
ESTUDIOS DE PATOLOGIA QUIRURGICA

Anotaciones sobre la importancia de la coagulación y el tiempo de sangría en las hemorragias.

Por Santiago Lleras Codazzi y J. Hernando Ordóñez.

Sin pretender agotar el tema queremos hacer algunas consideraciones sobre la Fisiología de la coagulación y su importancia en la Clínica, recordando únicamente los hechos más recientes, y dejando deliberadamente a un lado las teorías antiguas que en abundancia exuberante se han emitido sobre el fenómeno de la coagulación de la sangre.

La coagulación de la sangre es la transformación de un hidrosol (fibrinógeno) en un hidrogel (fibrina). Bordet y sus discípulos dicen que la coagulación se debe a que la trombina hace insoluble el fibrinógeno, por medio de una acción diastásica, y que la trombina es la resultante de la activación del *proserozimo* que se halla normalmente en la sangre, por el *citozimo* proveniente de los glóbulos blancos. El profermento existe normalmente en la sangre, siendo por lo tanto necesario para la coagulación la formación de una kinasa activante que no es otra que el erozimo, el cual existe normalmente también en las células, y no es puesto en libertad sino por una alteración de las mismas.

Esta teoría tiene bases tan sólidas como son el aislamiento de los factores que hace entrar en juego. En efecto, centrifugando energicamente o filtrando en bujía Berkefeld un plasma oxalatoado, se separa el citozimo, el cual se puede aislar al estado de pureza tratando un residuo de plaquetas desplasmatizadas por alcohol. El serozimo es absorbido por una suspensión de fosfato tricálcico en suero fisiológico y haciendo borbotar anhídrido carbónico; al lavar esta suspensión se extrae el serozimo. Si estas sustancias así aisladas se ponen en recíproco contacto y en presencia de iones calcio, se forma trombina, la cual se puede reconocer fácilmente agregándola a una solución de fibrinógeno, el cual se transformará en fibrina.

Los extractos de órganos (maceración de hígado, de músculos, de riñón, etc., en agua salada al 1% durante veinticuatro horas), tienen un poder coagulante energético, y es a este factor al que Morawitz ha dado el nombre de trombokinasa, y Fuld el de citozimo. Su acción tiene

por resultado la transformación, en presencia de iones calcio, del trombólgeno (o serozimo) inactivo, en trombina activa.

Según Bordet también hay serozimo y citozimo, pero éste es diferente de la trombokinasa por sus propiedades físicas y químicas. En efecto ésta es soluble en el agua y probablemente de naturaleza proteica, en tanto que el citozimo de Bordet es elaborado por los leucocitos, soluble en el alcohol y de naturaleza lipídica.

Si el plasma pierde su poder coagulante y se alcaliniza, el medio vuelve a ser coagulante. El factor que se origina en esas condiciones se ha llamado *metozimo* o *metatrombina*.

Cuando se inyecta peptona a un animal por vía intravenosa su sangre se hace incoagulante por cierto tiempo; pero la peptona no tiene esta acción *in vitro*, lo cual explica Delezenne diciendo que el hígado reacciona produciendo un factor anticoagulante, la *antitrombasa*. Sucedería aquí un fenómeno análogo al que se produce cuando se inyecta trombina a otro animal; éste reacciona elaborando un factor anticoagulante para la sangre del animal que suministró la trombina. Que el hígado es el que fabrica la antitrombasa lo demuestra el hecho de que si se hace una circulación artificial de un hígado con líquido que contenga extracto de órganos, el líquido de perfusión adquiere propiedades anticoagulantes. Esta función del hígado al estado natural tiene por objeto disminuir la coagulabilidad de la sangre circulante cuando por cualquier causa se halla aumentada. Doyon cree que la antitrombina es un núcleo-proteido.

El hígado fabrica también fibrinógeno. En las lesiones hepáticas se halla perturbada esta función, lo cual explica la disminución de la coagulabilidad de la sangre en las afecciones del hígado.

Nolf dice que constantemente se está formando fibrina en la sangre y que ésta se adhiere en capa muy delgada a la superficie de los leucocitos y de los endotelios vasculares, y que el hígado fabrica una fibrinolisisina que la destruye a medida de su formación.

Hoy se pretende explicar la coagulación de la sangre a la luz de la Fisicoquímica moderna, diciendo que es un trastorno del estado coloidal. En cuanto al pH se sabe que sube en el curso de la coagulación, y que el pH óptimo es vecino de 7; si sube, no puede haber coagulación, en tanto que puede bajar ligeramente sin que produzca mayor trastorno.

