencia específica de acelerina origina uno de los síndromes considerados como para-hemofílicos, lo que se llama "enfermedad de Owren" o parahemofilia de Owren y Cocker (LÓPEZ-BOTET).

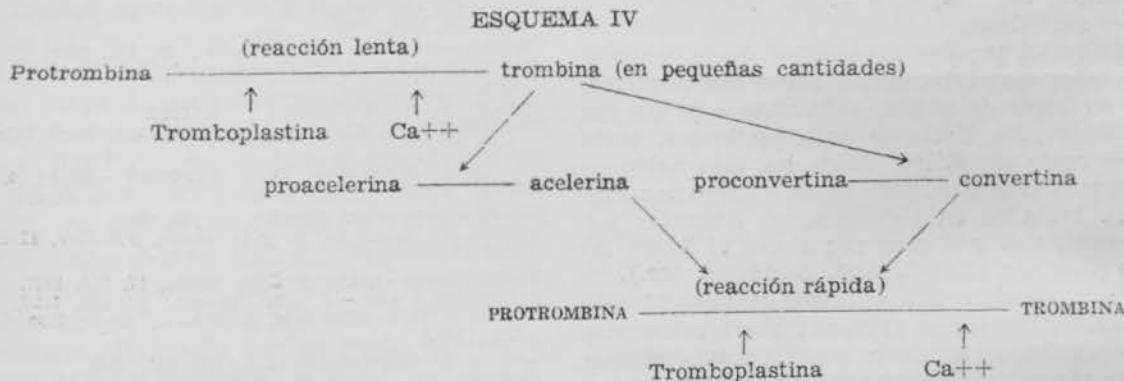
A partir del año 1949, los trabajos de QUICK y STEPMANN, DE VRIES, ALEXANDER y GOLDSTEIN, OWREN y KOLLER y cols. llegan a la confirmación de otro nuevo factor: el que siguiendo la denominación más difundida llamaremos *convertina*, que arrastra también una copiosa sinonimia: "factor de conversión de la protrombina" (OWREN y BOLLMAN), "acelerador sérico de la protrombina" o S. P. C. A., de DE VRIES, ALEXANDER y GOLDSTEIN, y "factor VII", de KOLLER, LOELIGER y DUCKERT. Al

igual que ocurre con la acelerina, también ha sido descrita una entidad nesológica independiente, de carácter para-hemofílico, específica de la carencia de convertina (LANDWEHR, COOCK, GIORDIANO, CROCKETT).

Tanto la acelerina como la convertina son el resultado sérico de la activación de dos profactores plasmáticos: la proacelerina y la proconvertina. También se han denominado estos dos profactores con muchos nombres distintos, pero hacemos caso omiso de ellos en aras de la brevedad y mayor comprensión.

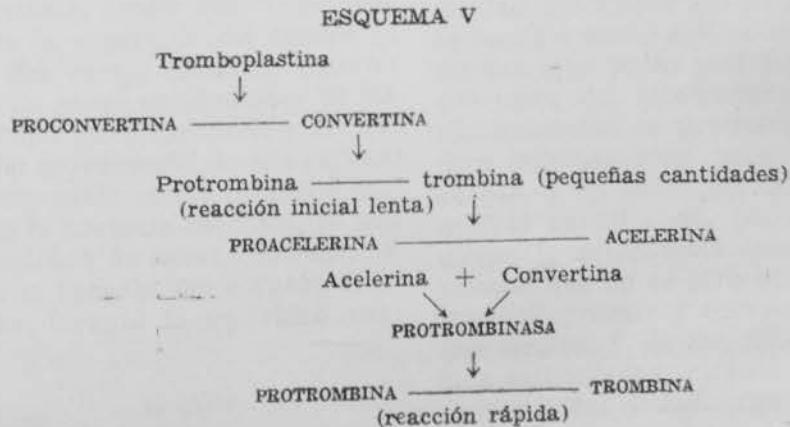
Ahora bien, ¿cuándo actúan, y en qué forma, cada uno de estos factores que reputamos como indispensables?

