

01421
79



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO EN EL
TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A N :
ROSA MARIA CUAJICALCO GARCIA
TONANCY MARTELL VAZQUEZ

DIRECTOR: C.D. JOSE TRINIDAD JIMENEZ VAZQUEZ



MEXICO

2003
a



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.**PAGS.**

Introducción.	1
I.- Anatomía Histología de la Pared Arterial.	2,3
1.1.- Capa Íntima Arterial.	3-7
1.2.- Capa Media ó Músculo Esquelética.	7
1.3.- Capa Externa ó Adventicia	7
2.0.- Factores de Riesgo de la Aterosclerosis	8
2.1.- Herencia	8
2.2.- Sexo	8
2.3.- Hipercolesterolemia	8
2.4.- Tabaquismo	9
2.5.- Hipertensión Arterial	9
2.6.- Estrés	9
2.7.- Personalidad	9
2.8.- Otros Factores de Riesgo	10
3.0.- Aterosclerosis	11
3.1.- Definición	11
3.2.- Clasificación de la Aterosclerosis	11,12
3.2.1.- Teorías Fisiopatológicas de la Aterosclerosis	13
3.2.2.- Teoría de la Incrustación ó Trombogénica	13,14
3.2.3.- Teoría de la Insudación ó Infiltración Lipídica	14-16
3.2.4.- Teoría Hemodinámica	16,17
3.3 Tipo de Lesiones	17
3.3.1.- Estrías y Manchas Lipoideas	17,18
3.3.2.- Placas Gelatinosas	18

3.3.3.- Placas Predominantemente Escleróticas	18
3.3.4.- Placas Predominantemente Ateromatosas	18,19
3.4.- Síntomas	20
3.5.- Prevención	20,21
4.0.- Trombosis	21
4.1.- Definición	21-24
4.2.- Morfología de los Trombos	24,25
4.3.- Factores en la Formación de Trombos	25,26
4.4.- Causas en la Formación de un Trombo	26
4.5.- Factores en la Formación de un Trombo	26
4.5.1.- Primarios	26
4.5.2.- Secundarios	26
4.6.- Tipos de Trombos	27,28
4.7.- Trombosis más Frecuentes	29
4.8.- Tipos de Coágulos	30
4.9.- Diferencia entre coágulo y Trombo	30
4.10.- Evolución de un Trombo	31
4.11.- Fisiopatología	32-34
4.12.- Formación del Trombo sobre el endotelio Lesionado	34-38
4.13.- Vías y Fases de la Coagulación	38-39
4.14.- Prevención	40
5.0.- Infarto Agudo al Miocardio	41
5.1.- Historia	41,42
5.2.- Definición	42
5.3.- Clasificación	42,43
5.4.- Incidencia y significación	43,44
5.5.- Factores de Riesgo	45
5.6.- Etiología	46

5.7.-	Fisiopatología	46,49
5.8.-	Cuadro Clínico	50
5.9.-	Localización y tipos de Infarto	51
5.10.-	Diagnóstico	51,53
5.11.-	Tratamiento	54-56
5.12	Evolución de los Infartos	56,57
6.0.-	Activador Tisular del Plasminógeno en el Tratamiento del infarto Agudo al Miocardio	57,58
6.1.-	Introducción Histórica	58,59
6.2.-	Acción Terapéutica General	59
6.3.-	Clasificación General	59,60
6.4.-	Recanalización	69
6.5.-	Reoclusión	60
6.6.-	Tiempo de Administración - Eficacia	61
6.7.-	Propiedades Farmacológicas	61-64
6.7.1.-	Activador Tisular del Plasminógeno.	65

INTRODUCCIÓN

Los síntomas de la cardiopatía del corazón obedecen a una falta de irrigación sanguínea del miocardio y alteraciones en su contracción y relajación etc. Para valorar a un paciente con sospecha de cardiopatía, es de que aún se sienta bien el paciente en reposo, puede sentirse mal durante algún esfuerzo. Por eso, una historia de dolor torácico o dificultad al respirar es característica de las cardiopatías, mientras que lo contrario, raramente ocurre en los enfermos con cardiopatía.

Este tipo de pacientes también pueden encontrarse asintomáticos, tanto en reposo como durante el esfuerzo, pero pueden manifestar algún signo patológico en la exploración física.

En la mayoría de los casos, el infarto de miocardio se debe a la aterosclerosis de las arterias coronarias. Otras causas pueden ser las embolias y las anomalías congénitas.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de patologías con una elevada tasa de morbimortalidad en las últimas décadas. A pesar del desarrollo de nuevas técnicas de estudio y procedimientos terapéuticos alentadores la incidencia de enfermedades cardíacas continua en ascenso.

