

Nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en perfusión cardiovascular

New cellular model of coagulation and its application in cardiovascular perfusion.

LIC. KAREN BECKFORD, LIC. YAOSKA MERCADO, LIC. ROSA ROMÁN

Estudiantes de segundo año de Máster en Perfusión Cardiovascular de Escuela ALAP CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana

RESUMEN

Por más de 40 años la teoría de la cascada de la coagulación era aceptada como una referencia universal para el estudio y entendimiento del proceso de la coagulación ante un daño de la integridad vascular; así como para el desarrollo de pruebas de laboratorio e innovación de tratamientos para las diferentes coagulopatías. Pero esta teoría explicaba más el proceso de coagulación in vitro que in vivo. En el 2001 se propuso un nuevo modelo celular de la coagulación el cual fue ampliamente aceptado por la comunidad científica y ha ido reemplazando del todo al modelo clásico; esta nueva teoría ha permitido una mejor comprensión no solo de la fisiología de la hemostasia sino también, de la fisiopatología de las coagulopatías por deficiencia de factores de la coagulación conocidas como coagulopatías congénitas, además del desarrollo de nuevas líneas terapéuticas basadas en conocimientos actualizados.

La cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar per se, representa un desafío para el equipo cardiovascular en cuanto a la hemostasia por la esternotomía, hipotermia, hemodilución, activación y consumo, tanto de plaquetas como de factores de la coagulación; más aún, cuando se hace necesario intervenir quirúrgicamente a pacientes con desórdenes hereditarios o adquiridos de la coagulación. En el presente artículo presentamos conocimientos actualizados de la nueva teoría de la coagulación y sus aplicaciones en el campo de la perfusión cardiovascular.

Palabras clave: Coagulación sanguínea, factores de coagulación sanguínea, trastornos de la coagulación sanguínea heredados, circulación extracorpórea.

For more than 40 years, the coagulation cascade theory was accepted as a universal reference for the study and understanding of the coagulation process in the face of damage to vascular integrity; as well as for the development of laboratory tests and innovation of treatments for different coagulopathies. However, this theory explained more the in vitro coagulation process than in vivo. In 2001, a new cellular model of coagulation was proposed, which was widely accepted by the scientific community and has completely replaced the classic model. This new theory has allowed a better understanding, not only of the physiology of hemostasis but also of the pathophysiology of coagulopathies due to deficiency of coagulation factors known as congenital coagulopathies, as well as the development of new therapeutic lines based on up-to-date knowledge.

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, per se, represents a challenge for the cardiovascular team in terms of hemostasis due to sternotomy, hypothermia, hemodilution, activation and consumption of both, platelets and coagulation factors; moreover, when it becomes necessary to intervene patients with hereditary or acquired coagulation disorders. In this article, we present updated knowledge of the new theory of coagulation and its applications in the field of cardiovascular perfusion.

Keywords: Blood coagulation; blood coagulation factors; blood coagulation disorders, inherited; extracorporeal circulation.

HISTORIA

La primera teoría para explicar el fenómeno de que la sangre dejaba de ser líquida cuando salía del cuerpo la propuso Galeno (129-130 DC) quien afirmó “la sangre que se aleja del corazón se enfría, se espesa y se coagula”. Alexander Buchanan (1836) describió que el líquido mucinoso de los hidroceles no coagula de forma espontánea, sino que lo hace sólo al agregarle tejidos y suero. Así, aparece el concepto de que la coagulación podría ser un fenómeno en el que participan diversas sustancias. Paul Morawitz (1903) propuso que la coagulación de la sangre se da por la interacción necesaria de, por lo menos, cuatro sustancias: protrombina, calcio, fibrinógeno y la tromboplastina; hoy llamada factor tisular. Los avances que aportó Morawitz en su época fueron fundamentales para la posterior publicación de un modelo más detallado que explicaría el proceso de la hemostasia.

