



Center for Excellence in Healthcare Communication.

Nota del editor: La iniciativa colombiana de ideas clínicas, iniciativa de médicos que apoyan a Cleveland Clinic está disponible para proporcionar material clínico de calidad y material gráfico cuando se solicite.

El modelo clásico de la coagulación y la teoría celular dos conceptos.

Dirección científica por:

Dr. Kristin B. Highland

Departamento de Medicina Pulmonar, Ubicación Primaria Cleveland Clinic Main Campus, Anotación: Experta e investigadora de alto rendimiento en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirugía de cáncer de pulmón y neumonía. <https://my.clevelandclinic.org/staff/17692-kristin-highland>

Jhan Sebastián Saavedra-Torres

Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4197-5424>

Tomas Omar Zamora Bastidas

Profesor Titular, Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6909-6918>

Beatriz Andrea Rengifo Ordoñez

Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-5352>

Diana Marcela Pino Terán

Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-2587>

Vanessa Perdomo Galviz

Médica y Cirujana. Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7922-1460>

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón

Grupo de Investigación en Salud (GIS), Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0834-3385>

María Virginia Pinzón Fernández PhD

Universidad del Cauca- PhD en Antropología médica. Bacterióloga. Esp. Educación. Maestría en Salud Pública. Profesora titular de la Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-551X>

Un tema que preocupa en gran medida a los sistemas de salud, además de la batalla frente al diagnóstico positivo, son las secuelas ocasionadas por el SARS-CoV-2, ya que según se ha reportado, puede afectar al corazón, riñones, intestino, sistema vascular e incluso al cerebro, pero se resaltara en el presente documento.

En el proceso de formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular (1,2), se lleva a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta, bien llamada hemostasia primaria.

La hemostasia se define como el proceso de formación de coágulos, un mecanismo de defensa del organismo que se activa tras haber sufrido un traumatismo o lesión que previene la pérdida de sangre del interior de los vasos sanguíneos (2).

Está dividido en cuatro etapas que se resumen en el mantenimiento de la integridad vascular; interrupción inicial de la hemorragia; mediante la formación del tapón plaquetario, estabilización del tapón mediante los factores necesarios para la formación de fibrina y retracción del trombo (2).

La respuesta hemostática incluye tres fases grandes que se adhieren a las cuatro etapas anteriormente mencionadas (1,2), siendo lo mismo en la ciencia médica:

1. Fase vascular que comprende la respuesta miógena, neuronal y humoral
2. Fase de hemostasia primaria
3. Fase de hemostasia secundaria

La hemostasia primaria hace referencia a los procesos mediante los cuales se lleva a cabo el tapón plaquetario a través de la adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. Y en el momento de brindar un aporte en el proceso de la anticoagulación se cumple con un principio de acción fisiológica: se otorga manejo farmacológico para mantener la sangre en un estado líquido (2), fluido que permita la circulación en los vasos sanguíneos y suprimir la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado (3).

Los anticoagulantes obtienen su efecto actuando en diferentes sitios de la cascada de coagulación. Algunas actúan directamente por inhibición enzimática, mientras que otras indirectamente, uniéndose a la antitrombina o impidiendo su síntesis en el hígado (factores dependientes de la vitamina K) (4).

Remontando la fisiológica básica, se reconoce a la fibrinólisis como proceso corporal normal que impide que los coágulos sanguíneos que ocurren en forma natural crezcan y causen problemas. La fibrinólisis primaria se refiere a la descomposición normal de los coágulos (3).

En el acto médico se ejecuta la fibrinólisis como un procedimiento intrahospitalario bajo estricta observación, en ambulancia se encuentra contraindicado; para realizar dicho procedimiento se debe instaurar un acceso venoso periférico para poder administrar de forma progresiva un fármaco fibrinolítico diluido en suero (1,5).



Center for Excellence in Healthcare Communication.

La elección de la anticoagulación debe ser una decisión compartida y ajustada a la preferencia del paciente, la estratificación del riesgo y la condición médica. El médico general y especialista, están autorizados para usar anticoagulantes disponibles dentro y fuera de los centros de salud tales como (6,7):

- Heparina no fraccionada (HNF)
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- Antagonistas dependientes de la vitamina K (AVK)
- Inhibidores directos de la trombina
- Inhibidores directos del factor Xa
- Anticoagulantes orales directos (ACOD)

Según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, se autorizó el uso médico ante los términos anticoagulantes orales directos (ACOD), nuevos anticoagulantes orales (NOAC) o anticoagulantes orales específicos para el objetivo (TSOAC) se refieren a los anticoagulantes orales que inhiben específicamente los factores IIa (trombina) o Xa (6,7).

Para hablar de anticoagulación aún se integra el modelo clásico de la coagulación, propuesto hace más de 40 años, separa las fases celular y humoral de la coagulación; se considera que el proceso de hemostasia se consigue a través de la activación secuencial de enzimas efectoras en dos vías independientes: la extrínseca y la intrínseca (8,9).

Se entiende a la vía intrínseca como la participación de factores exclusivamente intravasculares. La vía extrínseca como la una única reacción enzimática, que necesita del factor tisular aportado por los tejidos dañados (extravascular) por lo que se denomina extrínseca. Llevando la acción de la vía final común que conduce a la activación de protrombina que se transforma trombina encargada de la proteólisis del fibrinógeno en fibrina (8).

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 (10,11).

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 (10,11). Por otra parte, el papel de la plaqueta para terminar en agregación se consideraba un proceso independiente(12).

El modelo clásico de la coagulación, no contempla la participación de las plaquetas ni otras superficies celulares, dejando claro que los sistemas intrínseco y extrínseco no podían funcionar de forma independiente (9,13). El modelo clásico no le otorga importancia a cada uno de los complejos con actividad procoagulante, y no considera la interacción del sistema con las células que participan en la coagulación (9,13).

