



SECCIÓN ARTÍCULOS REFLEXIÓN  
REVISTA UNIVERSIDAD Y SALUD  
Año 2013 Vol. 15(2) Págs. 225 - 237

## **Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión**

Evolution and changes in the blood coagulation system: A reflection

**José Henry Osorio<sup>1</sup>, Yocner Edilson Quenán<sup>2</sup>, Wilmer Borja Gómez<sup>3</sup>**

- 1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad de Caldas. Manizales - Colombia. e-mail: jose.osorio\_o@ucaldas.edu.co.
- 2 Semillero de Investigación en Metabolismo Universidad de Caldas. Manizales - Colombia.  
e-mail: yocner.240913779@ucaldas.edu.co
- 3 Semillero de investigación en Metabolismo Universidad de Caldas. Manizales - Colombia. e-mail: Wilmer2007@hotmail.com

Fecha de recepción: Marzo 21 - 2103

Fecha de aceptación: Noviembre 5 - 2013

---

*Osorio J, Quenán Y, Borja W. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. Rev Univ. salud. 2013;15(2): 225 - 237*

---

### **Resumen**

El presente artículo tiene por objetivo analizar la información actualizada, sobre el sistema de la coagulación sanguínea y reflexionar sobre el mismo. Se analizó la literatura disponible de los últimos 50 años en las bases de datos BBCS-LILACS, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Scirus, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos. Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en el presente artículo, por lo cual puede clasificarse en 2 secciones a saber: recorrido histórico de la coagulación, y lo actual: modelo celular de la hemostasia. Se concluye que en la actualidad, para una mejor comprensión del funcionamiento de la cascada de la coagulación, se han propuesto nuevos postulados que permiten conocer y diferenciar mejor dicho proceso. El modelo clásico de la coagulación sanguínea, en la actualidad presenta varios reparos y por tanto es poco probable que éste funcione en condiciones fisiológicas.

**Palabras clave:** Sangre, coagulación sanguínea, historia, hemostasia. (Fuente: Decs Bireme).

### **Abstract**

The objective of the present review is to analyze updated concepts related to blood coagulation, and to generate a reflection about it. Information from the last 50 years including the BBCS-LILACS, "Fuente Académica", IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus and Scirus databases, as well as historical articles, texts and references cited in public published papers to date were analyzed. Pertinent information related to the objectives proposed in the present article was found and analyzed. It was then divided into two sections as follows: history of coagulation and the cellular model of hemostasis. It can be concluded that new postulates have been presented today for a better understanding of the function of coagulation cascade, which allow knowing and differentiating in an improved way such process. Nowadays the classic model of blood coagulation shows several observations and then it is unlikely that in physiological conditions this can useful.

**Key words:** Blood, blood coagulation, history, hemostasis. (Source: Decs Bireme).

## Recorrido histórico de la coagulación

Desde épocas primitivas el componente líquido “sangre” ha tenido un lugar muy importante en la historia de la humanidad, desde entonces se reconocía la importancia que tiene para la vida y la supervivencia, por eso la primera preocupación se centró en describir el origen, después según Aristóteles e Hipócrates describen, el papel, protagónico del corazón en el movimiento y las características de la sangre, de tal manera que el siguiente paso fue el de justificar el movimiento y flujo de la sangre.<sup>1</sup>

En la antigüedad el proceso de coagulación sanguínea era descrito como la conversión de la sangre del estado líquido a sólido, del cual se describían cuatro etapas: la del enfriamiento, la del contacto con el aire, la de detención del movimiento de la sangre y la de la pérdida de la fuerza vital que tuvieron auge hasta el siglo XVIII y que fueron el punto de partida de las discusiones para posteriores avances en el tema de la coagulación.<sup>2</sup>

**Teoría del enfriamiento y del contacto con el aire.** Esta teoría hacía referencia a que la coagulación de la sangre se producía a través de la solidificación por enfriamiento; Galeno manifiesta que la sangre al alejarse del corazón pierde calor innato y que al disminuir su temperatura (enfriarse) se volvía más viscosa y se coagulaba, pierde su consistencia.<sup>3,4</sup>

“En una herida la sangre que se expone al contacto con el aire, se enfría deteniendo la hemorragia por el horror al vacío”, ese concepto permaneció durante 15 siglos. Aristóteles (384-322 a C), manifestó que la sangre sólo se encuentra en el corazón y en las venas, fuera de estos órganos se coagula.<sup>5,6</sup> William Harvey, en su obra *De Motu Cordis* (1628), se apoyaba en la afirmación aristotélica y adicionaba que la

sangre debe retornar al corazón través de las venas para adquirir calor y llenarse de espíritu vital proveniente de la respiración, de no ser así se coagulaba por medio de la *mucosidad fibrosa* presente en la sangre.<sup>7</sup> En Inglaterra Thomas Sydenham (1624-1689) y en Alemania Friederich Hoffmann (1660-1742) respaldaban esa afirmación además estaban convencidos de que los coágulos se formaban a partir de una parte fibrosa de la sangre o gelatina presente en la sangre y de sus corpúsculos rojos, dando forma así a la idea de la estasis y bloqueo parcial de los vasos a consecuencia de la inflamación y *espesamiento discrásico*.<sup>8</sup>