En años posteriores algunos científicos fueron descubriendo individualmente los factores de coagulación; pero no fue hasta el año 1954, que el Comité Internacional para la Nomenclatura de los Factores de Coagulación, por iniciativa de Irving Wright, aprobó nombrar los Factores de la Coagulación utilizando números romanos del I al IX, luego fueron añadidos los Factores del X al XIII.¹ Los factores no activados se nombraban únicamente con la “F” seguida del número romano correspondiente; cuando éste se activaba se le agregaba una “a” minúscula; por ejemplo: FXa (Factor X activado). Después de 1963 se dejó de asignar números romanos a los nuevos factores que se iba descubriendo que estaban implicados en la coagulación. En 1958 Robert MacFarlane y Oscar Ratnoff publican la conocida Teoría de la Cascada de la Coagulación, que explica el proceso de la coagulación por dos vías: la intrínseca que se inicia intravascular y la extrínseca que se inicia fuera del vaso sanguíneo.

Ambas vías tienen el objetivo de formar trombina, para entonces entrar a una vía común y finalmente producir fibrina, precursora del coágulo sanguíneo. Este modelo implicaba una serie de factores solubles, que en pasos secuenciales se activaban uno a otro como una reacción en cadena o en cascada, y finalmente desencadenaban la generación de trombina.

Por casi 50 años esta teoría era aceptada como la que proveía un mejor análisis de la coagulación, pero ésta sólo explicaba el fundamento y aplicación de pruebas de coagulación in vitro como tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y tiempo parcial de tromboplastina activada (aTTP) para la vía intrínseca respectivamente. Sin embargo, si se analiza en base a los conocimientos actuales este modelo es inadecuado para explicar la hemostasia in vivo y es inconsistente con estudios clínicos y experimentales. Si realmente existen vías separadas de la coagulación in vivo, ¿por qué la activación del FX por la vía extrínseca no compensa para una falta del factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) en hemofílicos? De hecho, la activación de la hemostasia por una vía intrínseca in vivo es cuestionable, dado que la deficiencia del FXII, cininógeno de alto peso molecular (CAPM), o precalicreína (PC); todos pilares de la vía intrínseca, no producen tendencia a sangrado clínico. Está bien demostrado que algunos componentes de la vía intrínseca, como el FVIII (Hemofilia A) y FIX (Hemofilia B) son esenciales para la hemostasia ya que su deficiencia produce hemofilia.

Las deficiencias del FX, FV y FVII, se asocian a síndromes hemorrágicos graves. Por lo tanto, se concluye que el modelo tradicional de la coagulación que la separa en intrínseca y extrínseca, no funciona del todo como se había venido aplicando desde que se introdujo en la práctica clínica.²

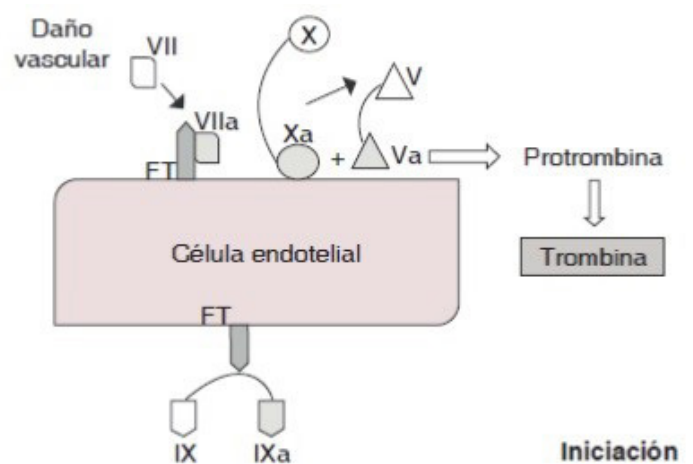


Figura 1. Expresión de FT en las superficies celulares. Activación de los factores VII, X y V para la conversión de protrombina en trombina.