No hay un acuerdo sobre este asunto entre los fisiólogos y los fisicoquímicos. Al paso que los primeros sostienen que lo que sucede es una acción netamente diastásica, los segundos afirman que lo que hay es simplemente un fenómeno de floculación coloidal. Para que sea cierta la primera tesis es necesario que el fibrinógeno sufra una transformación química, y así se ha dicho que el fibrinógeno se desdobra en

fibrina y fibrino globulina, pero hay autores que niegan este hecho porque dicen que la fibrino-globulina preexiste en la sangre.

Arguyen los fisiólogos que el peso de fibrina es menor que el del fibrinógeno primitivo, pero Hammarsten mismo demostró que la transformación del fibrinógeno a fibrina varía de un 63 a 81%, lo cual sirve de réplica a este argumento.

Por otra parte, en contra de la teoría de la floculación coloidal pura, está el hecho de que la floculación del fibrinógeno no es reversible, como debiera serlo, siendo así que la solución de fibrinógeno es emulsoide. Por nuestra parte, poniéndonos del lado de la teoría físico-química, podemos contestar a este argumento, diciendo que la coagulación es un fenómeno de "floculación en masa". En efecto, en este caso todas las micelas se reúnen en un solo bloque por *pectización*, a la cual sigue la *sinéresis* (separación de la fase líquida), con formación de un coágulo sólido e irreversible.

Asociando los hechos antes enumerados a la teoría físico-química, podríamos considerar la trombina como un coloide de carga perimicelar contraria a la del fibrinógeno, verificándose así una floculación intercoloidal, según lo establece para estos casos la ley de Hardy-Schultze.

Métodos para medir la coagulación de la sangre.

En la coagulación de la sangre hay que considerar tres aspectos distintos: la velocidad de coagulación; el modo de coagulación, y la fuerza de coagulación.

Medida de la velocidad de coagulación.

Es de advertir que para que los resultados sean comparables entre sí ha de operarse siempre por un mismo método, tomando la sangre en condiciones siempre iguales; de lo contrario los resultados serán semejantes en cada caso particular.

Procedimiento de Hayem.

Se emplea una probeta pequeña, de fondo plano, de 1 cm. de diámetro por unos 3 cm. de largo. Se saca la sangre por picadura de un dedo o por punción venosa; se echa en la probeta hasta cierto nivel y se deja en reposo; se empieza por contar el tiempo desde el momento en que se coloca la primera gota en la probeta y el intervalo entre este momento y aquel en que al voltearla no se deforma la superficie de la sangre, y este es el tiempo de coagulación, que normalmente es de 5 a 10 minutos.

Técnica de Pagniez, Ravina y Solomón.

Es una modificación de la anterior. Estos autores aconsejan tomar la sangre por punción venosa con una aguja de calibre grueso y echar-

la en un tubo de hemolisis sumergido en baño maría a 37°. Por este método la coagulación es de 4 a 6 minutos.

Procedimiento de Wright.

Usa un aparato especial, el cual consta de un recipiente de agua a 37°, con nueve ramas laterales que tiene cada una un tubo capilar de 10 cm. de largo por $\frac{1}{4}$ de mm. de diámetro. Cada tubito es llenado hasta la mitad con la sangre que se quiere examinar y sumergido en el aparato. Se dejan pasar 3 minutos, se saca un tubito y se sopla para sacar el contenido; después se saca otro tubito y se hace lo mismo, y así sucesivamente. Se toma como tiempo de coagulación el intervalo entre el momento en que se toma la sangre y aquel en que al soplar un tubito no se pueda vaciar, lo cual indica que la sangre está coagulada en su interior.

Por este procedimiento la coagulación normal es de 3 a 6 minutos.

Técnica de Milian.

Se toman dos láminas de vidrio limpias y secas; se deja caer en cada una de ellas una gota de sangre obtenida por picadura de un dedo. El tiempo de coagulación será el que gaste esta gota de sangre para que al invertir la lámina no se deforme la gota. La coagulación normal es de unos 15 minutos.

Método de Lenoble.

Se utiliza una probeta semejante a la que se emplea en la técnica de Hayem y la sangre es obtenida por punción venosa. La sangre se deja caer gota a gota en la probeta hasta llenarla de tal modo que la superficie líquida forme una pequeña cúpula sobre los bordes del recipiente y se cubre con una laminilla procurando aprisionar una burbuja de aire. Se tiene así un conjunto semejante a un nivel de agua, pues la burbuja se movilizará con los movimientos que se le impriman a la probeta; el momento de coagulación se marcará por la inmovilidad de la burbuja, que normalmente se hace a los 4 minutos.

Procedimiento de Achard y Binet.

En un cristizador que contenga agua a 15° se sumerge otro lleno de aceite de vaselina; la sangre se obtiene por picadura del dedo untado previamente con aceite de vaselina, y se echa una gota de sangre en el cristizador pequeño, la cual se irá al fondo; luego se sumerge un tubo capilar hasta contacto con la gota de sangre, y ésta por capilaridad, mientras permanezca líquida, tenderá a subir; el momento en que no haya este ascenso indica que la gota está coagulada, y este momen-

to será tomado como tiempo de coagulación, que es de 10 minutos normalmente tomado por este procedimiento.