William Hewson (1739-1774), refutó las afirmaciones realizadas en la teoría del enfriamiento, ya que hizo observaciones del proceso de coagulación a diferentes temperaturas, y para ello argumentó que la sangre al ser extraída del vaso se coagulaba rápidamente, y que esta no se coagulaba por efectos del frío sino por el calor; encontró además que el frío retrasaba el proceso de coagulación y que no se necesitaba de la presencia de glóbulos rojos, por tanto concluyó que la coagulación es una propiedad inherente del plasma, adicional observó que con el sulfato de sodio, se impedía la coagulación de la sangre.<sup>9</sup>

**Teoría de la detención del flujo sanguíneo.** Esta teoría postulaba que el movimiento y la dinámica eran la clave para mantener la sangre en su estado líquido.<sup>10</sup> Los fisiólogos de la época (siglo XVII) manifestaban, que el movimiento circulatorio tenía propiedades que permitían mantener líquida la sangre, por lo tanto la formación de un coagulo se debía al detenimiento del movimiento vital.<sup>11</sup>

El abordaje que realizó Marcelo Malpighi (1628-1694) a los coágulos de cadáveres de las cavidades cardiacas, por medio de lavados

hasta eliminar las partículas rojas, tuvo como resultado, el descubrimiento de la fibrina; en su obra *De Polypo Coráis* (1666) postulaba que después de varios lavados, frente al microscopio se observaba un tejido fibroso y una red de hilos, creía que esa red blanca era la estructura, que le daba firmeza al coágulo.<sup>12</sup>

Malpighi daba un valor agregado a la fuerza que hacía el corazón para mantener en constante movimiento a la sangre, e impedir la coagulación a consecuencia de la separación y agregación de sus componentes, además porque ese movimiento permitía que los elementos de la sangre permanecieran independientes; también este autor describió empíricamente lo que hoy se conoce como fibrinógeno y albúmina.<sup>8</sup>

**Teoría de la pérdida de la fuerza vital.** Harvey pensaba que el corazón regenera el calor vital de la sangre, por tanto ésta se mantenía en estado líquido y al extraerse del vaso, se evaporaba el espíritu vital y se conllevaba al proceso de coagulación.<sup>13</sup> El vitalista Thomas Willis (1621-1675), dictó cursos experimentales para dar a conocer el sistema de la circulación de la sangre, pensaba que ésta se formaba en el interior de las venas por fermentación natural.<sup>14</sup>

Otros representantes del Vitalismo como Jan Baptista Van Helmont (1579-1644) y Franz De Le Boe (Silvio) (1614-1672), postulaban que la sangre perdía su fuerza vital debido a la formación de ácido, además esto tenía relación con lo mencionado anteriormente por Willis.<sup>15,16</sup>

El avance era evidente y cada vez surgían varios interrogantes, la inquietud planteada hace referencia a si la coagulación únicamente ocurría a la luz de la muerte o también podría desarrollarse en el interior de los vasos durante la vida para cumplir con una tarea determinada.

Fue en 1731 que el Francés Jean Louis Petit (1764-1750) describió los coágulos en individuos vivos, manifestando que su actividad consistía en ayudar a detener la hemorragia y que no sólo eran la consecuencia del enfriamiento corporal después de la muerte.<sup>17</sup> El Vitalista Inglés John Hunter (1728-1793), investigó la relación de la temperatura en los tiempos de la coagulación de la sangre de peces, descubrió la velocidad de sedimentación globular.<sup>18,19</sup>

A finales del siglo XVIII, Hewson creía que la coagulación se daba a partir de la “linfa coagulable” de la sangre, que muy probablemente era el fibrinógeno descubierto un siglo después en la Universidad de Upsala por Olaf Harmmarsten (1841-1912).<sup>20</sup>

El periodo preclásico, se dio a comienzos del siglo XIX con el conocimiento acerca de la existencia de la fibrina y donde los argumentos de Hewson tenían más acogida. Para entonces en Alemania Johannes Müller (1801-1858) en 1832, y sus discípulos no apoyaron la teoría de la fuerza vital y al igual que otros fisiólogos, pensaba que los procesos propios de los organismos vivos eran únicos y que no podían ser reproducidos en el laboratorio.<sup>21,22</sup>

Por su parte el Escocés Alexander Buchanan (1798-1882), en 1836 manifestó que el líquido mucinoso de los hidroceles no coagulaba en forma espontánea, sino que lo hacía al adicionar tejidos y suero, por tanto surgió la idea de que en el proceso de coagulación participan varias sustancias, y que unas podían provenir de los tejidos.<sup>23</sup> En 1856, el patólogo alemán, Rudolph Virchow (1821-1902), manifestó que el oxígeno incidía en la coagulación y propuso el término de fibrinógeno (aun sin demostrarlo), como precursor de la fibrina, ésta según Rudolph no existía en los fluidos en un estado líquido.<sup>24</sup>

En 1861 el Estonio Alexander Schmid (1831-1894), observó que al adicionar suero sanguíneo al líquido del pericardio, peritoneo y de las hidroceles se daba el proceso de la coagulación, por tanto propuso dos sustancias: una “proplástica” o antecesora de fibrina y una “fibrinoplástica” que promovía la conversión.<sup>25</sup>