También fue importante el hallazgo de que la trombina podría activar directamente el FXI en una superficie cargada. Una vez que se supo que las plaquetas activadas podían proporcionar una superficie para la activación de FXI por trombina bajo condiciones fisiológicas, estaba claro por qué el FXII, Cininógeno de Alto Peso Molecular (HMK) y Precalicreína (PK) podrían no ser requeridos para la hemostasia como lo mostraba el modelo de la coagulación tradicional.⁴ Se corroboró que el principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del factor tisular unido a fosfolípidos y al factor VII activado (convertina).³

En la búsqueda de explicar el proceso de coagulación in vivo; la Dra. Hoffman y cols. presentaron en el 2001¹, el nuevo modelo celular, el cual plantea que: los factores de coagulación son dependientes a las superficies celulares para formar complejos, que darán lugar a la producción de fibrina, y que éstos no reaccionan en cascada en el plasma independientes de las plaquetas, células endoteliales y otras formas celulares como propone el modelo clásico de la coagulación.

EL NUEVO MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN

Mientras que el modelo tradicional de la cascada de coagulación proponía que la hemostasia se activaba por dos vías: vía intrínseca y vía extrínseca y que ambas convergían a una vía común; el nuevo modelo celular de la coagulación propone, que la hemostasia ocurre en tres fases, una subsecuente a la otra: iniciación, amplificación y propagación. Este modelo propone que la coagulación no se produce como una “cascada”, sino en tres etapas superpuestas:

1) Iniciación, que ocurre en una célula portadora de factor tisular; 2) Amplificación, en la que plaquetas y los cofactores se activan para preparar el escenario para la generación de trombina a gran escala; y 3) La propagación, en la cual grandes cantidades de trombina son generadas en la superficie plaquetaria.⁴

Fase de Iniciación

Es la primera fase de la coagulación cuyos protagonistas son el Factor Tisular y el FVII. De manera fisiológica la sangre sólo está en contacto con la superficie lisa del endotelio vascular; cuando ocurre daño de la vasculatura, la sangre circulante entra

en contacto con las células del subendotelio como: las células musculares lisas, los fibroblastos, los monocitos y células mononucleares. Las cuales tienen Factor Tisular expresado en las superficies de sus membranas. El FVII es el único factor que se encuentra en la sangre de forma activada y no activada; pequeñas cantidades (cerca del 1%) de FVII viaja en el plasma de forma activada.⁵ La coagulación inicia entonces con la unión del Factor Tisular y el FVII en la membrana de la superficie celular. El Factor Tisular actúa como cofactor activando al FVII; éste también puede ser activado por los factores IXa, Xa, XIIa, trombina, plasmina o la proteasa activadora de factor VII.⁶

El complejo Factor Tisular-FVIIa-Calcio se llama también “Tenasa Extrínseca” que genera más FVIIa y activa los FIX y FX.⁵ El FXa que ha sido activado por el complejo “Tenasa Extrínseca” se encarga ahora de activar el FV; se forma un complejo FXa- FVa unido a las superficie fosfolipídica de las células que producen el Factor Tisular, éste es llamado “Complejo Protombinasa” que sirve para convertir la Protombina (FII) en Trombina (Figura. 1), esta cantidad de Trombina generada en la fase de iniciación es insuficiente para formar fibrina y dar lugar al coágulo; pero tendrá funciones vitales para la hemostasia en la siguiente fase: 1) estimular la sobreexpresión del FT, 2) activar a las plaquetas y al FV, 3) disociar al FVIII del Factor Von Willebrand y 4) activar al FVIII.⁵

Una vez que el complejo TF/FVIIa abandona su entorno local, es rápidamente inhibido por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) o antitrombina III (ATIII).