Método de Cummer.

Instrumental. Jeringa de 1 cc., aguja, tubo de vidrio de 8 mm. de diámetro. Solución salina fisiológica estéril al 0,9%.

Técnica. Se hierven la jeringa y la aguja y luego son refrescadas y lavadas por chupadas sucesivas en la solución salina. El tubo de vidrio es lavado con la misma solución salina. Se esteriliza la piel, sobre las venas del pliegue del codo, preferentemente con tintura de yodo o con alcohol. Se toma sangre por punción venosa, en cantidad de 1 cc. y se mete en el tubo; éste se tapa y se pone vertical. Cada 5 segundos se inclina el tubo, hasta que la sangre no se derrame. Normalmente el tiempo de coagulación es de 5 a 8 minutos.

Método de Howells.

Este autor emplea el mismo instrumental que Cummer, pero con la diferencia de que el tubo de vidrio es de 12 mm. de diámetro. La técnica es también exactamente igual. Según Howells, el tiempo de coagulación normal sería de 20 a 40 minutos, y ha hallado en los hemofílicos un tiempo de coagulación de 2½ a 5 horas.

Método del portaobjetos simple.

Se colocan 8 gotas de sangre obtenidas por punción del dedo o de la oreja, sobre una lámina de vidrio, y se anota el tiempo. La lámina se coloca en la platina del microscopio. Al minuto, se efectúa una lavada y con la aguja, que puede ser de coser, es arrastrada la primera gota. Al final del segundo minuto se hace lo mismo con la segunda gota, etc., hasta que una gota sea fijada con la punta de la aguja, debido a la formación de fibrina.

Modo de coagulación de la sangre.

Normalmente al coagularse la sangre, el coágulo se retrae y deja libre cierta cantidad de suero. La retractibilidad del coágulo es producida por los hematoblastos. En algunos casos hay irretractilidad del coágulo. Este estudio es importante para el diagnóstico de las púrpuras, anemias perniciosas, estados caquéticos, viruela hemorrágica primitiva.

En otros casos, como en la ictericia grave, el paludismo, la hemoglobinuria, se observa la redisolución del coágulo.

Medida de la fuerza de coagulación de la sangre.

Consiste esencialmente en oponerse a la coagulación, ya sea por

agentes anticoagulantes, ya sea por dilución, etc., y observar el tiempo de coagulación en estas condiciones desfavorables.

Procedimiento de Chantemesse.

Normalmente se suprime la coagulación *in vitro*, añadiéndole a la sangre igual volumen de una solución de oxalato de potasio al 1/800. Puede suceder que la fuerza de coagulación esté disminuída, y entonces se necesitará una solución más débil, por ejemplo al 1%^o, o que esta misma fuerza de coagulación esté aumentada, en cuyo caso se necesitará una solución más concentrada.

Para averiguarla se mezcla sangre y soluciones diferentes que vayan del 1% a 1/1.500 de oxalato de potasio, y se busca cuál es la solución de título más débil que impida la coagulación.

Procedimiento de Brissaud.

Se basa en la acción de las soluciones de NaCl sobre las propiedades del plasma. Si se mezcla sangre fresca con una solución de NaCl al 50%^o y se centrifuga, se obtiene un plasma incoagulable. Si a este plasma se le añade agua destilada, la concentración baja y se aproxima a la normal (8%^o), y al mismo tiempo el plasma se hace coagulable.

La técnica consiste en recibir la sangre en una solución de NaCl al 50%^o, se centrifuga y se decanta el plasma. Este se reparte en seis tubos de ensayo, 0,50 cc. en cada uno, y se agrega respectivamente 1 cc., 1,50 cc., 2 cc., 3 cc., 4 cc., 5 cc. de agua destilada. De este modo la concentración respectiva en cada tubo es de 1,66%, 25%, 1%, 0,70%, 0,55 %, 0,45%. Normalmente el primer tubo en que aparece la coagulación es el cuarto, cuya concentración es de 0,70%, siendo límites normales entre 1,25 y 0,45%.

Técnica de Marcel Bolch.

Hace la sangre incoagulable con citrato de soda que no altera los factores coagulantes de la sangre. Se empieza por citratar la sangre a la salida del vaso, así: para cada cc. de sangre se agrega 0.01 gr. de citrato de soda y 4 cc. de suero fisiológico. Luégo se reactiva la coagulabilidad por adición de iones Ca.