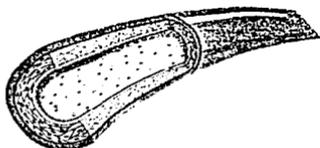
El principal determinante pronóstico de un infarto agudo al miocardio es el tamaño del mismo. El tratamiento actual va encaminado a la limitación de su tamaño. La forma para conseguirlo es restableciendo el flujo coronario que se encuentra interrumpido, casi siempre, por la presencia de un trombo dentro de la luz coronaria. Uno de los métodos por los cuáles se puede lograr es mediante la recanalización farmacológica de la arteria mediante el uso de fibrinolíticos por vía intravenosa o intra coronaria.

Podemos mencionar que el propósito de ésta tesina es conocer sobre una de las opciones en el manejo de un paciente con infarto agudo al miocardio aunque en la práctica odontológica sólo se manejarán algunos fármacos, ya que, este tipo de pacientes se maneja exclusivamente en un centro Hospitalario.

I.- ANATOMOHISTOLOGIA DE LA PARED ARTERIAL

Para poder comprender la fisiopatología de la aterosclerosis como principal desencadenante del infarto agudo al miocardio es necesario comprender como está conformado un vaso sanguíneo.

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema vascular cerrado que conduce la sangre oxigenada desde el corazón a los tejidos para donarles oxígeno y una vez desaturada la conduce de los tejidos al pulmón y al corazón, para saturarla nuevamente de oxígeno y de esta manera, repetir continuamente el ciclo.



Los vasos sanguíneos (arterias) sanas, tienen sus paredes lisas, sin irregularidades y conservan una elasticidad normal. Por no tener ateromas permiten un flujo adecuado en ellas.

Por ser el sistema arterial el más frecuentemente atacado por la aterosclerosis, vamos a referirnos fundamentalmente, a las características del mismo.

Las paredes arteriales son espesas y compactas lo que les permite resistir las altas presiones generadas dentro del sistema circulatorio. Están compuestas por cilindros concéntricos dispuestos uno dentro del otro, en los cuales existen componentes celulares y extracelulares. Tres son las capas que dispuestas como cilindros, forman la estructura arterial y que se denominan de la luz arterial hacia la periferia de la siguiente manera:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 1.- Capa Intima arterial.
- 2.- Capa media o músculo-elástica.
- 3.- Capa externa o adventicia.

1.1.- CAPA INTIMA ARTERIAL

El endotelio es la zona más interna de la íntima arterial precisamente la que se encuentra en el más próximo contacto con el torrente circulatorio.

La íntima arterial está constituida a su vez por varias zonas: la más interna y en contacto con la sangre como hemos señalado es la capa endotelial, compuesta por una monocapa continua de células metabólicamente muy activas.

No hace mucho tiempo, la membrana endotelial era sólo descrita como una simple membrana semipermeable de doble vía en relación con el torrente circulatorio y la pared arterial, hoy en cambio, se considera como un verdadero órgano con múltiples y delicadas funciones de tipo endocrino, parácrino y autocrinológicas.

Las células endoteliales varían su morfología de acuerdo con el sitio del árbol arterial en donde deben realizar su función. Las áreas con mayor predisposición al desarrollo de placas aterosclerosas se encuentran en curvaturas, ramificaciones arteriales, presentando una morfología de tipo octogonal o de empedrado, mientras que en las zonas más resistentes a la aterosclerosis, estas células tienen forma orientada en dirección al flujo circulatorio. La implicación bioquímica y biológica de la disposición octogonal, es un aumento de la permeabilidad de la pared al paso de moléculas lipoproteicas y de otra naturaleza, que predispone a una mayor tendencia al daño ateroscleroso.

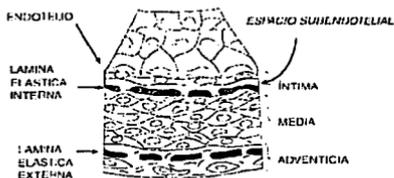
La unión entre las células endoteliales varía desde un simple contacto entre las membranas celulares hasta verdaderos puentes de unión, denominados desmosomas. Las uniones celulares endoteliales varían de acuerdo a las características y topografía de cada vaso, por lo cual podemos decir que ninguna

célula endotelial es exactamente igual a la otra. El Endotelio por ende, no es una capa uniforme, es un tejido especializado que cambia su morfología celular según su localización o función en el cuerpo humano. Cada célula endotelial tiene sus propias características, atributos, configuración, micro dominios, tipos de selectinas, sustancias quimiotácticas, inmunoglobulinas y receptores, que confieren individualidad y un sin número de funciones.

La capa de células endotelial es (están en contacto con el torrente circulatorio) descansa sobre una membrana basal que sirve de apoyo al endotelio vascular y debajo de la membrana basal se encuentra el espacio subendotelial que esta constituido a base de colágeno (es uno de los más trombogénicos), fibronectina, micro fibrillas, proteoglicanos y elastina.