Después de varios estudios y experimentos, Schmidt aisló una sustancia que podía coagular soluciones de plasma en condiciones de pH neutro y a 37° de temperatura, a esa sustancia la llamó “fermento de la fibrina” y después la llamó trombozima, concluyendo que ésta no se presentaba en la sangre, sino que estaba en unos depósitos “los gránulos de leucocitos” y que se liberaba durante la coagulación.<sup>26</sup>

Entre 1877 y 1879 Olaf Hammerstein, además de separar el fibrinógeno del plasma de forma casi pura, denominándolo como globulina, por ser insoluble en agua, también observó que el calcio, tenía un papel fundamental según su concentración en el proceso de coagulación y en la cantidad de fibrina, por tanto lo clasificó como “sustancia fibrinoplástica”, observando luego en 1899 que el fibrinógeno puro no coagulaba al adicionar calcio, sino sólo cuando éste se mezclaba con la trombina, y por ende concluyó que el calcio sólo se necesitaba para generar trombina y no para producir fibrina; mientras que a la par el francés Maurice Arthus (1862-1945), también reconoció la importancia del calcio para la coagulación de la sangre.<sup>27</sup>

Hacia el año de 1905, Paul Morawitz (1879 - 1936), después de haber estudiado minuciosamente lo que se había postulado en torno a la coagulación, logró agrupar de manera unitaria esos conceptos para proponer su teoría que es la base de la cascada clásica de la coagulación, a partir de elementos que habían sido descritos hasta ese entonces tales como:

fibrinógeno, protrombina, calcio y factor de los tejidos.

La Nueva teoría es una extensa monografía de más de 100 páginas y 490 citas bibliográficas, este fue el inicio para que los conocimientos referentes a la fisiología de coagulación tuvieran un gran auge, la teoría se componía de dos propuestas: la primera era la conversión de protrombina a trombina, proceso que era mediado por la acción de un factor tisular (conocido como trombocinasa) en presencia de calcio; la segunda era la conversión de fibrinógeno a fibrina mediante la acción de la fibrina.

Posteriormente el Belga Pierre Nolf (1873-1953) manifestó en 1908 que la coagulación del plasma se debía a tres sustancias: el fibrinógeno, y el trombógeno (originados en el hígado) y a la trombozima (originada en el endotelio, ganglios linfáticos y leucocitos), mencionó que sólo eran ayudantes en el proceso de coagulación sanguínea y propuso agruparlos a todos bajo el nombre de “*agentes coagulantes de tercer orden*”.<sup>28,29</sup>

Luego Jules Bordet (1870-1961), mejor conocido por el descubrimiento del agente causal de la tos ferina, manifestó que el factor tisular provenía de las células, por ende lo llamó “citozima”.<sup>30</sup>

La intervención de William Howell (1860-1945), representaba un cese en el desarrollo de nuevos conceptos en relación con la coagulación, al interponerse por varios años con sus postulados e influencias científicas.

Primero se interesó por el factor tisular, al que le dio el nombre de “tromboplastina”, en segundo lugar a través del trabajo de su estudiante Jan MacLean descubrió un anticoagulante al cual denominaron “heparina”, haciendo ajustes

a su teoría de tal manera que expresaba que le heparina era una anti-protrombina que se encontraba en el plasma, unida a la protrombina con el fin de evitar la coagulación y que la tromboplastina los separaba para que la protrombina se convirtiera en trombina en presencia de calcio.<sup>8,31</sup>

En los años treinta, Armando Quick (1824-1978) desarrolló un método de laboratorio para poner en práctica la teoría de la coagulación de Morawitz, y determinar la conversión de la protrombina, adicionando extractos de tejido al plasma en presencia de calcio para convertir la protrombina a trombina y ésta a su vez transformar el fibrinógeno en fibrina (tiempo de protrombina o test de Quick) que sigue vigente hasta la actualidad, la nueva prueba permitió establecer la importancia de la vitamina K, en relación a las hemorragias y al tratamiento con los anticoagulantes orales descubiertos hasta esa época. El trabajo de Quick fue rechazado en ocho ocasiones por no coincidir con la teoría de Howell hasta 1936.<sup>32</sup>

Posteriormente se inició la etapa del descubrimiento de los factores, donde Quick en 1948 y por separado Paul Owren (1905-1990), describieron la existencia de un quinto factor que aceleraba la coagulación, denominado "acelerina".<sup>33</sup>

Al año siguiente, André De Vries propuso la existencia de un factor que aceleraba la conversión de protrombina en el suero, que fue descrito de manera individual en el mismo año por Benjamín Alexander (1909-1978) y también por Paul Owren, en 1947.<sup>34</sup>

Éste último la llamó "proconvertina" y "convertina" a su producto, al que correspondió el número VII entre los factores involucrados en la coagulación del plasma.<sup>35</sup>

En 1936, Arthur Patek al adicionar plasma normal al plasma de un enfermo con hemofilia, encontró que se corregía el tiempo de coagulación y postuló que una parte cruda del plasma normal contenía un principio al que se llamó "factor antihemofílico".<sup>36</sup>