Fase de Amplificación

Durante esta fase las plaquetas y las trazas de trombina generadas en la fase de iniciación juegan un papel fundamental para la subsiguiente activación de otros factores que darán origen al coágulo. La trombina activa las plaquetas que se encuentran adheridas al colágeno subendotelial. El puente que une a las plaquetas con el colágeno es el Factor de Von Willebrand (FvW/ FVIII). La trombina escinde al factor de Von Willebrand (FvW) del factor VIII para activarlo posteriormente.⁶ Los gránulos de las plaquetas activadas liberan FV y el FIX. Finalmente durante la fase de amplificación la Trombina habrá causado los siguientes efectos: activación de plaquetas, más producción de FIX, activación de FV (FVa), FVIII (FVIIIa) y del FXI (FXIa).

En este momento estos factores activados; además de Factor de Von Willibrand están unidos a la superficie de la plaqueta.⁴

El FXIII es activado por la trombina en presencia del fibrinógeno, que sirve de cofactor, y de iones de calcio.⁵

Como se ha descrito; FIXa y FVIIIa son pilares para que se forme el complejo tenasa intrínseco, necesario para la fase de propagación. Es por ello, que en ausencia del FVIII (como en la hemofilia A) y del FIX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); sin embargo, la fase de propagación se encuentra severamente disminuida, lo que lleva a una mala formación del coágulo y son incapaces de realizar una hemostasia adecuada.⁶

IMPLICACIONES EN PERFUSIÓN

Uso del Factor VII activado recombinante

Entre los aportes que ha sumado este nuevo modelo de la coagulación, incluye una mejor explicación de la fisiología de los desórdenes de la coagulación; estos avances de la investigación permiten el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas basadas en conocimientos actualizados.

Dado el importante papel que adquiere la actividad del factor VII en el nuevo modelo celular de la coagulación, sobre todo para darle inicio; el Factor VII recombinante activado (FVIIra) se está comenzando a emplear en una amplia variedad de enfermedades con compromiso de la hemostasia, con muy buenos resultados. Se obtiene por ingeniería genética, y se desarrolló en los años 80 en Dinamarca. Fue aprobado para su uso clínico en Europa en 1996 y la FDA lo autorizó en 1999.²

El FVIIra se desarrolló originalmente para tratar los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos. Recientemente reportes de casos han mostrado eficacia en el uso de factor VII para tratar otras causas de hemorragia descontrolada de etiología diferente. El uso generalizado de este producto ha permitido comprender que el proceso de la coagulación puede ocurrir incluso cuando algunos factores de la coagulación están ausentes o su actividad se encuentra reducida.

Altas dosis de factor VIIa pueden corregir trastornos de la coagulación al generar grandes cantidades de trombina en la superficie plaquetaria; estos estudios han llevado a considerar el potencial del FVIIra como un agente hemostático universal.

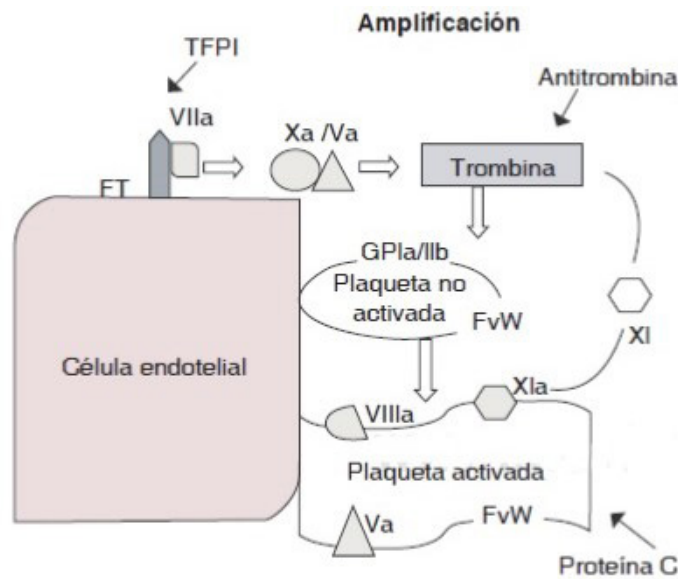


Figura 2. Activación plaquetaria por acumulación de trombina, expresando en su superficie factores de coagulación activados y moléculas de adhesión.