En una serie de tubos se ponen 0,2 cc. de sangre citratada, como ya se ha dicho, y se añade respectivamente 0,1 cc., 0,2 cc., 0,3 cc., etc., de una solución de CaCl₂ al 0,50%, y todos los tubos se completan a 4 cc. con suero fisiológico para hacer más legibles los resultados. A medida que aumenta la dosis de Ca llega a un momento en que aparece un coágulo mínimo e incompleto (umbral de coagulación), luégo viene un coágulo total (coagulación completa). Hay que esperar doce a quince horas para leer los resultados.

Para la sangre normal la coagulación empieza en el tubo donde la relación de citrato a Cl.Na es de 2; es completa cuando la relación es de 1, o lo que es lo mismo: el índice del umbral de coagulación es de 2, y el de coagulación completa de 1. En los casos en que la coagulabilidad de la sangre es elevada, los índices pueden ser de 3, 5, 8, etc.

Tiempo de sangría.

Tiene por objeto medir la duración de las hemorragias, ya sean experimentales o patológicas, en el sitio mismo de la herida.

Procedimiento de Duke para medirla.

Con un instrumento cortante se hace una pequeña incisión en el lóbulo de la oreja o en el hélix, calculando que la sangre que salga en medio minuto deje, en un papel secante, una mancha de 1 a 2 cm. de diámetro. Luégo se limpia la herida con papel secante cada $\frac{1}{2}$ minuto. En estas condiciones la hemorragia debe durar normalmente de 1 a 3 minutos. En los casos de púrpura hemorrágico puede venir a ser de horas.

Formación del coágulo en las heridas.

Según los trabajos de Hayem, Bizzozero, Lubnitszky, Loeb, Menghetti, etc., se puede resumir la formación del coágulo en las heridas, de la manera siguiente: al ser herido un vaso por cualquier causa que sea, se retarda en este punto la circulación; como consecuencia de este retardo local sobreviene un transtorno en la distribución de los elementos figurados de la sangre. Sabido es que normalmente la luz de los vasos está ocupada por hematíes y hematoblastos, y que en la vecindad de las paredes vasculares se encuentran algunos leucocitos. Ahora bien, como la fuerza viva que traen las plaquetas es muy pequeña, al llegar a la herida tienden a salir por ella y se fijan en los labios del endotelio lesionado, y se aglutinan. Así se va formando un pequeño coágulo, formado por globulinas y algunos leucocitos y hematíes, que al principio es arrastrado por la corriente sanguínea frecuentemente, pero poco a poco va adquiriendo más consistencia y volumen, hasta que obtura la hendidura vascular.

Como se ve, estos autores dan el papel principal en la hemostasis espontánea a las plaquetas. Hanan, Weigert, piensan que la formación del trombus blanco se acompaña de la coagulación de la sangre, y que la fibrina hace parte integrante del coágulo. Eberth y Schimmelbusch, Loeb, dicen que la formación de fibrina es sólo un epifenómeno.

Roskam, quien ha hecho un importante estudio de este asunto, saca las siguientes conclusiones de sus experiencias:

1ª Una trombopenia, aún intensa, no puede por sí sola prolongar la duración de la hemorragia experimental.

2ª Cuando el número de globulinas es normal, la disminución de la coagulabilidad sanguínea no prolonga de una manera apreciable el tiempo de sangría.

3ª Una trombopenia media o intensa, acompañada de disminución de la coagulabilidad, prolonga considerablemente el tiempo de sangría.

El mismo autor ha encontrado en síndromas hemorrágicos, sin modificaciones de la coagulabilidad, diferencias del tiempo de sangría (*Bleeding time*); en un mismo individuo de una parte a otra, aún en diferentes puntos del pabellón de la oreja; en unos puntos es de 3 minutos, en otros es de media hora, una hora y más. Esto lo lleva a pensar, con Nolf, que se trata de modificaciones locales del epitelio, de una disminución de la opsonizabilidad de las paredes vasculares, de lo que él llama la *endotelitis parcelar hemorrágica*.

BIBLIOGRAFIA

AGASSE-LAFONT (E.) Les applications pratiques du Laboratoire a la Clinique. Vigot Frères. París. 1929.

ARTHUS (M.) Précis de Physiologie. Masson. París. 1927.

COLIN (H.) Les Diastases. T. I. Doin. París, 1931.

CUMMER (C. L.) A Manual of Clinical Laboratory Methods. Lea & Febiger. Philadelphia. 1926.

GLEYS (E.) Traité Elementaire de Physiologie. T. I. Bailliére. París. 1928

HEDON (E.) Précis de Physiologie. Doin. París. 1929.

ORIOLE Y ANGUERA (A.) Físico-química Fisiológica. Morato. Madrid. 1932.

ROGER (G. H.) Traité de Physiologie Normale et Pathologique. T. III. Masson. París. 1928.

ROSKAM (J.) Physiologie Normale et Pathologique du Globulins. Presses Universitaires de France. 1927.