En 1947 en Buenos Aires, Alfredo Pavlovsky (1907-1984) a través de sus investigaciones dio a conocer que el tiempo de coagulación de la sangre de un hemofílico se acortaba al agregar sangre de otro hemofílico y que la transfusión de plasma de ciertos enfermos con hemofilia acortaba el tiempo de coagulación de otros hemofílicos, con lo que se postuló la existencia de dos tipos de esta enfermedad.<sup>37</sup>

Así, en 1952 Paul Aggeler (1911-1969) e Irving Shulman en Inglaterra, postularon la presencia de otro factor, al que llamaron "componente tromboplastínico del plasma".<sup>38</sup>

El mismo año, Rosemary Biggs (1912-2001), Stuart Douglas (1921-1998) y Robert Mac Farlane (1907-1987) informaron haber encontrado siete enfermos con una anomalía hemorrágica diferente a la hemofilia clásica, a la que llamaron "Enfermedad de Christmas" por el nombre de uno de los niños que la padecían (Stephen Christmas).<sup>39</sup> A este nuevo factor descubierto se le llamó también "factor de Christmas" y posteriormente le correspondió el número IX.<sup>40</sup>

En 1955, el Suizo François Duckert (1922-1998) halló una alteración de la coagulación en Audrey Prower (mujer) y detalló un principio al que identificó como un "factor del suero" que se encontraba disminuido en enfermos que ingerían anticoagulantes orales y en los que sufrían hepatitis.<sup>41</sup> Al año siguiente (1956) y de manera independiente, Telfer comunicó la primera deficiencia familiar de este factor y un año después (1957) Cecil Hougie encontró una

alteración similar en un enfermo llamado Rufus Stuart ahora se conoce como el factor X.<sup>42</sup>

Robert Rosenthal, para 1956 había completado unos estudios en hemofilia, que a diferencia de los previamente descritos, afectaba a dos mujeres y un varón de una familia. Atribuyó la enfermedad a la falta de un factor al que llamó “antecedente tromboplastínico del plasma”. A la enfermedad la llamó Hemofilia C. Varios años después, a este factor se le asignó el número XI.<sup>43</sup> En 1955, Oscar Ratnoff descubrió un defecto en la coagulación de un ferrocarrilero llamado John Hageman y su estudio le llevó a descubrir un nuevo factor al que se le asignó el número XII y se le dio el nombre del propio enfermo, “factor de Hageman o de contacto”.<sup>44</sup>

Entre 1944 y 1948 Robbins y Laki describieron el “factor estabilizador de la fibrina”, que en 1963 pasó a ser el número XIII.<sup>8</sup> En este periodo se presentaron varios descubrimientos de nombres de factores y propiedades muy diferentes, generando mayor confusión, aunque con estos hechos a mediados del siglo XX, se había dado a conocer de manera muy generalizada el mecanismo de la coagulación, por tanto era necesario establecer un acuerdo donde se unificara una nomenclatura universal de los factores descritos hasta ese año, para tener una mejor comprensión.

Para eso Irving Wright (1901-1997), profesor de medicina interna en Cornell University, tuvo la idea e iniciativa de hacer la propuesta en 1954 durante una conferencia internacional en trombosis, como resultado de ello ese mismo año se estableció el Comité Internacional para Nomenclatura de los Factores de Coagulación bajo la presidencia del propio Wright, después de su primer encuentro en 1955 y después de tres años de discusiones, se aprobó la nomenclatura de las factores del I a IX que fueron decretados en la reunión de Roma en 1958, la utilización de números romanos probablemente hace alusión

al sitio del encuentro; con este proceso se da mayor claridad y comprensión.

Los factores X a XIII fueron agregados entre 1959 y 1963.<sup>45</sup> Después del acuerdo en la nomenclatura de los factores, se habló del mecanismo de coagulación, sin embargo en 1935, Fischer, describió el proceso como una reacción en cadena que podría perpetuarse de manera infinita.<sup>46</sup>

En esta época las investigaciones y estudios avanzaban a pasos agigantados, pero sólo hasta 1964 se desarrolló la teoría de la cascada de la coagulación, ya que dos grupos de investigadores concibieron, de forma simultánea, en que la coagulación se basaba en reacciones enzimáticas secuenciales, en las que el producto de una serie activa al siguiente, y la definieron como “reacción en cascada”.<sup>47</sup>

El concepto sobre una “cascada de la coagulación” se debe a Robert MacFarlane (1907-1987) en Inglaterra y Oscar Ratnoff (1916-2008) en los Estados Unidos. El modelo definió que la coagulación se iniciaba como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí, una por la activación del factor de contacto (XII), a lo que se denominó “vía intrínseca”, y otra a través del factor VII y el factor tisular, a lo que se denominó “vía extrínseca”, las que terminaban en una vía común con la activación del factor X.

