

# Coagulación y sangrado masivo: nuevos conceptos fisiopatológicos

## Coagulation and massive bleeding: new concepts

Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas<sup>1</sup>, Claudia Andrea Cortés López<sup>2</sup>

### RESUMEN

---

Actualmente se acepta de forma categórica que el evento iniciador principal de la coagulación sanguínea es la exposición del factor tisular (FT), lo cual da lugar a la formación del complejo factor VIIa/FT que activa a los factores IX y X en la superficie de las células que expresan el FT y, por último, la producción de trombina. A continuación se revisarán los aspectos relacionados con la nueva teoría celular que trata de explicar de una forma más fisiológica todos los eventos que ocurren durante la coagulación y al final se tocarán algunos aspectos relacionados con los trastornos de la coagulación en el paciente traumatizado.

**Palabras clave:** coagulación sanguínea/fisiología; hemorragia; factor VIIa; hemostasis; traumatismo múltiple.

### ABSTRACT

---

It is now accepted categorically that the main initiating event of blood coagulation is exposure of tissue factor (TF), which leads to the formation of the complex factor VIIa / TF that activates factors IX and X on the surface of cells expressing the FT, and finally the production of thrombin. Below is a detailed review of all aspects related to the new cell theory tries to explain in a more physiological all events that occur during the coagulation process and at the end some aspects of coagulation disorders in the trauma patient will be displayed.

**Keywords:** blood coagulation/physiology; hemorrhage; factor VIIa ; hemostasis; múltiple trauma.

### INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el fenómeno fisiológico que detiene el sangrado y, a su vez, un mecanismo de defensa que, junto con la respuesta inflamatoria y de reparación, ayuda a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular. En condiciones normales la sangre circula en fase líquida, pero después de una lesión vascular la sangre se coagula con el fin de sellar el área lesionada. El sistema de

coagulación asegura la eficacia hemostática y, por otro lado, el sistema fibrinolítico actúa como regulador de la coagulación, elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia. El sistema tiene mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar, la mayoría de los componentes forman complejos con la superficie de las membranas que están localizados sólo en la región del vaso lesionado y, finalmente, existen los inhibidores del proceso para evitar una activación de la coagulación y fibrinólisis más allá de la lesión.

---

<sup>1</sup> Médico internista, hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Médica consulta externa, Cafesalud. Bello, Colombia

Dirección de correspondencia: Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. Correo electrónico: kennygalvez@gmail.com

Fecha de recibido: 27 de enero de 2011

Fecha de aprobación: 29 de agosto de 2011

## FASES DE LA HEMOSTASIA

La respuesta hemostática incluye: *la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis*; siempre existe una interacción entre la pared vascular y la sangre<sup>1</sup>.

La *hemostasia primaria* inicia a los pocos segundos de producirse la lesión y está dada por la interacción entre las plaquetas y la pared vascular, con el fin de detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. En primer lugar se produce una vasoconstricción y, luego, las plaquetas se adhieren al vaso lesionado y se agrupan para formar el tapón plaquetario. Así se sella la lesión de la pared y cede temporalmente la hemorragia. La adhesión plaquetaria a la pared vascular está controlada por el equilibrio entre dos prostaglandinas (tromboxano A2 y prostaciclina) y favorecida por diversas sustancias como el factor von Willebrand (FvW).

La *coagulación o hemostasia secundaria* es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí que se activan en una serie de reacciones en cascada que conducen a la formación de fibrina.

En la *fibrinólisis* se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia con el fin de reparar el vaso y restablecer el flujo vascular. Los principales activadores fisiológicos de la fibrinólisis son el activador tisular del plasminógeno (t-AP) y el activador urinario del plasminógeno (u-AP) que difunden desde las células endoteliales y convierten el plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago<sup>2</sup>.

### Una visión moderna de la hemostasia

En la década de 1960, dos grupos propusieron un modelo de coagulación que contemplaba una "cascada" enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente<sup>3</sup>.