Generalmente son admitidas dos explicaciones en la transformación protrombina-trombina; unos piensan que, en primer lugar, pequeñas cantidades de protrombina se transforman en trombina, únicamente con la presencia de la tromboplastina y los iones Ca, en la reacción que antes denominábamos inicial lenta. Posteriormente, estas pequeñas cantidades de trombina formada hacen posible la activación y paso desde la proacelerina y proconvertina (factores lábil y estable plasmáticos) hasta la acelerina y la convertina, que facilitan la rápida y masiva (segunda reacción de este tiempo) transformación de protrombina en trombina, siendo en este momento asimismo indispensable la tromboplastina y los iones Ca. Esta "manera de hacerse las cosas" (CALDERÓN), que resumimos en el esquema IV.



difiere algo del pensamiento de OWREN. Según este autor, la convertina se forma a partir de la proconvertina en presencia de la tromboplastina (OWREN, MANN y cols. y ALEXANDER y cols.). Una vez formada la convertina se verifica la transformación de protrombina en trombina por la reacción inicial lenta con la presencia de los iones Ca; la pequeña cantidad de trombina formada inicia el

paso proacelerina-acelerina, y al resultar esta última su unión con la convertina ya formada, como hemos dicho, daría origen a la *protrombinasa* (factor VI de OWREN), que en presencia de iones Ca provoca la evolución rápida y masiva en mayores proporciones (segunda reacción rápida) de la protrombina en trombina, tal como expresamos en el esquema V.



Y ésta un poco complicada sucesión, y a la vez combinación de factores con diversos nombres, no es todo. Comprendemos la importancia que en su día pueden tener las modernas concepciones de SEEGER y los cofactores plaquetarios, actividad TREONE, etc., y las de otros muchos autores, pero prescindimos de ellas para mayor claridad, como en su momento prescindimos de las tromboplastinas tisulares con campos de acción diferentes de las séricas, diferentes proporciones, etc.

El tercer y último tiempo se realiza con el *paso de fibrinógeno a fibrina* mediante la intervención de la trombina. CALDERÓN lo considera como una reacción enzimática activada por el "segundo factor acelerador plaquetario". El carácter enzimático de este tiempo final de la coagulación se demostró al comprobar el hecho de que la trombina convierte en fibrina varias veces su peso en fibrinógeno, desapareciendo no por destrucción, sino por adsorción al formarse la fibrina (EAGLE, MORRISON, SEEGER y KLEIN). Los autores discrepan, sin embargo, en el modo de verificar esta acción enzimática, que para FERRY, LEIN y MORRISON es una polimerización molecular del fibrinógeno; oxidación de los grupos SH en un tiempo, como quieren BAUMGARTEN y colaboradores, o en dos, como han comprobado LAKI y MOMMAERT.

Aunque no son conocidos de manera total y perfecta, es generalmente admitida la existencia de factores que, al modo de la acelerina y la convertina, jugasen su papel en forma parecida en este tercer tiempo de la coagulación. Entre ellos se incluiría, naturalmente, ese "segundo factor plaquetario" a que antes aludímos.

Hasta aquí el proceso plasmático de la coagulación. Es labor muy interesante, sobre este esquema, fijar en su lugar de acción, señalando a la vez sus peculiaridades, los distintos anticoagulantes, tanto naturales como sintéticos, desde los más antiguos hasta los más recientes, pero estos asuntos han sido muy bien tratados en publicaciones recientes por autores españoles y a ellas remitimos al lector interesado (JIMÉNEZ DÍAZ CASADO, CALDERÓN, etc.).

Una vez formado el coágulo, éste sufre el proceso de retracción. Desde las primeras observaciones se atribuyó un importantísimo papel en esta retracción a las plaquetas (KRAUS y DEMY, ACHARD y AYNAUD, ENDRES, etc.), aunque en trabajos recientes autores tan interesados en estos problemas como FONIO y cols. se pretenda rebajar dicho papel. Pero tanto este asunto como el de la lisis del coágulo creemos se salen de los límites que en la redacción de estas cuartillas nos propusimos.