Algunos bioquímicos y fisiólogos consideran que íntima y endotelio son sinónimos, mientras que los patólogos describen a la íntima como integrado por varias estructuras a saber :

- 1.- Capa endotelial o endotelio.
- 2.- Membrana basal.
- 3.- Subendotelio



Por lo tanto la descripción de los médicos patólogos es la correcta para describir la estructura de esta zona arterial.

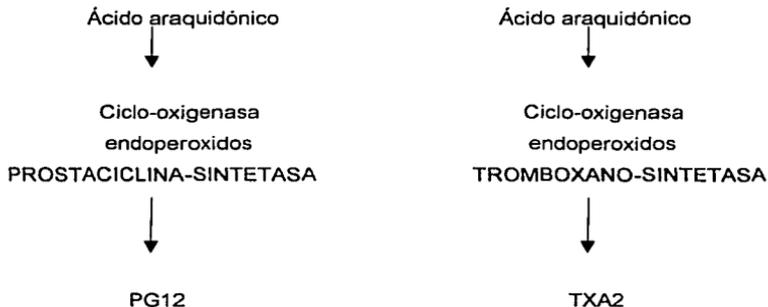
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Entre las más destacadas funciones del endotelio vascular sobresalen:

- 1.- Actúa como una barrera semi-permeable entre la sangre y la pared vascular.
- 2.- Es el encargado de la función vasomotora vascular, manteniendo el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, con ligero predominio de la vasodilatación.
- 3.- Mantiene la balanza de trombo resistencia fisiológica, por medio del equilibrio entre sustancias pro coagulantes y anticoagulantes.
- 4.- Ejerce regulación en la proliferación y migración celular del músculo liso, macrófagos y fibroblastos.

Una de las características más importantes del endotelio vascular, es su trombo resistencia, debido a lo cual los corpúsculos sanguíneos no sufren ningún impedimento en su traslado circulatorio, actuando el tubo endotelial como un " tobogán encerado ". Esta característica fundamentalmente es dada por la síntesis endotelial de Prostaciclina, sustancia antiagregante plaquetaria y vasodilatadora, descubierta hace varios años por Moncada y Vane , que es producida por la célula endotelial a partir del ácido araquidónico la cual se opone a la acción agregante plaquetaria y vasoconstrictora, del tromboxano A2 sintetizado por las plaquetas. En efecto en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la síntesis plaquetaria de Tromboxano A2 y la Síntesis de Prostaciclina por parte del endotelio. El efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de la Prostaciclina es reforzado por el Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) descubierto por Furchgott y Zawadzji e identificado en 1987 por el grupo de Moncada como el Oxido Nítrico (NO) y que normalmente, es sintetizado por las células endoteliales sanas. Cuando existe lesión o disfunción endotelial, la producción de Prostaciclina y Oxido nítrico disminuye, alterando la balanza del trombo resistencia a favor del Tromboxano A2, predisponiendo a fenómenos trombóticos y vasoconstrictores. La formación de la Prostaciclina y el Tromboxano, uno es de

origen endotelial y el otro proveniente de las plaquetas:



La proporción de cada uno de los componentes del subendotelio es variable, según el nivel del árbol vascular. Algunos de estos componentes son muy trombogénicos, por lo cual cuando se produce una dehiscencia de la membrana endotelial, que permita el contacto entre elementos del torrente circulatorio con el subendotelio, se favorecen los fenómenos trombogénicos. La adhesión plaquetaria a las superficies subendoteliales permitirá por ejemplo, la formación de agregados plaquetarios y trombos. El colágeno subendotelial es el componente más trombogénico para el desarrollo de estos fenómenos. Parámetros hemodinámicos y reológicos que determinan fenómenos de cizallamiento endotelial, ligados a la naturaleza del flujo sanguíneo, la geometría vascular etc. (ver más adelante la teoría hemodinámica de la aterosclerosis), intervienen en los fenómenos de adhesión plaquetaria al subendotelio. El factor de Willebrand generado en el endotelio vascular interviene finalmente en el fenómeno de adhesión plaquetaria, actuando como un pegamento entre la superficie de la plaqueta y el subendotelio, en presencia de daño en la continuidad de la pared endotelial.

1.2.- CAPA MEDIA O MÚSCULO-ELÁSTICA

La capa media o músculo-elástica arterial está limitada hacia adentro y hacia fuera, por las capas elásticas interna y la externa respectivamente. La primera separa la capa media de la íntima arterial y es una formación festonada, parecida a un fieltro, con agujeros en su superficie, los cuales permiten el intercambio entre componentes de la capa media con el subendotelio y viceversa. El límite externo de la capa media arterial está constituido por la lámina elástica externa, que es otro fieltro más delgado, semifestoneado y mal dibujado, el cual separa la capa media de la capa externa arterial o Adventicia la que describiremos más adelante.