Según el modelo clásico, existen dos vías de activación, intrínseca y extrínseca, iniciadas por el factor XII y el complejo factor tisular (FT)/ factor VII, respectivamente (Figura 1A y 1B), que convergen en una vía común en el factor X activado (Xa). El complejo protrombinasa, compuesto por el factor Xa, Ca<sup>++</sup> y factor Va, en las superficies fosfolípídicas, favorece la generación de trombina y la formación de fibrina. Este esquema sigue siendo útil para explicar las pruebas de laboratorio empleadas para monitorizar la hemostasia, como el tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) para la intrínseca<sup>4</sup>. Sin embargo, pronto se comprobó que ambas vías no operan de forma independiente y que el déficit de factores de la vía intrínseca que prolongan el TTPA no tiene el mismo riesgo hemorrágico. Por ejemplo, las deficiencias de factor XII no cursan con hemorragia, y las de XI pueden cursar con hemorragia leve, mientras que las deficiencias de factores VIII y IX (hemofilia A y B, en orden) producen hemorragias graves. Otra observación clave fue el hecho de que el complejo FT/ VII no sólo activa el factor X, sino también el factor IX. De allí que se puede concluir que la vía extrínseca sería la de mayor relevancia fisiopatológica *in vivo*<sup>5</sup>.

### Sistema hemostático: desde la visión clásica al modelo celular

En estudios recientes se demostró el papel del componente celular en la vía de coagulación y hoy en día es claro que la coagulación no es posible sin el concurso de las plaquetas y la presencia del FT; este último está presente en la membrana de diversas células, como fibroblastos, y funciona como receptor del factor VIIa<sup>6</sup>.

Según la visión actual, la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas: *La fase de iniciación*, que tiene lugar en las células productoras de FT, como fibroblastos o monocitos, y lleva a la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. *La fase de*

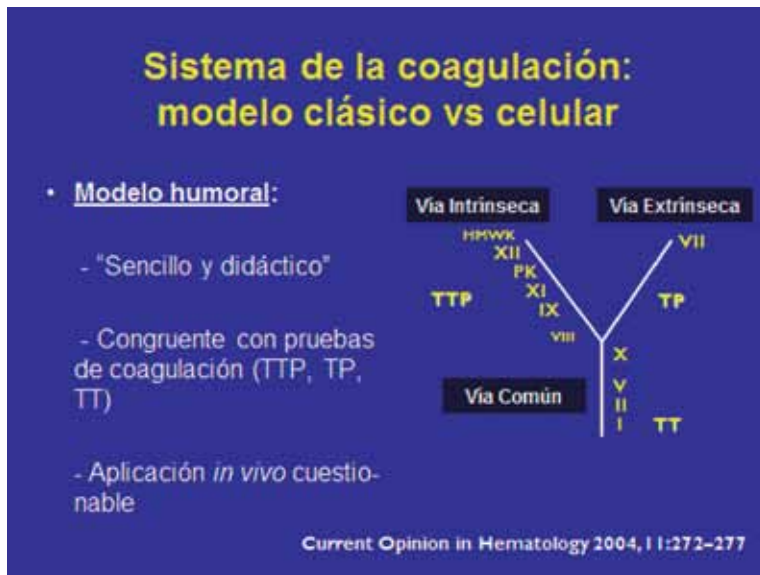


Figura 1A. Modelo clásico de la cascada de coagulación.

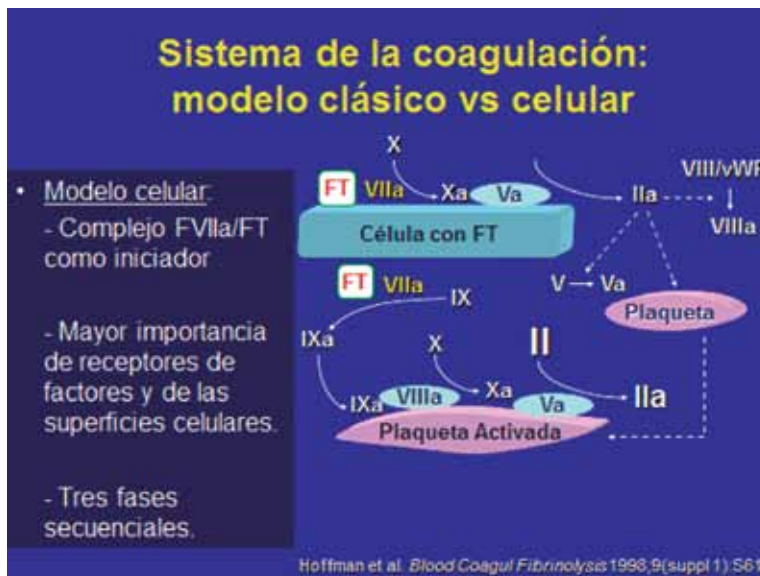


Figura 1B. Modelo celular (moderno) de la cascada de coagulación.

en la superficie plaquetaria, y se promueve la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina<sup>7</sup>.