De acuerdo con lo anterior, la activación de cualquiera de las dos vías resultaba en la producción de grandes cantidades de trombina y la subsecuente formación de fibrina.<sup>48-50</sup> (Figura 1). Los factores de la coagulación estaban en la circulación en forma inactiva o pre-enzimática (zimógenos) y se convertían en su forma activa, en presencia de lesiones del endotelio vascular y en forma organizada y coordinada se activaban los factores de la coagulación para producir trombina.<sup>51</sup>



encontraba normalmente inactivo. Existía la posibilidad de que esos dos factores activados, llamados factores de contacto, se activaran simultáneamente formando un complejo enzimático, el cual en presencia de calcio, activaría el factor IX (componente trombo plácticoplasmático, factor antihemofílico B, factor de Christmas) convirtiéndolo en una enzima.<sup>57</sup>

El factor IX activado en presencia de calcio, un fosfolípido y el factor VIII (factor anti hemofílico A, globulina anti hemofílica, cuya función era hacer más potente y rápida la activación del factor X por medio del factor IX) integraban un complejo molecular cuya función era activar al factor X (factor Stuart-Prower), siendo la activación de este factor un paso común para el sistema extrínseco e intrínseco. El factor X activado se combinaba con el factor V y con los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina, a su vez, iniciaba la escisión de la protrombina para formar trombina, poniendo en marcha el proceso final de la coagulación.<sup>58</sup>

En el **mecanismo extrínseco**, se iniciaba cuando la pared vascular o un tejido extravascular padecían un traumatismo, de esa manera se presentaba la formación del activador de la protrombina.<sup>59,60</sup> El tejido lesionado liberaba un complejo de varios factores, llamado tromboplastina tisular; estos factores eran fosfolípidos de las membranas de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actuaba como enzima proteolítica. Seguidamente el complejo lipoproteico de la tromboplastina tisular se combinaba con el factor VII de la coagulación y en presencia de los fosfolípidos de los tejidos dañados y de iones calcio, actuaba enzimáticamente sobre el factor X para dar factor X activado. El factor X activado se combinaba inmediatamente con los fosfolípidos

tisulares liberados, que formaban parte de la tromboplastina tisular y con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina. A los pocos segundos, este escindía la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación proseguía como se ha descrito. El factor X activado era la proteasa que realmente producía la ruptura de la protrombina para dar trombina.<sup>61</sup>

### **Lo actual: modelo celular de la hemostasia**

La interpretación del proceso de la cascada de la coagulación publicada por Macfarlane en 1964 ha sido de gran utilidad durante muchos años para empezar a entender el complejo problema de la formación del trombo. Según Macfarlane, habría dos vías, la extrínseca formada por el factor tisular y el factor VII principalmente y siendo analizada por el TP (tiempo protrombina) y la intrínseca, en la que participan los factores XII, XI, IX, VIII y V representada por el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado). Ambas vías convergen para activar el factor X y continuar conjuntamente el proceso de transformación de la protrombina en trombina y, a través de la trombina el fibrinógeno, en fibrina. Por otra parte, el papel de la plaqueta para terminar en agregación se consideraba un proceso independiente.<sup>62,63</sup>

Ese modelo explica la activación *in vitro* de la coagulación, a través del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que corresponde a las vías extrínseca e intrínseca respectivamente.<sup>64</sup> Sin embargo, con el tiempo ese modelo de cascada de la coagulación ha resultado ser insuficiente en hacer comprender cómo es que ocurre la formación del trombo rojo. Debido a varias apreciaciones:

1. La predicción de sangrado es poco fidedigna cuando se comparan las pruebas específicas de laboratorio (TP Y TTPA) con el contexto clínico del paciente.<sup>65</sup>

2. Es inadecuada la explicación de la hemostasia *in vivo* a través del modelo propuesto por Macfarlane, debido a que no se logra entender por qué la activación del factor X por parte del factor VIIa/factor tisular (FT) no puede compensar la ausencia del factor VIIIa ó IXa.<sup>66</sup>
3. Tampoco se logra entender por qué algunos pacientes con la vía “extrínseca” intacta, pero con deficiencias en los componentes iniciales de la vía “intrínseca” tales como: (factor XII, quininógeno de alto peso molecular, precalicreína) tienen TTPA prolongados, pero sin tendencia a la hemorragia, y otros pacientes con vía “extrínseca” también intacta, pero con déficit de factores como son el VIII o IX con TTPA prolongados tienen tendencia a hemorragias graves.<sup>67,68</sup>

De acuerdo a lo anterior, se han venido planteando durante las tres décadas siguientes al planteamiento inicial de la cascada de la coagulación, muchos procesos fundamentales que rompen el paradigma del modelo clásico de la cascada de la coagulación, y de alguna manera se da explicación a la mayoría de interrogantes que no se pueden explicar por el modelo clásico de la cascada de la coagulación. Dichos planteamientos pueden resumirse en las publicaciones casi simultáneas de investigadores de Houston (schafer) y de Carolina del Norte (Monroe) en 1994.<sup>62</sup>

El complejo formado por el factor tisular y el factor VII no solo participa en la activación del factor X sino también en la del factor IX, por lo que las dos vías de la coagulación, “intrínseca” y “extrínseca”, van unidas casi desde el inicio del proceso.

1. El evento disparador de la hemostasia *in vivo* es la formación del complejo FVIIa/FT.
2. La trombina activa directamente al factor XI en una superficie cargada.

3. El proceso completo no se realiza de forma continua, sino que precisa tres fases consecutivas; iniciación, amplificación y de propagación. En las dos últimas participan activamente la plaqueta y la trombina.

Hoffman y otros investigadores han propuesto una alternativa denominada **modelo celular de la hemostasia**.<sup>69</sup>

El nuevo modelo de la cascada de la coagulación representa la comprensión actual de la hemostasia, que ha sido aceptada internacionalmente y que es representada por tres fases: Iniciación, amplificación y propagación.