El contenido de esta capa media músculo-elástica (fibras musculares lisas y elásticas) son capas concéntricas de musculatura lisa, orientadas transversalmente al eje principal de la arteria, las cuales a su vez, están rodeadas por redes de colágena y elastina. La relación entre las fibras musculares, la colágena y la elastina es tan perfecta, que permite la máxima interacción entre la fuerza y la relativa inflexibilidad de la colágena con las propiedades de elastina, con lo que se logra la mejor adaptación funcional de las arterias a las diversas circunstancias fisiopatologías que puedan presentarse. Las células musculares lisas de la capa media, parecen ser de extremada importancia en la producción del proceso aterosclerótico, atrapando lípidos y emigrando hacia el subendotelio, para constituirse en parte importante de la fisiopatología de la placa ateromatosa.

1.3.- CAPA EXTERNA O ADVENTICIA

Es la capa o tubo concéntrico externo de las arterias y está constituida principalmente por unas fibras colágenas (tejido fibroso) y fibras elásticas, en la cual se hallan los filetes nerviosos, los linfáticos y los vasos nutricios de la arteria . Esta capa sirve de soporte mecánico a la arteria, cuando la capa media arterial está debilitada por el proceso ateroscleroso.^{5, 11}

2.- FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROESCLEROSIS

2.1.- Herencia: Aún cuando no son conocidos con precisión los factores genéticos específicos para la herencia de aterosclerosis y específicamente de cardiopatía isquémica, es un hecho conocido que estas patologías aparecen con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad (hermanos, padres, tíos, abuelos), por lo que se ha invocado el factor hereditario en la aparición de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

2.2.- Sexo: La angina de pecho, el infarto del miocardio y la muerte súbita afectan primordialmente al sexo masculino en relación de 4 a 1, en comparación con la mujer. Dado que la frecuencia de aterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares aumentan en la mujer después de la menopausia, se ha postulado que las hormonas sexuales femeninas ejercen algún efecto benéfico en la prevención o retardo de aparición o progresión de la aterosclerosis.

2.3.- Hipercolesterolemia: Es uno de los factores más importantes en la génesis de la aterosclerosis y sus complicaciones. Los mecanismos por los que se conduce al proceso ateromatoso son probablemente varios:

Favoreciendo la lesión endotelial inicial

b) Promoviendo la acumulación lipídica y la progresión de la enfermedad

c) Estimulando la proliferación celular

d) Incrementando la reactividad plaquetaria y alterando la producción de prostaglandinas.

El efecto protector de las lipoproteínas HDL se debería a la capacidad para arrastrar fuera de las arterias el colesterol depositado en su pared. El riesgo de padecer cardiopatía coronaria es inversamente proporcional a la cifra de colesterol HDL y directamente proporcional a la de colesterol LDL.

2.4.- Tabaquismo: Los estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre el consumo de cigarrillo y la mortalidad general y la cardiovascular principalmente por cardiopatía isquémica. También se ha demostrado mayor extensión y gravedad de la aterosclerosis entre individuos fumadores. Como mecanismos aterogénicos se plantean:

- Efecto directo sobre la pared arterial producido por hipoxia secundaria al monóxido de carbono.
- Movilización de catecolaminas por acción de la nicotina.
- Reducción de la concentración plasmática de HDL.
- Potenciación de la actividad plaquetaria y alteración en la producción de prostaglandinas.
- Aumento en la síntesis de fibrinógeno.

2.5.- Hipertensión arterial: Ha sido reconocida como uno de los factores aterogénicos fundamentales. El efecto mecánico y la distensión pulsátil de la arteria es fundamentalmente lo que provoca proliferación de la íntima y aumento de la capa media arterial aunque también puede incrementar la permeabilidad para el paso de colesterol. Tiene un efecto importante aditivo cuando se asocia a la hipercolesterolemia.

2.6.- Estrés: El estrés ambiental al que se encuentra sometido el habitante de las grandes ciudades industrializadas, se ha constituido en un factor de riesgo aterogénico. De esta manera, el estado de tensión emocional estimula el sistema adrenérgico, lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como la producción de ácidos grasos libres que terminan por depositarse en la íntima arterial engrosando la placa de ateroma.