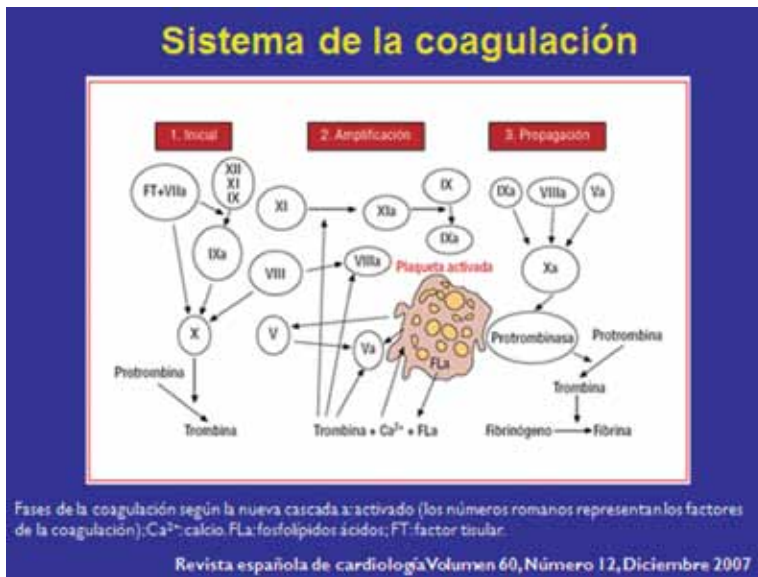
**Fase 1 de iniciación: exposición de Factor tisular tras la lesión vascular**

El FT es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* y un componente integral de la membrana celular<sup>8</sup>. Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el Factor VII circulante y su posterior activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugarán un papel preponderante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase (Figura 2A). Es importante anotar que el factor VII es el único factor de la coagulación que circula activo en pequeñas cantidades (1%), lo cual le permite interactuar de manera rápida con el FT<sup>9</sup> (Figura 2).

**Fase 2 de amplificación: trombina generada en células donde se expone el FT**

*amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, lo que permite el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. En la fase final, *de propagación*, las proteasas se combinan con los cofactores

El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, y son activadas en lugares donde se ha expuesto FT<sup>10</sup>. Las pequeñas cantidades de trombina generadas amplifican la señal procoagulante



**Figura 2.** Fases de la coagulación.

inicial y, por ende, activan los factores V, VIII y XI, que se ensamblan en la superficie plaquetaria<sup>11</sup>.

### Fase 3 de propagación: generación de trombina sobre la superficie plaquetaria y “explosión” de trombina

Durante esta fase, el complejo “tenasa” (VIIIa, IXa, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos) cataliza la conversión de factor Xa, mientras que el complejo “protrombinasa” (Xa, Va, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos) cataliza, en la superficie plaquetaria, la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina (“*explosión de trombina*”), necesarias para la formación de un coágulo estable de fibrina<sup>12</sup> (Figura 2C). La protrombinasa es 300.000 veces más activa que el factor Xa en catalizar la activación de protrombina<sup>13</sup>. La trombina generada activaría, así mismo, al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis<sup>14</sup>.

## SISTEMAS ANTICOAGULANTES NATURALES

El sistema de la coagulación debe estar regulado para mantener la hemostasia, y evitar

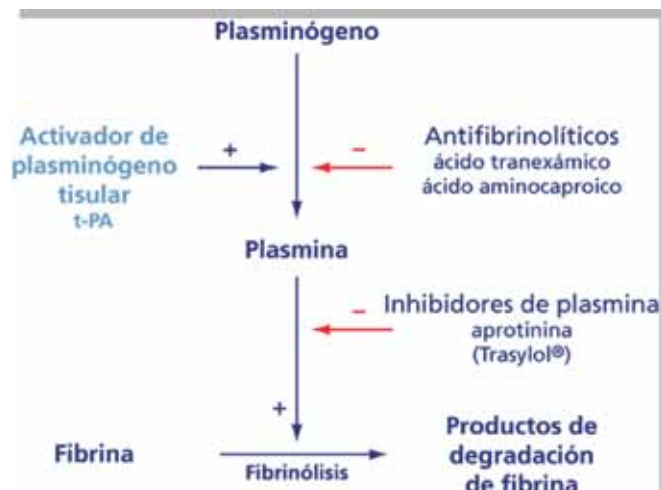
la generación de excesivas cantidades de trombina. Ello se lleva a cabo por acción de sistemas anticoagulantes naturales, presentes en el endotelio vascular, en el que los más importantes son el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina y el sistema de la proteína C<sup>15</sup>. El TFPI se une al complejo FT/FVII e impide la fase inicial de la coagulación. Su principal lugar de producción son las células endoteliales. La antitrombina inhibe la trombina y otros factores de la coagulación como FXa y FIXa. Por último, el sistema de la proteína C se activa en el endotelio por trombina, en presencia de un