## BIBLIOGRAFIA

- ALAGUILLE, M. D.—Rev. Intern. Hematol., 4, 1, 1954.  
 DOYON y KAREFF.—C. R. Soc. Biol., 56, 112, 1904.  
 NOLF, F.—Sang., 22, 257, 1951.  
 MASTER y DRURY.—Journ. Med. Exp., 50, 369, 1929.  
 LIAN, SASSIER y FRUMUSAN.—Presse Méd., 20, 369, 1938.  
 WHIPPLE, G. H.—Arch. Int. Med., 12, 637, 1937.  
 KOLLER, F. y FRISTCHY, W.—Act. Med. Helv., 14, 263, 1947.  
 HERMANN, GALLONI y CIER.—C. R. Soc. Biol., 139, 1.134, 1947.  
 FIESSINGER, N.—Sang., 6, 906, 1932.  
 PLUHM y LARSEN—Z. Klin. Med., 139, 666, 1941.  
 JURGENS, R. y STUDER, A.—Schweiz. Med. Wschr., 82, 1.119, 1952.  
 MALPIGIO, M.—Opera Omnia, vol. 2, 1683.  
 CHAPAL.—Ann. de Chim. Phys., 21, 248, 1797.  
 BUCHANAN.—Lond. Med. Gazz., 18, 50, 1836.  
 SCHMIDT.—Zur Blutlehre, 1892 y 1895.  
 ARTHUR y PAGES.—Arch. Phys. Norm. Path., 22, 739, 1890.  
 PEKELHARING.—Intern. Beitrag. Wiss. Med., 1, 433, 1891.  
 HAMMARSTEN.—Zschr. Phys. Chem., 22, 233, 1893.  
 GARCIA BRAVO FERRER, J. M.—Acta Clinica, 1 y 2, 1955.  
 MCLEAN.—Amer. J. Physiol., 41, 250, 1916.  
 HOWELL.—Amer. J. Physiol., 47, 328, 1918.  
 CHARLES y SCOTT.—Biochem. J., 30, 1.927, 1936.  
 MORAWITZ.—Beitrag. Chem. Phys. Path., 5, 133, 1904.  
 RODERICK.—Amer. J. Physiol., 96, 413, 1931.  
 LINK.—Harvey Lect., 39, 162, 1944.  
 QUICK.—Journ. Am. Med. Ass., 110, 1.658, 1930.  
 QUICK.—Amer. J. Physiol., 142, 212, 1943.  
 WARNER, BRINKHOUS y SMITH.—Amer. J. Physiol., 144, 667, 1935.  
 CALDERÓN MONTERO.—Medicamenta, 13, 269, 1955.  
 ROTELLAR, E.—Med. Clínica, 13, 24, 2, 1955.  
 COLLINGWOOD, B. J. y MACMAHON, M. T.—J. Physiol., 45, 119, 1912.  
 OWREN, P. A.—Act. Med. Scand., 194, 1947.  
 SHINOWARA, G. Y.—J. Lab. Clin. Med., 38, 23, 1951.  
 OWREN, P. A.—Biochem. J., 43, 136, 1948.  
 AGGELER, WHITE, SPAET, PAGE, LEAKE y BATES.—Proc. Soc. Exp. Biol., 79, 692, 1952.  
 ROSENTHAL, L. R., DRESKIN, O. H. y ROSENTHAL, N.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 82, 171, 1953.  
 BIGGS, R., DOUGLAS, A. S. y MCFARLANE, R. G.—J. Physiol., 122, 554, 1953.  
 SEEGER.—Schweiz. Klin. Wschr., 29, 781, 1954.  
 FANTL, P. y NANCE, M. H.—Aust. J. Exp. Biol. Med., 26, 207, 1948.  
 OWREN, P. A.—Triángulo, 1, 10, 1955.  
 LÓPEZ-BOTET, E.—Comun. libre II Congr. Med. Interna. Madrid, 1955.  
 DE VRIES, ALEXANDER, B. y GOLDSTEIN.—Blood, 4, 247, 739, 1949.  
 KOLLER y cols.—Rev. Hemat., 7, 156, 1952.  
 KOLLER, F., LOELIGER, A. y DUCKERT, F.—Rev. Hemat., 6, 1, 1951.  
 MANN y cols.—Amer. J. Clin. Path., 17, 712, 1947.  
 ALEXANDER y cols.—J. Clin. Invest., 19, 881, 1950.  
 FERRY, J. D. y MORRISON, P. R.—J. Amer. Soc. Chem., 69, 388, 1947.  
 LAKI y MOMMAERT.—Nature, 156, 664, 1945.  
 JIMÉNEZ-DÍAZ CASADO, M.—Rev. Clin. Esp., 55, 4 y 5, 1954.  
 ACHARD y AYNAUD.—C. R. Soc. Biol., 65, 57, 1908.  
 ENDRESS, G. y KUBOWITZ, F.—Biochem. Z., 191, 395, 1927.  
 FONIO, A.—Hemat., 6, 207, 1951.  
 OWREN, P. A. y COOPER, T.—A. M. A. Ann. Int. Med., 95, 194, 1953.  
 CORDÓN, F. y LANDETE, A.—Ibys, 3-4, 1954.  
 VERSTRATE, M. y VANDENBROCKE, J.—Lancet, 689, 268, 1955.  
 SEEGER, W. H.—Notas Terap., 47, 3, 1954.  
 KOLLER.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 3, 1954.