2.7.- Personalidad: Desde hace tiempo se le ha dado importancia a la personalidad del sujeto como factor de riesgo para padecer enfermedad isquémica

miocárdica, asociada a una base aterosclerótica. De esta manera, se han identificado sujetos con personalidad tipo A caracterizados por ser agresivos, competitivos, ambiciosos, perfeccionistas y obsesivos en el trabajo. Se ha demostrado que estos sujetos secretan mayor cantidad de catecolaminas. El sujeto de personalidad tipo A se encuentra primordialmente en ejecutivos, banqueros y dirigentes de organizaciones multitudinarias.^{12,8}

2.8.- Otros factores de riesgo: Aceleran la progresión de la aterosclerosis la diabetes, la dieta rica en grasa saturada, la obesidad, el sedentarismo. En este sentido ha sido reiteradamente demostrado el efecto favorable del ejercicio sobre el metabolismo lipídico, produciendo un aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución de los triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad. Los anticonceptivos orales modifican la distribución de lipoproteína y fundamentalmente incrementan la agregación plaquetaria, por lo que son un factor de riesgo en mujeres que los toman (mayores de 40 años).

Otro nuevo factor involucrado en el desarrollo de aterosclerosis:

Es la **proteína C reactiva**, una sustancia que se encuentra en la sangre y en condiciones normales aumenta en presencia de inflamación. Teniendo en cuenta que la inflamación juega un papel muy importante en el inicio de la aterosclerosis, varios estudios han mostrado que las cifras elevadas de proteína C reactiva aumentan el riesgo de infarto del miocardio.

En los últimos años los investigadores han mostrado que es posible que la **infección** de las arterias por una bacteria llamada *Chlamydia pneumoniae* juega un papel muy importante en el desarrollo de aterosclerosis. Incluso, en la actualidad varios estudios evalúan el efecto de la administración de antibióticos en la prevención y tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, debido a que son trabajos experimentales aún no se recomienda su empleo.¹³

3. - ATEROESCLEROSIS

3.1. - DEFINICIÓN:

La palabra aterosclerosis proviene de los vocablos griegos *athero* (pasta) y *skleros* (duro). Y se define como una enfermedad de las arterias, en la cual se deposita material graso en las paredes de estos vasos sanguíneos (ateromas) produciendo un estrechamiento y eventual obstaculización del paso del flujo sanguíneo. ¹³

Nombres alternativos:

Arteriosclerosis; endurecimiento de las arterias. (esclerosis).¹⁴

3.2. - CLASIFICACION DE LA ARTERIOESCLEROSIS:

1883, Lobstein denomina Arteriosclerosis, al endurecimiento y pérdida elasticidad de las arterias. Posteriormente Arteriosclerosis es clasificada de la siguiente manera:

Arteriosclerosis : (LOBSTEIN) Proceso involutivo generalizado relacionado directamente con la edad, en el que se pierden las fibras elásticas y se engruesan e induran las capas de la íntima y de la media, lo que produce una elongación de los vasos con la consecuente tortuosidad. Los vasos afectados se vuelven incapaces de resistir el estrés de la presión arterial pulsátil. Es una enfermedad difusa en la cual las alteraciones de la pared de las arterias la hacen vulnerable a la rotura (hemorragia) o a la dilatación (aneurisma).

Aterosclerosis : (MARCHAND) : Es una enfermedad localizada de la aorta y de las arterias grandes y mediana que se caracterizan por lesiones circunscritas de la pared. Estas consisten en placas de color amarillo grisáceo, depositadas en

la íntima y compuestas por lípidos, células musculares lisas, tejido conjuntivo amorfo y detritos celulares. Todo ello cubierto por una gruesa pared de colágeno tapizada, a su vez, por células endoteliales.

Arteriosclerosis periférica calcificada : (ESCLEROSIS DE MONCKEBERG) :

Se caracteriza por la fibrosis y calcificación primaria (de la capa media) de las grandes arterias de los miembros, no reduce la luz y no causa isquemia, pero puede facilitar el desarrollo de aneurismas.

Arterioesclerosis : Se caracteriza por la hiperplasia y fibrosis de la túnica media con hiperplasia de la elástica, proliferación endotelial y reducción de la luz de los vasos. Es propia de las pequeñas arterias y arteriolas viscerales y su patogenia se vincula a la hipertensión arterial, diabetes, afecciones infecciosas, alérgicas o autoinmunes.

Necrosis de la túnica media: (ERDHEIM) Consiste en la degeneración quística de la túnica media con formación de aneurismas disecantes.

Aterosclerosis : (DIGIROLAMO) : La definición más fisiopatológica. " Alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio."