receptor endotelial, trombomodulina. La proteína C circulante se une a otro receptor específico de naturaleza endotelial (EPCR)<sup>16</sup>. El complejo formado por estas proteínas permite la rápida conversión de proteína C en proteína C activada que, en colaboración con la proteína S como cofactor, inhibe los factores V y VIII y disminuye la generación de trombina, además de poseer otras propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias<sup>17</sup>.

## Fibrinólisis

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para eliminar los coágulos de fibrina durante la fase de cicatrización, así como remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis.

El efector final del sistema es la plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación (PDF y dímero D) (Figura 3). La plasmina es producida a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno, por acción de dos activadores del plasminógeno: activador tisular (t-PA) y activador tipo urocinasa (u-PA). La regulación de los activadores tiene lugar por la acción de inhibidores (PAI), de los que el más relevante es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es rápidamente inhibida por la  $\alpha$ 2- antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Sistema fibrinolítico.

Modificado de Páramo J.A. *et al.* Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. Rev. Med. Univ. Navarra, Vol. 53, N° 1, 2009, 19-23.

La fibrinólisis se inicia por el t-PA liberado desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos (trombina, oclusión venosa, ejercicio físico, etc). Una vez liberado se une a la fibrina donde activa el plasminógeno a plasmina que degrada la fibrina del coágulo. La trombina puede activar otro inhibidor fibrinolítico, el TAFI, el cual elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y ulterior degradación del coágulo<sup>4</sup>.

### Trastornos de la coagulación en el paciente con trauma

La coagulopatía es una complicación muy frecuente y grave en el paciente politraumatizado y se asocia con una elevada mortalidad y morbilidad. El origen es multifactorial y su tratamiento y prevención debe iniciarse en la fase más temprana de atención del paciente politraumatizado y, continuarse durante la resucitación hasta el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

### Etiología de la coagulopatía en el paciente politraumatizado

Son varias las causas que desencadenan el sangrado en un paciente traumatizado:

**Coagulopatía dilucional:** dilución de los factores de coagulación y de las plaquetas tras la infusión de grandes cantidades de volumen (coloides, cristaloides) en la resucitación inicial para mantener la volemia. En casos de trauma surge el concepto de "círculo vicioso del sangrado", que hace referencia a la hemorragia profusa que presentan los pacientes cuando sufren un impacto, quienes, luego, se someten a reanimación agresiva con líquidos o productos sanguíneos y alcanzan niveles de hemodilución deletéreos con el progresivo desarrollo de coagulopatía y sangrado continuo<sup>18</sup>.

**Hipotermia:** principal causa de coagulopatía en el shock traumático.

Provoca disfunción plaquetaria severa y bloqueo enzimático de las reacciones fisiológicas de la coagulación. Las enzimas implicadas en la coagulación se ven afectadas, cerca de 10% por cada grado centígrado que disminuye la temperatura. Las plaquetas son las células más sensibles a los cambios de temperatura y reducen notoriamente su actividad. La interacción del factor de von Willebrand con las glicoproteínas Ib/IX depende, en gran medida, de la temperatura<sup>19</sup>.

**Coagulopatía de consumo:** la coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso patológico caracterizado por una masiva activación de la coagulación y reducción de la capacidad procoagulante. La etiología de la CID incluye la sépsis, las neoplasias, viremias, shock y toda enfermedad que induzca liberación de FT. El elemento esencial de su tratamiento es corregir la causa y reponer los factores de coagulación y plaquetas<sup>20-22</sup>.

**Politrasfusión:** la trasfusión abundante de sangre almacenada conlleva coagulopatía. La politrasfusión es la trasfusión de al menos 1-1,5 veces la volemia en un periodo de 24 h. La trasfusión masiva es la trasfusión de 1-1,5 veces la volemia en un periodo inferior a 8 horas<sup>23</sup>.

