

# La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia

Francisco Pérez-Gómez<sup>a</sup> y Ramón Bover<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

El artículo publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA por Navarro et al<sup>1</sup> presenta la experiencia de cuatro unidades de anticoagulación ubicadas en grandes hospitales de referencia del país. El artículo ilustra, además, la conveniencia de realizar el control en unidades especializadas para mantener el nivel de anticoagulación dentro del escaso margen que permita a la vez evitar la trombosis y no provocar hemorragias no deseadas.

Todo proceso de trombosis tiene su origen en la alteración o rotura del endotelio vascular con salida, por una parte, del factor tisular, que inicia el proceso de la coagulación, y por otro, del colágeno y el factor de Von Willebrand, que inicia la adhesión y la activación de las plaquetas. El equilibrio homeostático entre factores trombóticos y hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante puede alterarse por una inhibición insuficiente de la coagulación (trombosis) o por la aparición de hemorragia debido a excesivo tratamiento antitrombótico.

La interpretación del proceso de coagulación publicada por MacFarlane<sup>2</sup> en 1964 («Cascada de MacFarlane») 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 y la intrínseca, en la que participan los factores XII, XI, IX, VIII y V. 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 del fibrinógeno, en fibrina. Por otra parte, el papel de la plaqueta para terminar en agregación se consideraba un proceso independiente.

Durante las tres décadas siguientes han tenido lugar múltiples investigaciones, que se resumen en 1994 en

las publicaciones casi simultáneas de investigadores de Houston (Schafer et al<sup>3</sup>) y de Carolina del Norte (Monroe et al<sup>4</sup>). Ambos grupos coinciden para presentar una «nueva cascada» (fig. 1), que ha sido aceptada internacionalmente, como demuestra el documento reciente de la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>5</sup>. Las aportaciones a la cascada clásica son las siguientes:

1. El complejo formado por el factor tisular y el factor VII participa en la activación del factor IX, por lo que las dos vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso.

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

## Fase inicial

El complejo factor tisular-factor VII, de forma directa e indirectamente a través del factor IX, activa inicialmente el factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, que son aún insuficientes para completar el proceso de formación de la fibrina.

## Fase de amplificación

La trombina así formada, junto con el calcio de la sangre y los fosfolípidos ácidos, que provienen de la plaqueta, participa activamente en un proceso de retroalimentación para la activación de los factores XI, IX, VIII y V y, de forma especial, para acelerar la activación de la plaqueta. Simultáneamente, por mecanismos quimiotácticos, los factores mencionados son atraídos a la superficie de las plaquetas donde tienen lugar de forma muy rápida importantes procesos de activación y multiplicación.

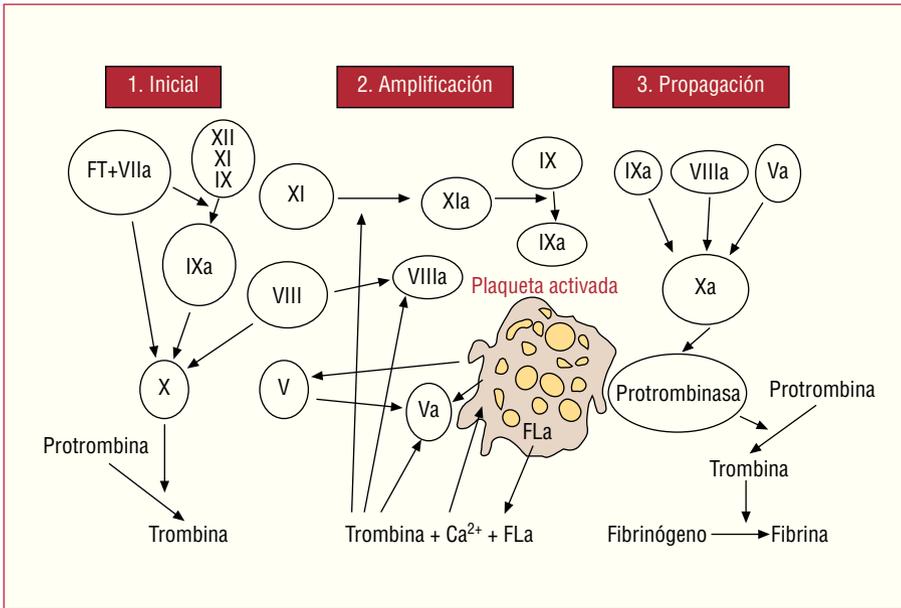
## Fase de propagación

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrom-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1226-32

Correspondencia: Dr. R. Bover.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.  
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: ramonbover@yahoo.es

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)



**Fig. 1.** Fases de la coagulación según la nueva cascada. a: activado (los números romanos representan los factores de la coagulación); Ca<sup>2+</sup>: calcio; FLA: fosfolípidos ácidos; FT: factor tisular.

binasa para convertir la protrombina en trombina y, a expensas de ésta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina.

### Papel de la plaqueta

La activación de la plaqueta altera la permeabilidad de la membrana y permite la entrada del calcio y la salida de sustancias quimiotácticas, que atraen a los factores de la coagulación a su superficie. Al mismo tiempo se liberan factor V y fosfolípidos ácidos, que aportan el complemento necesario para el proceso de la coagulación.

Las investigaciones para contrarrestar la tendencia a la trombosis se han dirigido a inhibir los factores por los que transcurre la cascada (factor tisular, factor X, protrombina o trombina) o contrarrestar otros factores importantes como el VIII. Las investigaciones para inhibir el factor tisular-factor VII aún continúan sin haber alcanzado resultados que permitan su utilización en la clínica. Los estudios en fase II-III para inhibir el factor X o la trombina son más prometedores, aunque estudios recientes con un inhibidor de la trombina (ximegalatran) se suspendieron por toxicidad hepática<sup>6</sup>. El factor VIII, aun sin formar parte de la ruta principal de la cascada, es un factor muy importante y su inhibición mediante las diferentes formas de heparina fue y sigue siendo utilizada con éxito por su fácil control y escaso riesgo hemorrágico. Sin embargo, la obligada administración parenteral y el insuficiente efecto antitrombótico en determinados procesos limitan su aplicación.