De acuerdo con esta clasificación, la Aterosclerosis es parte de la Arteriosclerosis, por producir endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias, pero tiene como características propias, la formación focal de ateromas (depósito de lípidos) en la íntima arterial, ya sea de grande, mediano o pequeño calibre produciendo con el tiempo, la denominada placa aterosclerótica que obstruye parcial o totalmente, la luz arterial, llevando a la isquemia miocárdica.^{7,11}

3.2.1. - TEORIAS FISIOPATOLOGICAS DE LA ATEROESCLEROSIS

Las primeras teorías fueron establecidas por anatomopatólogos hace más de un siglo, propuestas por Von Rokitansky en 1852 y por Rudolph Virchow en 1862. Estas dos primeras Hipótesis se constituyeron por muchos años, en las postulaciones más importantes sobre la fisiopatología del padecimiento y fueron tituladas como la " hipótesis trombótica o de la Incrustación " y " la teoría lipídica o de la Insudación", respectivamente. Los mecanismos citados por estos investigadores difieren el uno del otro sin embargo, señalan con sorprendente precisión, fenómenos causantes de la enfermedad, que años después fueron comprobados por medio de la investigación científica y la epidemiología. Sin embargo ese grupo de investigadores explicaron el misterio de la Aterosclerosis.

3.2.2. - TEORIA DE LA INCRUSTACIÓN O TROMBOGÉNICA:

Llamada también teoría trombogénica, fue desarrollada por Rokitansky y cols. Este investigador sugirió que las placas ateromatosas se originaban a partir de los depósitos de fibrina en la íntima arterial. Se basaba en la presencia de fibrina en la placa aterosclerosa, por lo que propuso que la fibrosis inicial de la íntima era el resultado de la organización de un trombo blanco o plaquetario, el cual una vez incorporado a la pared vascular, provocaría espesamiento con transformación patológica consecutiva de la íntima. Estos trombos se depositarían en zonas previamente lesionadas del endotelio vascular, provocadas por diversas causas. Años después la teoría es revisada por Duguid y cols, quien amplió los postulados e incluyó la participación de microtrombos y depósitos grasos como una secuela de la desintegración de los glóbulos rojos. Mustard y Murphy demostraron que los microtrombos plaquetarios pueden formarse sobre un endotelio normal. Estos últimos investigadores, aceptaron postulados de la teoría lipídica o de la Insudación, sugiriendo de la hiperlipidemia podría provocar cambios en la íntima arterial, similares a los de una lesión, destacando que la localización de

microtrombos plaquetarios, es frecuente en donde se desarrollan cambios en el patrón de flujo, como sucede en las bifurcaciones o en los ostiums arteriales.

La teoría de la Incrustación no ha sido plenamente aceptada por los investigadores porque los estudios anatomopatológicos sobre la historia natural de las placas aterosclerosas en humanos, no ha logrado encontrar un número suficiente de microtrombos en los sitios esperados y en el momento indicado, para que inicie la lesión primaria y la progresión del proceso ateroscleroso. Estudios experimentales además, han mostrado que incluso lesiones endoteliales extensas producidas por un catéter provisto de balón y otras manipulaciones experimentales que destruyen la íntima, no desarrollan la formación de un trombo mural progresivo ni la formación de la placa aterosclerótica.

3.2.3. - TEORIA DE LA INSUDACION O INFILTRACION LIPIDICA:

También denominada teoría lipídica, fue propuesta por Virchow. La misma señala que cualquier lesión mecánica o inflamatoria del endotelio vascular puede favorecer la insudación de lípidos plasmáticos en la íntima arterial.

La teoría de la Insudación enfatiza la relación entre la elevación crónica del colesterol sérico y la producción de lesiones ateroscleróticas clásicas y progresivas. Virchow señaló que el ateroma es una enfermedad intrínseca de la pared arterial, generada como una respuesta tisular a agentes nocivos provenientes de la sangre, capaces de desarrollar una respuesta inflamatoria (endarteritis deformans).

Con el paso de los años se le añadió a la teoría, el mecanismo de insudación de lípidos, en lo que se señala que el aumento de ellos en el torrente circulatorio, es capaz de inhibir las capas arteriales y desarrollar la enfermedad. La teoría de la Insudación se fortaleció con diferentes estudios experimentales en animales, que

mostraron que al someterse los mismos a dietas aterogénicas (colesterol y grasas saturadas), aumentaba en forma notoria, la acumulación de lípidos en las capas arteriales .

Estos experimentos han tenido igual resultado en humanos, en donde se ha comprobado la relación constante que existe entre la elevación crónica del colesterol sérico y la producción de lesiones ateroscleróticas clásicas y progresivas. La hipercolesterolemia puede ser de origen endógeno, como resultado de factores genéticos o enfermedades metabólicas, o puede ser de origen exógeno producido por el efecto prolongado de una dieta rica en grasa y colesterol. Igualmente, ha sido comprobada la relación inversa, es decir que si el nivel del colesterol sérico se mantiene en límites bajos en humanos y en la gran mayoría de especies de mamíferos, la presencia de aterosclerosis es rara. Los datos que apoyan estas relaciones se han obtenido de muchos tipos de estudios, epidemiológicos, regionales y anatomopatológicos, de las placas ateroscleróticas y posteriormente, fueron apoyados por experimentos clínico patológicos e investigaciones de biología celular y patología molecular.