Siempre que el aporte de sangre sea abundante hay que tener en cuenta la denominada “lesión del banco de sangre” que se deriva de las características de la sangre almacenada y conservada:

- Dificultad en la cesión de oxígeno de la hemoglobina (Hb): los niveles de 2,3DPG descienden con el almacenamiento y conservación de la sangre con solución citrato-dextrosafosfato (CPD), desvía la curva de disociación de la Hb hacia la izquierda. Se minimiza al calentar la sangre previamente.
- Hipotermia.
- Intoxicación por citrato: disminución de calcio.
- Hiperkalemia: el contenido en potasio de una unidad de sangre es proporcional al tiempo de almacenamiento.
- Acidosis: la sangre almacenada es acidótica.
- Hiperglucemia.

Fibrinólisis: aunque es infrecuente, en las primeras fases del trauma puede aparecer un estado fibrinolítico que exacerba el trauma<sup>24</sup>.

Acidosis: el valor del pH sanguíneo es el factor pronóstico indicador de coagulopatía. Meng *et al.*<sup>25</sup> reportaron una disminución en la actividad del factor VIIa, del complejo VIIa/factor tisular y del complejo Xa/Va, cuando el pH se aproximaba a valores de 7. La actividad enzimática de los factores de coagulación se encuentra disminuida hasta en 90% a este pH<sup>26</sup>.

Gravedad de la lesión: el traumatismo del tejido cerebral, las fracturas óseas y la presencia de líquido amniótico, son situaciones clínicas en las que existe la posibilidad de embolismo, con los agravantes de que estos materiales son fuentes de tromboplastinas, contienen factor tisular y pueden causar coagulación intravascular diseminada, se consumen los factores de coagulación por interactuar con los mismos; agravado por el agotamiento de la antitrombina III en un intento infructuoso de contrarrestar esta, con la consiguiente formación de trombo y émbolos secundarios que interrumpen el flujo

sanguíneo y llevan a isquemia de los tejidos, los cuales están relacionados con la magnitud de la lesión<sup>27</sup>.

Finalmente, los pacientes que han sufrido un traumatismo grave con lesión hemorrágica severa y shock hipovolémico, que han requerido tratamiento quirúrgico para control de la hemorragia, ingresan a la UCI con inestabilidad hemodinámica extrema y entran en el círculo vicioso de hipotermia, acidosis y coagulopatía. Por lo anterior es necesario llevar a cabo una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas de forma simultánea con el fin de romper ese círculo vicioso y evitar la evolución hacia el fracaso multiorgánico.

#### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008; 359:938-949.
2. Furie B, Furie BC. Molecular basis of blood coagulation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, *et al*, eds. *Hematology: basic principles and practice.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 1819-1836.
3. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:958-965.
4. Hoffman M, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.* 2005; 4:391-396.
5. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest.* 2005;115:3355-62
6. Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:47-56.
7. Monroe DM, Key NS. The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:1097-105.
8. Mackman N, Tilley R, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:1687-93.
9. Gomez K, McVey JH. Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci.* 2006; 11:1349-59.
10. Müller F, Renné T. Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15:516-21.
11. Oliver J, Monroe D, Roberts H, Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:170-177.
12. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all thrombin for ?. *J Thromb Haemostas.* 2003; 1:1504-1514.
13. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make a perfect clot ?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:41-48.
14. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl 1:95-101.
15. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003; 124(3 Suppl):26S-32S.
16. López-Sagaseta J, Montes R, Puy C, Díez N, Fukudome K, Hermida J. Binding of factor VIIa to the endothelial cell protein C receptor reduces its coagulant activity. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:1817-24.
17. Dalhbäck B, Stenflo J. Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, *et al*, eds. *Hematology: basic principles and practice.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 1843-1849.
18. InTieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg.* 2007; 31:1055-64.
19. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood.* 1999; 94:199-207.
20. Davie R. Coagulopatía del paciente quirúrgico. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2004; 27:219-30.
21. Brohi K, Singh J, Heron M, Coates T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003; 54:1127-1130.
22. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003; 55:39-44.
23. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev.* 2003; 17:223-231.
24. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD004896.
25. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DO III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma.* 2003; 55:886-91.
26. Hees JR, Laeson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma.* 2006; 60:S12-9.
27. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, *et al*. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma.* 2007; 62:307-310.