Fase de Propagación

En esta fase se genera finalmente la cantidad suficiente de trombina para la formación de fibrina y consecuentemente del coágulo per se; es además indispensable la estabilización del coágulo formado para lograr la hemostasia óptima (Figura. 3). Esta fase se inicia con el FIXa, que fue activado por el Factor Tisular en la fase de iniciación, el cual se une al FVIIIa, que fue activado en la fase de amplificación. El FIXa-FVIIIa-Calcio-Superficie fosfolipídica de la membrana, forman el complejo tenasa intrínseco. Este complejo produce grandes cantidades de FXa, que a su vez, al unirse al FVa sobre una superficie celular, en presencia de iones de calcio, forma el complejo "Protrombinasa" que activa a la protrombina y asegura la generación de grandes cantidades de trombina, fenómeno denominado "explosión de trombina".⁵

Las grandes cantidades generadas de trombina logran liberar fibrinopéptidos a partir del Fibrinógeno, que dará lugar a la formación de monómeros de fibrina. Estos monómeros se entrecruzan entre sí por uniones electrostáticas débiles, para formar los polímeros de fibrina, que se estabilizan por el FXIII

Opciones terapéuticas para las diferentes coagulopatías congénitas

Existe una gran variedad de desórdenes de la coagulación de diversas etiologías, algunos causados por deficiencia de factores y elementos celulares implicados en la coagulación ya sean hereditarios o adquiridos. La evidencia muestra que la cirugía cardíaca constituye un desafío hemostático importante debido a la esternotomía, la necesidad de total heparinización, la circulación extracorpórea, la hipotermia leve y el paro cardíaco; un reto aún mayor para el equipo cardiovascular, representan los pacientes con desórdenes de la coagulación que requieren cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

En el 2009 Tank y cols. publicaron un estudio procedente de Dinamarca en donde compararon las complicaciones hematológicas postoperatorias de pacientes con y sin Hemofilia A, en cirugía cardíaca, operados entre el 2002 y el 2007. Todos recibieron tromboprolifaxis con FVIII humano de la coagulación ADNr en un tratamiento que duró de 11 a 15 días; además del uso concomitante de ácido tranexámico los primeros 6-10 días postoperatorios. Se heparinizaron de manera convencional con 300mg/kg alcanzando ACT >400 segundos. El 33,3% requirieron de 1 a 2 U GRE, y ninguno requirió transfusión de plasma fresco ni plaquetas. El sangrado varió entre 565 a 1055 ml (promedio de 875 ml) y ningún paciente fue reintervenido. Concluyen que la tromboprolifaxis con FVIII humano de la coagulación ADNr y ácido tranexámico permiten que la cirugía cardíaca sea segura en pacientes con hemofilia A y con resultados aceptables, en comparación con pacientes sin Hemofilia A.¹⁰

La coagulopatía congénita por deficiencia de factores de la coagulación más frecuente es la enfermedad de Von Willebrand (eVW), seguido de las hemofilias; siendo la Hemofilia A, cinco veces más frecuente que la Hemofilia B. Los demás desórdenes de la coagulación que no son eVW, ni hemofilias se le denominan coagulopatías congénitas raras, internacionalmente conocidas como rare bleeding disorders (RBDs). Incluyen los déficits de los demás factores de coagulación, excepto el déficit de FXII, el cual no provoca diátesis hemorrágica. Representan el 5% de todas las coagulopatías congénitas. A continuación se mencionan las coagulopatías congénitas en orden de prevalencia: enfermedad de Von Willebrand (desde 1:100 a 1:10,000 habitantes), Hemofilia A (1:10,000 habitantes), Hemofilia B (1:30,000 habitantes); y en las coagulopatías congénitas raras: déficit del Factor VII (37%), déficit del Factor XI (26,5%), déficit del Factor V (9%), déficit del Factor X (8%), déficit del Factor XIII (6,5%); déficit del Factor II (1,5%). También existe