**Iniciación:** en la actualidad se acepta que la coagulación comienza en las células que expresan el factor tisular (FT), el cual en conjunto con el factor VIIa de forma directa e indirecta a través del factor IX, activa inicialmente el factor X a través del cual se permite transformar pequeñas cantidades de protrombina en trombina en la superficie celular, todo esto en colaboración con el factor Va, el cual es activado por el factor Xa, sin embargo estas cantidades de trombina son aún insuficientes para completar el proceso de formación de fibrina.<sup>70</sup>

**Amplificación:** el daño vascular favorece el contacto de las plaquetas, una vez estas se adhieren a la superficie subendotelial, son activadas en el sitio de la injuria vascular por la trombina formada en la etapa anterior. Además también se puede observar en esta fase, la activación de factores y cofactores de la coagulación XI-IX-VIII-V los cuales son necesarios para posteriores reacciones. Dicha activación ocurre en la superficie de las plaquetas ya activadas, y es mediada por la trombina ya formada en la fase de iniciación, con ayuda de los fosfolípidos ácidos que provienen de la plaqueta y del calcio sérico.<sup>71</sup>

**Propagación:** consiste en el reclutamiento de plaquetas circulantes por medio de plaquetas activadas en el sitio de la lesión vascular, todo esto ocurre en la superficie de las plaquetas activadas, y se hace con el fin de aumentar la generación de trombina mediante la protrombinasa (factor Xa, Va, calcio y fosfolípidos), sin olvidar que antes de esta reacción debe ocurrir la activación del factor X mediante la acción de la “tenasa” (IXa, VIIIa, calcio y fosfolípidos), todo esto se hace para que así se alcance a obtener una cantidad suficiente de trombina y se pueda alcanzar a formar una cantidad considerable de fibrina, para poder estabilizar el tapón de plaquetas.

Finalmente la estabilización del coágulo ocurre por activación del factor XIIIa mediante la trombina, dicho factor se entrecruza con los monómeros solubles de fibrina para estabilizar el coágulo, al mismo momento se activa el inhibidor de la fibrinólisis protegiendo el coágulo de la fibrinólisis, además una vez terminado todo este proceso, se controla el mecanismo de coagulación ya que podría propagarse a través de todo el árbol vascular, y esto se hace por la activación de la proteína C y S las cuales actúan sobre los factores Va y VIIIa para poder desactivarlos.<sup>72</sup>

### Reflexión

La sangre, impulsada por el corazón, se distribuye por todo el organismo, para contribuir con funciones vitales como la respiratoria, inmunitaria, excretora entre otras; está formada por un componente líquido: el plasma y sólido: eritrocitos, leucocitos y plaquetas, estos participan en la coagulación sanguínea, fundamental en la hemostasia, para evitar la pérdida de sangre. Desde la antigüedad el fenómeno hoy conocido como “coagulación sanguínea” planteó el interrogante, de si este fenómeno era solamente posible con la muerte de los humanos, o era un proceso natural con otras finalidades.

El avance de la ciencia ayudó a determinar que en el proceso de la coagulación intervenían diversos factores; sin embargo después de varios conceptos acerca del proceso de la coagulación, se definió la cascada de la coagulación, que está regulada exclusivamente por una cascada de activación de factores, que se divide en dos vías la extrínseca e intrínseca; sin embargo este modelo es inadecuado para explicar las vías fisiológicas de la hemostasis *in vivo*, al no considerar la interacción del sistema con las células que participan en la coagulación.

Se conoce que la hemostasia no es posible sin la participación de las plaquetas, y por otra parte el FT es una proteína que está presente en la membrana de diversas células esenciales en la coagulación. Además diferentes células expresan proteínas procoagulantes, anticoagulantes y receptores para diversos componentes de la hemostasia, lo que ha supuesto un paradigma para explicar las reacciones que tienen lugar durante el proceso hemostático; las investigaciones en los últimos años han expuesto lo siguiente con base en el modelo clásico de la coagulación:

1. La interacción FT/VIIIa activa no solamente al factor X sino también al IX, llegándose a la conclusión de que la vía extrínseca sería la de mayor relevancia fisiopatológica *in vivo*.
2. El evento disparador de la hemostasia *in vivo* es la formación del complejo FT/FVIIIa.
3. La trombina activa directamente al factor XI en una superficie cargada.

Por lo anterior se concluye, que es poco probable que el modelo tradicional funcione en condiciones fisiológicas, por eso en los últimos años se ha desarrollado un nuevo modelo de la coagulación que mejora la comprensión de los mecanismos de la coagulación *in vivo*, éste propone que la coagulación se activa mediante

la interacción de superficies celulares, factor tisular y factor VII en tres etapas simultaneas: iniciación, amplificación y propagación.

El nuevo modelo llamado "teoría celular de la coagulación", plantea que las superficies celulares controlan y dirigen el proceso de la hemostasia, además contempla el papel crucial de las plaquetas y de otros elementos celulares que de forma organizada y simultánea generan trombina a nivel de la superficie lesionada, para estabilizar el coágulo y detener la hemorragia.