En la década de 1950 a 1960, Tracy y cols comprobaron que las lesiones ateroscleróticas estaban formadas fundamentalmente por lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las lipoproteínas LDL tienen una afinidad especial por los glucosaminoglucanos del subendotelio, que son ricos en condroitinsulfato de carga electronegativa, lo cuales ejercen una atracción electrostática con zonas específicas de la apoproteína B-100 de las LDL, ricas en arginina y de carga electropositiva. Como veremos más adelante, esta atracción electrostática es una de las causas de retención de las LDL en el subendotelio, paso importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Todo lo contrario sucede con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), cuya presencia en la placa ateromatosa es nula, lo que se ha demostrado por medios inmunoquímicos y fisicoquímicos. De hecho, en la actualidad sabemos que la cardiopatía isquémica aterosclerosa coronaria, está en

relación inversa con la concentración del colesterol HDL, de manera que entre más alta la concentración de esta lipoproteínas, menor riesgo de desarrollo de aterosclerosis existe.

3.2.4. - TEORIA HEMODINÁMICA:

Fenómenos hemodinámicos: Derivan de la presión que soportan las arterias en condiciones normales o patológicas (hipertensión arterial) y que pueden favorecer el desarrollo de las lesiones. Factores como la presión lateral, succión, la turbulencia, la onda pulsátil, la onda de reflexión y las propiedades reológicas de la sangre(que a su vez, dependen de deformación y agregación eritrocitaria, grado de polimerización del fibrinógeno, la adhesividad plaquetaria), interfieren en la difusión del oxígeno hacia la íntima, y la consiguiente hipoxia generada aumentaría el ingreso por mayor permeabilidad endotelial de lípidos y proteínas plasmáticas en la capa de tejido conjuntivo, de las que difícilmente serían extraídos, a causa de los cambios metabólicos que se producen.

Existen argumentos que sustentan cada una de estas teorías pero ninguno de ellos es definitivo. Para la definición de aterosclerosis se emplean términos descriptivos de su morfología como: lesión arterial difusa, caracterizada por placas de la íntima engrosada en los cuáles se produce acumulación de productos grasos y fragmentos de colágeno en amplia y distinta proporción, a lo que se añade el fenómeno de la trombosis. ^{7,11,15}

Se determina que las alteraciones se desarrollan principalmente en la íntima, pero participa también la túnica media vecina. La placa aterosclerótica típica consiste en una masa central gredosa con abundantes sustancias grasas (El principal lípido o grasa es el colesterol en su forma de oleato de colesterol), acumulo de células musculares y tejido fibroso localizadas en la capa íntima

(macrófagos).. esto es, en el ateroma, y, a manera de cápsula, en tejido colágeno denso, esto es, la esclerosis.

El ateroma corresponde en verdad a un foco de necrosis con abundantes lípidos. El tejido colágeno que lo circunda, forma la placa de cubierta junto al lumen, placa cuya ruptura desempeña un papel fundamental en las complicaciones. A veces predomina la esclerosis, otras veces, el ateroma. El ateroma tiende a sufrir una calcificación distrófica. La túnica media junto a la placa, sufre atrofia. ¹⁶



A : Ateroma
C : Placa de cubierta
M : Túnica Media
(Imagen sacada de: 16)

Figura 1-35
Fotomicrografía de A. ateroma, C. placa de cubierta, M. túnica media

3.3. - TIPO DE LESIONES:

Clásicamente se consideran como manifestaciones de la aterosclerosis cuatro tipos de lesiones:

3.3.1 .- Estrías y manchas lipoideas

Son lesiones lineales o maculares, amarillentas, apenas solevantadas en la íntima, como se aprecian especialmente en la aorta. En la aorta ascendente las estrías tienden a disponerse en dirección perpendicular al eje del vaso; en la porción torácica, en cambio, en forma paralela, y en la porción lumbar, irregularmente. En el segmento torácico suelen disponerse simétricamente a los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lados de la línea media dorsal, junto a los orificios de salida de las arterias intercostales. Microscópicamente se trata de depósitos de lípidos en la íntima, sea en el citoplasma de histiocitos, sea en el intersticio. Las estrías y manchas lipoideas se han considerado como las lesiones ateroscleróticas iniciales. Sin embargo, hay fundamentalmente dos argumentos en contra de que ellas sean parte de la aterosclerosis: 1º) la aorta ascendente con frecuencia muestra estrías y manchas lipoideas, en cambio, no es un sitio típico de las placas ateroscleróticas; 2º) las estrías y manchas lipoideas ocurren también en niños y jóvenes de poblaciones en que la aterosclerosis es poco frecuente.