la afibrinogemia y disfibrinogemias; así como las deficiencias de factores combinados como el déficit de FV con FVIII y el déficit de factores Vitamina K dependientes (FII, FVII, FIX y FX).¹¹ Existen diferentes alternativas terapéuticas para tratar a los pacientes con estas enfermedades de la coagulación a fin de mantener la hemostasia intra y posoperatoria en cirugía cardíaca. En la Tabla 1 se resumen las coagulopatías congénitas y sus opciones terapéuticas.

Tabla 1. Tratamiento de las Coagulopatía Congénitas.

Coagulopatía Congénita	Cromosoma afectado	Descripción	Tratamiento
Enfermedad de Von Willebrand	Cromosoma 12	Disminución de la adhesión plaquetaria y la estabilidad del FVIII.	Acetato de Desmopresina Antifibrinolíticos Concentrados de FvW/ FVIII Aféresis de PLQ Factor VIII activado recombinante
Hemofilia A	Ligada al cromosoma X producida por mutaciones en el gen del factor F8 ± 32	Deficiencia de FVIII que disminuye la generación de Trombina y retrasa la formación del coágulo.	Concentrados de FVIII plasmáticos Acetato de Desmopresina
Hemofilia B	Ligada al cromosoma X producida por mutaciones en el gen del factor F9.	Deficiencia de FIX que disminuye la generación de Trombina y retrasa la formación del coágulo.	Concentrados de FIX plasmático Acetato de Desmopresina
Déficit del Factor VII	Cromosoma 13	Vitamina K dependiente	Factor VII activado recombinante Complejo Protrombinico
Déficit del Factor XI	Brazo largo del cromosoma 4.	Es frecuente en la comunidad judía Ashkenazi. La herencia es autosómica recesiva.	Concentrado plasmático Plasma fresco congelado
Déficit del Factor V	Cromosoma 1	Se sintetiza en el hígado y en los megacariocitos. Hasta en un 25% se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas. La herencia es autosómica recesiva.	Plasma Fresco Congelados Aféresis de Plaquetas
Déficit del Factor X	Cromosoma 13	Factor Vitamina K dependiente.	Concentrado de Factor IX/X Complejo Protrombinico Plasma Fresco
Déficit del Factor XIII	El gen que codifica la subunidad A se localiza en el cromosoma 6 y el de la subunidad B en el cromosoma 1.	El FXIII es una proteína que circula en plasma en forma de heterotetramero, compuesto de dos subunidades A y dos subunidades B.	Concentrados de FXIII plasmáticos Concentrado recombinante (rFXIII-A2), solo efectivo en los casos que afectan a la subunidad A
Déficit del Factor II	Cromosoma 11	Factor Vitamina K dependiente.	Complejo Protrombinico
Afibrinogemia Disfibrinogemia	Cromosoma 4	Ausencia o deficiencia del fibrinógeno para formar fibrina, formación del coágulo inestable.	Concentrados de Fibrinógeno
Déficit de FV con FVIII	Gen LMAN1 localizado en el cromosoma 18 o gen MCFD localizado en el cromosoma 2.		Acetato de Desmopresina y Plasma Fresco Congelado Concentrado de FVIII
Déficit de factores Vitamina K dependientes		Factores II, VII, IX y X	Vitamina K Complejo Protrombinico en pacientes que no responden a Vitamina K

Abreviaturas: FVII: Factor VIII, FvW: factor de Von Willebrand, FIX: factor IX, FXII: factor XIII, rFXIII-A2: factor XIII recombinante - A2, FV: factor V.