A partir del nuevo modelo mejora el entendimiento de los problemas clínicos observados en los trastornos de la coagulación. Se ha reportado que las enfermedades cuyas alteraciones están basadas en deficiencias de factores específicos en algún punto de la vía, toda la vía se vería afectada, pero fisiológicamente eso no ocurre, por ende el resultado en la alteración del sangrado sería el mismo.

### Referencias

- Góngora-Biachi Ra. The blood in the history of the humanity. *RevBiomed*. 2005; 16:281-288.
- González F. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación. *RevMexAnest*. 2011; 34 (Supl):155S-157S.
- Molina G. L. Dietética y Moral. *Medicina y Filosofía en la antigüedad helenística*. *Estud. Filos*. 2010: 209-250.
- Moreno Rodríguez RM. Acerca de la cualidad del calor innato en las fiebres, según Galeno. *Acta Hispanica de Medicinae Scientiarumque Historiam Illustrandam*. 1985-86; 5-6: 11-30.
- De la Fuente Freyre JA. *La Biología en la Antigüedad y la Edad media*. 1ra ed. Salamanca: ediciones Universidad de Salamanca. 2002: 125.
- Micheli A. En torno a la integración de la doctrina circulatoria y su difusión en América. *RevInstMed*. 2004; 124: 90-99.
- De Micheli A, Izaguirre R. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte I. Integración de la doctrina circulatoria. *Iatrofísica de la sangre*. *Rev Invest Clin*. 2004;56:783-792.
- Izaguirre-Ávila Raúl. One century of the classic theory of blood coagulation. *RevMexAnest*. 2006; 29 (2): 116-123.
- Doyle D. William Hewson (1739-74): the father of haematology. *Br J Haematol*. 2006; 133(4): 375-81.
- Gómez-Leal A. Evolución del concepto de la sangre a través de la historia. *RevBiomed*. 1994; 5:161-169.
- Dumas Charles-Louis. *Principios de fisiología ó Introducción a la ciencia experimental filosófica y médica del hombre vivo*. Madrid: Imprenta Real Mateo Repullés. 1806: 411.
- Malpighi M. *De viscerum structura exercitatio anatomica*. *Accedit dissertatio eiusdem de Polypo Cordis*. Bolonia, Iacobo Monti. 1666.
- Wright Thomas T. *William Harvey: A Life in Circulation*. Oxford University Press. 2012:190-212.
- Federico Bottoni. *Evidencia de la circulación de la sangre*. Madrid, Universidad Complutense; editor Ignacio de Luna. 1723.
- López Piñero JM. Juan Bautista Juanini: Chemical analysis of the air pollution in Madrid. *Rev. Esp. Salud Pública*. 1679; 80(2): 201-204.
- Papavero N, Pujol J, Llorente J. *Historia de la biología comparada. De Descartes a Leibniz*. 1628-716; 4: 49-51.
- Forge E. *Histoire de la Chirurgie*. En: Lavastine L. *Ed. Histoire Générale de la Médecine, de la Pharmacie, de l'artdentaire et de l'artvétérinaire*. París. Albin Michel Editeurs. 1936; 2:351.
- Dobson J: *John Hunter*. Edinburgh: E and S Livingstone. 1969: 163, 165, 250, 350.
- Jacobo JA, Galindo JC, Fernández Vázquez JM. 2006. John Hunter. El primer investigador en ortopedia. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2006; 20:85-87.
- Benjamín Bell, Edouard-François-Marie Bosquillon. *Tratado teórico y práctico de las*

- úlceras ó llagas. Universidad Complutense de Madrid, imprenta de don Benito Cano. 1790: 24.
21. Weizsäcker VV, Chiozza LA, Busch D. Escritos de antropología médica. Buenos Aires: Libros del Zorzal.
  22. Blázquez Fernández E. Fundamentos Moleculares De La Medicina II. Real Academia Nac Medicina. 2007: 22.
  23. Buchanan A. Contributions to the physiology and pathology of the animal fluids. London MedGaz. 1836;18:50-54.
  24. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (México), & Sociedad Mexicana de Cardiología. Archivos de cardiología de México. 2005; 75: 21.
  25. Schmidt A. Ueber den faserstoff und die ursachen seiner gerinnung. Reichert DuBois Reymond's Arch Anat Physiol. 1861:545-587, 675-721.
  26. Rossi E. Comments on the early History of Hemostasis. Med Clin NA. 1972; 56:9-16.
  27. Arthus M. La coagulation du sang et les sels de chaux (refutation experimentale des objections d'Alexander Schmidt). ArchPhysiol. 1896; 8: 47-61.
  28. Izaguirre R, De Micheli A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte II. El saber sobre su composición. Iatroquímica de la sangre. RevInvestClin. 2005;57:85-97.
  29. Owen CA, Nichols WL, Bowie EJW. A history of blood coagulation. Rochester, Minn: Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2001: 59-91.
  30. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (Mexico), & Sociedad Mexicana de Cardiología. Archivos de cardiología de México. 2005; 75: 23.
  31. Duarte M. Coagulación: sistema biológico complejo. Rev Colombiana de Filosofía de la Ciencia. 2007; 8 (16-17): 83-96.
  32. Quick A, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci. 1935;190: 501-511.
  33. Cramer TJ, Gale AJ. The anticoagulant function of coagulation factor V. ThrombHaemost. 2012; 107 (1): 15-21.
  34. Alexander B, De Vries A, Goldstein R, Addelson E and Promisel E. A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin to thrombin: II. Its evolution with special reference to the influence of conditions which affect blood coagulation. Rev blood. 1949; 4: 739-746.
  35. Fleming GM, Gupta M, Annich GM. Coagulation, Anticoagulation, and Hemorrhage in the intensive care setting. En: Wheeler D, Wong H, Shanley T (Comps.). Pediatric Critical Care Medicine: Basic Science and Clinical Evidence. London: Springer. 2007: 1296.
  36. Patek AJ, Taylor FHL. Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the clotting of hemophilic blood. J Clin Invest. 1937;16:113-124.
  37. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood. 1947;2:185-191.
  38. Biggs R, Douglas A. The thromboplastin generation test. J Clin Pathol. 1953;6:23-29.
  39. Biggs R, Douglas A, MacFarlane R. Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia. BMJ. 1952; 2: 1378-1382.
  40. Izaguirre R. Historia de la hemofilia. En: Martínez, C. Ed: Hemofilia. México: Editorial Prado. 2001:1-17
  41. Hougie C. Thrombosis and Bleeding: An Era of Discovery. London: Trafford Publishing. 2004: 52.
  42. Lacroix S, Amesse C, Aubin N, Baillargeon L, Lupien G, Meilleur C. La Déficience en Facteur X: une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Canada: Copyright. 2006.
  43. Pemberton S. The Bleeding Disease: Hemophilia and the Unintended Consequences of Medical Progress. United States of America: JHU Press. 2011: 91.
  44. Giangrande P. Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. British Journal of Haematology. 2003; 121: 703-712.
  45. Izaguirre R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. Archivos de Cardiología de Mexico. 2005; 75 (Supl 3): 118S-129S.