Dejando de lado los preceptos que hoy requieren los nuevos anticoagulantes. En el 2001, Hoffman M y Monroe D, proponen un modelo en el cual la coagulación está regulada por las propiedades de las superficies celulares, el modelo enfatiza la importancia de los receptores celulares específicos para las proteínas de la coagulación (13,14).

Una nueva teoría, conocida como modelo celular de la coagulación, reemplaza la tradicional hipótesis de las cascadas y enfatiza en las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático, mediante la interacción de superficies celulares, factor tisular y factor VII, en tres fases simultáneas: proponiendo que la coagulación no ocurre en "cascada" sino en tres estados sobrepuestos, iniciación, amplificación y propagación (15,16).

Las superficies celulares son el ambiente natural donde se desarrollan las reacciones de coagulación; deben cooperar diferentes tipos celulares, añadiendo que las plaquetas no pueden iniciar la coagulación, a pesar de ofrecer la superficie más eficiente para la generación de trombina, todo debido a que no expresan el factor tisular (13). Resaltando que la trombina es una enzima que se encuentra en sangre y que actúa sobre el factor de coagulación conocido como fibrinógeno para formar fibrina, ayudando a la coagulación de la sangre (15).

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 (9,13,15).

Las pruebas de los factores de la coagulación se remontan al modelo clásico de la coagulación; las pruebas de los factores de la coagulación son análisis de sangre que comprueban cómo funciona uno o más factores. Los factores de la coagulación se denominan mediante números romanos (I, II, VIII, etc.) o por nombre (fibrinógeno, protrombina, hemofilia A, etc.) (10-12).

El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) es una prueba para evaluar el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Puede ayudar a establecer si una persona tiene problemas de sangrado o de coagulación. Un examen de sangre relacionado es el tiempo de protrombina (TP) (11,12).

El TP y el TTP evalúan la capacidad del organismo para producir un coágulo en un tiempo razonable; si cualquiera de los factores anteriores es disfuncional o está disminuido, estos tiempos se alargarán. El TP se mide normalmente en segundos y se compara con los valores obtenidos en los individuos sanos (10-12).



Center for Excellence in Healthcare Communication.

El tiempo de protrombina (TP) evalúa la vía extrínseca y la común de la cascada de la coagulación, mientras que TTP evalúa la vía común y la intrínseca. La utilización conjunta de TP y de TTP permite una evaluación integrada de todos los factores de la coagulación (10–12). Ayuda a la elección de la anticoagulación ajustada a la preferencia del paciente ante la condición médica, pero no es el único criterio que se debe tener presente en el momento de la toma de decisiones.

CONCLUSIÓN:

Los avances recientes en la dinámica molecular y la contribución celular en la fisiología de la coagulación han permitido una mejor comprensión de las alteraciones hereditarias, patológicas y farmacológicas que se presentan durante el periodo perioperatorio.

La "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, este modelo actual logra dar la explicación más congruente con el fenómeno in vivo; incluso logra predecir el grado de repercusión clínica de alteraciones puntuales en el proceso hemostático.

REFERENCIA:

1. Lechner D, Weltermann A. Circulating tissue factor-exposing microparticles. *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 1:S47-54. doi: 10.1016/S0049-3848(08)70019-7. PMID: 18691500.
2. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Aug;27(8):1687-93. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.141911. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17556654.
3. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 Mar-Apr;36(2):104-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.008. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16466951.
4. Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease. *J Pharm Pharmacol.* 2015 Aug;67(8):1119-32. doi: 10.1111/jphp.12387. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26059702.
5. Vallier L, Cointe S, Lacroix R, Bonifay A, Judicone C, Dignat-George F, Kwaan HC. Microparticles and Fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Mar;43(2):129-134. doi: 10.1055/s-0036-1592301. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27923263.
6. Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Jan;47(1):146-154.
7. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):206-32.
8. Dahlbäck B. Blood Coagulation. *Lancet.* 2000;355:1627-32.
9. Hoffman M, Monroe D. The Action of High-Dose Factor VIIa (FVIIa) in a Cell-Based Model of Hemostasis. *Dis Mon.* 2003;49:14-21.
10. 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;9(2):965-74.
11. Pérez-Gómez F, Bover R. The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1217-9.
12. Baker DC, Brassard J. Review of Continuing Education Course on Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):281-8.
13. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17(Supl 1):S1-S5.
14. Kjalke M, Ezban M, Monroe D, Hoffman M, Roberts RT, Hedner U. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br J Haematol.* 2001;114(1):
15. Griffin J. Control of Coagulation Reactions. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, editores. *Williams. Hematology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: p. 1435-50.
16. Kjalke M, Ezban M, Monroe D, Hoffman M, Roberts RT, Hedner U. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br J Haematol.* 2001;114(1):
17. A. Moretó Quintana, C. Sierra Aisa, G. Iruin Irulegui, X. Martín Martitegui, J.C. García-Ruiz, Protocolo de indicación de la anticoagulación, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 12, Issue 22, 2016, Pages 1304-1308, ISSN 0.*
18. Flumignan RLG, Tinóco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, Costa IKF, Souza L, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah ÁN, Nakano LCU. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic R.*
19. Mulder FI, Di Nisio M, Ay C, Carrier M, Bosch FTM, Segers A, Kraaijpoel N, Grosso MA, Zhang G, Verhamme P, Wang TF, Weitz JJ, Middeldorp S, Raskob G, Beenen LFM, Büller HR, van Es N. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer pat.
20. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, Pérez-Segura P, Maestre A, Mateo J, Muñoz A, Peris ML, Lecumberri R. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines-A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Ex.