CONCLUSIÓN

Debido a la baja incidencia de pacientes con coagulopatías por deficiencia congénita o adquirida de factores de la coagulación, y más aún, el bajo número de ellos con cardiopatías que requieren cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; no se han documentado grandes estudios concluyentes que permitan establecer un protocolo generalizado para el manejo de pacientes con enfermedades raras de la coagulación que entran en circulación extracorpórea y el impacto de la misma en la hemostasia de estos pacientes en el intra y posoperatorio. Sólo se han reportado pequeños estudios de investigación y estudios de casos aislados. De manera general, estos pacientes se manejan conjuntamente con el servicio de Hematología de la institución; con sustitución del factor deficiente previo a la cirugía si lo requiere; heparinización convencional según el protocolo del hospital, administración de antifibrinolíticos y control de la hemostasia en el posoperatorio con concentrados de factores o hemoderivados según corresponda. Futuros estudios de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en este grupo específico contribuirían a un control hemostático más acertado en nuestros pacientes con enfermedades de la coagulación.

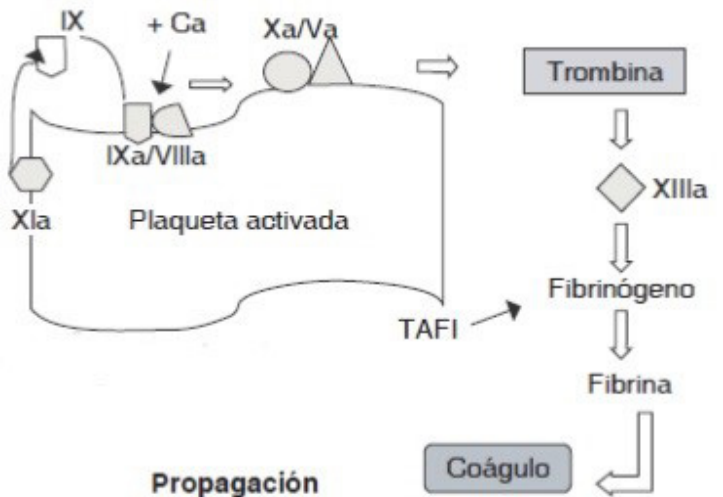


Figura 3. En la superficie plaquetaria, el aumento en la conversión de trombina activa el factor XIII para la formación y estabilidad del coágulo; y a su inhibidor TAFI que limitará la lisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrillo Esper R., Tamez Coyotzin A., Garnica Escamilla M.A. Alteraciones de la hemostasia en el enfermo con quemaduras. Medicina Crítica.2018;32(1):41-47.
2. Carrillo Esper R., Salmerón Nájera P., Carvajal Ramos R. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2004;18 (1): 17-23.
3. Otero A. M. Hemostasis y Trombosis, Montevideo, Uruguay: Editorial ARENA.; 2004.
4. Hoffman M., Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2001;85: 958-65.
5. Guerrero B., López M.. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Investigación Clínica.2015;56(4): 432-54.

6. Flores Rivera O., Ramírez Morales K., Meza-Márquez J. Fisiología de la Coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología.2014;37(2): 382-86.
7. Garnica Escamilla M. Hemorragia en trauma. Revista Mexicana de Anestesiología. 2017;40(2): 422-24.
8. Gómez Baute R., Guerra Alfonso T., Dita Salabert L. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. Medisur.2011;9(2):146-55.
9. Carrillo Esper R., Villaseñor Ovies P. Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en Anestesiología. Revista Mexicana de Anestesiología. 2004 27(4): 219-30.
10. Tang M., Wierup P, Terp K. Cardiac surgery in patients with haemophilia. Haemophilia.2009;15(1):101-7.
11. Iruin Irulegui G., Sierra Aisa C., Moretó Quintana A. Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnósticas de la patología hemorrágica. Coagulopatías congénitas. Medicine.2016;12(22):1255-66.