46. Fischer A. Coagulation of the blood as a chain-reaction. *Nature*. 1935;135:1075.
47. Tonda HR. El complejo factor VIIa-factor tisular y su papel compensatorio en las disfunciones hemostáticas [tesis doctoral]. Barcelona: División de Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona. 2007.
48. Carrillo ER, Villaseñor OP. Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología. *RevMexAnest*. 2004; 27: 219-230.
49. Davie E, Ratnoff O. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964; 145: 1310-12.
50. Wayne Ch, Tomas V. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. *Blood*. 2003;101:4355-62.
51. Miale JB. Hemostasis and blood coagulation. In: *Laboratory medicine hematology*. 3ra ed. St. Louis, The CV Mosby Company. 1967: 999
52. Vogler EA, Siedlecki CA. Contact activation of blood-plasma coagulation, *Biomaterials*. 2009; 30: 1857-1869.
53. Tankersley DL, Finlayson JS. Kinetics of activation and autoactivation of human factor XII. *Biochemistry*. 1984;23:273-9
54. Dunn JJ, Silverbeg M, Kaplan AP. The cleavage and formation of activated human Hageman factor by autodigestion and by kallikrein. *J BiolChem*. 1982; 257: 1779-84.
55. Arias J, Giner J, Balibrea JL. Hemorragia y hemostasia quirúrgicas. En: Arias J, Aller MA, Fernández E, Arias JI, Lorente L (Comps.). *Propedéutica quirúrgica: preoperatorio, operatorio, postoperatorio*. Madrid: Editorial Tébar. 2004: 325-339.
56. Morrison FS, Baldini MG. Antigenic relationship between blood platelets and vascular endothelium. *Blood*. 1969; 33:46.
57. Brozović M. Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis. *Br Med Bull*. 1977; 33(3):231-8.
58. Waaler BA. Simultaneous contribution to the formation of thrombin by the intrinsic and extrinsic blood clotting systems. *Scand J Clin Lab Invest*. 1957;9(4): 322-30.
59. Furie B, Bouchard B, Furie B. Vitamin K-dependent biosynthesis of gammacarboxyglutamic acid. *Blood*. 2006; 93: 1798-808.
60. Davidson C, Tuddenham E, Mcvey J. 450 million years of hemostasis. *J ThrombHaemost*. 2003;1:1487-94.
61. Gómez Baute R, Guerra Alfonso T, Dita Salabert L, Fernández Águila JD, Cabrera Zamora M. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medi Sur*. 2011: 965-74.
62. Pérez-Gómez F, Bover R. The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage. *Rev EspCardiol*. 2007; 60(12):1217-9.
63. Baker DC, Brassard J. Review of Continuing Education Course on Hemostasis. *ToxicolPathol*. 2011; 39(1): 281-8.
64. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*. 2009; 53(1): 19-23.
65. Gómez BR, Guerra AT, Dita SL, Fernández ÁJ, Cabrera ZM. Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes. *Medisur*. 2011;9(2).
66. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *JThromb Thrombolysis*. 2003;16(1-2):17-20.
67. Kenneth G M. Thrombin Formation. *CHEST*. 2003; 124:4S-10S.
68. Hoffman M. A cell based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood reviews*. 2003;17: 51-55.
69. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*. 2004; 11:272-277.
70. Maureen McMichael. New Models of Hemostasis. *Topics in CompanAn Med*. 2012; 27: 40-45.
71. Eyre L, Gamlin F. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2010; 11(6): 244-246.
72. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938-49.