La inhibición de la protrombina mediante fármacos contra la vitamina K (warfarina, acenocumarol) es la

terapia más utilizada en la prevención crónica de procesos tromboticos, como se documenta en el trabajo de Navarro et al<sup>1</sup>. Esta publicación, realizada por excelentes unidades especializadas en el control anticoagulante, ilustra la dificultad habitual de mantener de forma permanente el nivel de inhibición de la coagulación que evite fenómenos tromboticos. Ilustra también cómo la inhibición excesiva de un solo factor de la cascada (protrombina) expone al enfermo a hemorragias graves o fatales. La utilización del acenocumarol en España (Sintrom<sup>®</sup>) supone una dificultad añadida debido a la insuficiente dosificación comercial, que no permite al enfermo tomar todos los días la misma dosis.

La nueva cascada de la coagulación presenta la formación de fibrina como resultado conjunto de dos procesos: coagulación (representado por la trombina) y actividad de la plaqueta, que mutuamente se complementan. La inhibición profunda y combinada de ambos procesos conduce necesariamente a hemorragias severas, como muy pronto se documentó en publicaciones internacionales<sup>7</sup>. Sin embargo, la combinación de fármacos inhibidores de ambos procesos en dosis correspondientes al nivel inferior del rango terapéutico puede conseguir un efecto antitrombótico efectivo sin riesgo de hemorragias. Los estudios clínicos realizados por el Grupo de Trabajo Trombosis de la Sociedad Española de Cardiología con inhibición moderada de la protrombina y de la actividad de la plaqueta son un ejemplo de la aplicación clínica de la nueva cascada<sup>8-10</sup> y pueden representar el punto de partida de investigaciones que encuentren la combinación y la dosificación ideales de ambos fármacos para alcanzar el deseado equilibrio entre prevenir a la vez trombosis y hemorragia<sup>11</sup>.

El trabajo de Navarro et al<sup>1</sup> aporta datos interesantes acerca de una mayor tendencia a la anticoagulación en comparación con registros previos<sup>12</sup>. El porcentaje de

controles INR dentro del rango previsto indica un buen control, acorde con el baremo internacional<sup>13</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se ha seleccionado un rango de anticoagulación muy amplio (INR entre 2,0 y 4,0), que no es el aconsejado por las guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología ni por las guías internacionales<sup>14,15</sup>. En la mayoría de los procesos las guías aconsejan valores de INR entre 2,0 y 3,0, salvo en enfermos con prótesis metálicas, en los que se prefiere un rango entre 2,5 y 3,5. Además, debemos añadir que Robert Hart, principal investigador de los estudios SPAF, aconseja INR entre 2,0 y 2,5 en enfermos con fibrilación auricular<sup>16</sup>. Un análisis retrospectivo y meticuloso de los estudios aleatorizados que incluyen el riesgo hemorrágico y la muerte vascular le han permitido aconsejar actualmente niveles de anticoagulación inferiores a los previamente utilizados.

Los resultados del estudio de Navarro y al<sup>1</sup> son poco aplicables a la clínica cardiológica debido a que no se han analizado los factores de riesgo y no aportan seguimiento clínico para conocer la incidencia real de interrumpir el control del INR ni la fecha. Por tanto, no se puede determinar el número de enfermos seguidos durante 1 año para calcular la tasa de eventos, que nos permitiría comparar con las publicaciones clínicas habituales. Son de gran utilidad, sin embargo, para grupos pequeños y grandes unidades de anticoagulación a las que deben servir como referencia para evaluar la calidad del control anticoagulante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixas J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1226-32.
2. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1994;202:98-9.
3. Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. En: Loscalzo J, Schafer AI, editores. *Thrombosis and hemorrhage*. Boston: Blackwell Scientific; 1994. p. 3-12.
4. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet coagulation complex assembly in a tissue-factor initiated system. *Br J Haemat*. 1994;88:364-71.
5. Caterina RD, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al; for the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:880-913.
6. Halperin JL. Ximegalatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: rationale, objectives and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003;146:431-8.
7. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared to dipyridamole. *Am J Cardiol*. 1983;51:1537-41.
8. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Sumadle J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. A randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557-66.
9. Pérez-Gómez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjón J, Alegría E, et al. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomised trial. *Eur Heart J*. 2006;27:960-7.
10. Pérez-Gómez F, Iriarte JA, Zumalde J, Berjón J, Salvador A, Alegría E, et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complication: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J*. 2007;28:996-1003.
11. Sánchez-Torrijos J, Gudín-Uriel M, Ridocci-Soriano F. Seguridad de la asociación de aspirina, clopidogrel y acenocumarol en pacientes con indicación de anticoagulación. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1345-6.
12. Blanch P, Freixa R, Ibernón M, Delso J, Salas E, Sobrepera JL, et al. Uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular dados de alta en el año 2000. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1057-63.
13. Italian Federation of Anticoagulation Clinics. A guide to oral anticoagulation treatment recommendations of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. *Haematologica J Hematol*. 2003;88 Suppl 2:1-52.
14. Ruiz-Ortiz M, Romo-Peñas E, Franco-Zapata M, Mesa-Rubio D, Anguita-Sánchez M, Delgado-Ortega M, et al. Anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:688-95.
15. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1329.e1-64.
16. Odén A, Fahlén, Hart R. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006;117:493-9.