3.3.2 .- Placas gelatinosas

Estas son formaciones lentiformes, blandas, vítreas, de hasta 1 centímetro de diámetro, constituidas microscópicamente sobre todo por edema, en el que se encuentran dispersas sustancias grasas y fibras musculares lisas. Ocurren en la aorta en sitios típicos de las placas ateroscleróticas y representan, probablemente, las lesiones iniciales.

3.3.3 .- Placas Predominantemente escleróticas

Son lesiones solevantadas, de contornos circulares u ovalados, firmes, blanquecino grisáceas, que se conocen también como las placas perladas. Ocurren preferentemente en las porciones torácica y lumbar de la aorta. Corresponden a lesiones ateroscleróticas típicas con predominio del componente esclerótico.

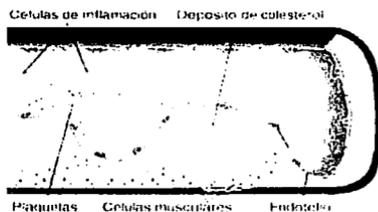
3.3.4 .- Placas predominantemente ateromatosas

Estas son, en su distribución y forma, similares a las lesiones perladas, pero son amarillentas, algo blandas y con frecuencia, de mayor tamaño.

Microscópicamente consisten en su mayor parte en ateroma, con abundantes cristales de colesterol.

Dada la complejidad del proceso de aterosclerosis, aún no se conoce cómo comienza y cuál es su causa. No obstante, existe acuerdo en cuanto a los eventos y factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.^{7,9,16}

Aunque es claro que la aterosclerosis involucra el depósito de colesterol en la pared de las arterias, durante los últimos años los científicos han demostrado que implica más que eso. De esta forma, ahora se conoce que la inflamación juega un papel importante en el origen y mantenimiento de la enfermedad, pues uno de los eventos más tempranos en su desarrollo es la adhesión de células de la inflamación en la pared de la arteria, que internalizan las partículas de colesterol "malo" o LDL. Además, existe una alteración en el funcionamiento de las células que recubren la superficie de los vasos sanguíneos (endotelio) y acumulo de plaquetas, así como de células del músculo que recubren los vasos sanguíneos.



(Imagen sacada de: 13)

Uno de los eventos más tempranos en el desarrollo de aterosclerosis es la presencia de inflamación, que junto con el depósito de colesterol en la pared contribuye al mantenimiento de la enfermedad.¹³

3.4. - SÍNTOMAS

Por lo general, la aterosclerosis no produce síntomas hasta que no estrecha gravemente la arteria o causa una obstrucción súbita. Los síntomas dependen del lugar donde se desarrolla la aterosclerosis: el corazón, el cerebro, las piernas o casi en cualquier parte del organismo.

Dado que la aterosclerosis disminuye de manera importante la luz de una arteria, las zonas del organismo que ésta alimenta pueden no recibir suficiente sangre y, en consecuencia, el oxígeno necesario.

El primer síntoma del estrechamiento de una arteria puede ser un dolor o un calambre en los momentos en que el flujo de sangre es insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno provocando una isquemia transitoria (**angina de pecho**) o en casos severos la oclusión total del vaso, principalmente las coronarias (**infarto al miocardio**). Por ejemplo, durante el ejercicio, una persona puede sentir dolor de pecho (angina), debido a la falta de oxígeno en el corazón; o mientras camina, pueden aparecer calambres en las piernas (claudicación intermitente), debido a la falta de oxígeno en las extremidades. Estos síntomas se desarrollan gradualmente a medida que el ateroma ocluye la arteria. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción súbita, los síntomas aparecen inmediatamente (por ejemplo, cuando un coágulo sanguíneo se enclava en una arteria).¹⁵

3.5. - PREVENCIÓN

Para prevenir la aterosclerosis, se deben eliminar los factores de riesgo controlables, como los valores elevados de colesterol en la sangre, la presión arterial alta, el consumo de tabaco, la obesidad y la falta de ejercicio. Así, dependiendo de los factores de riesgo específicos de cada persona, la prevención consistirá en disminuir los valores del colesterol, disminuir la presión arterial, dejar

de fumar, perder peso y hacer ejercicio. Afortunadamente, tomar medidas para llevar a cabo algunos de estos objetivos ayuda a llevar a cabo los otros. Por ejemplo, hacer ejercicio ayuda a perder peso, lo cual a su vez ayuda a disminuir los valores del colesterol y de la presión arterial. Del mismo modo que dejar de fumar ayuda a bajar los valores del colesterol y de la presión arterial.

En definitiva, el mejor tratamiento para la aterosclerosis es la prevención. Cuando la aterosclerosis se vuelve lo suficientemente grave como para causar complicaciones, se deben tratar las complicaciones mismas (angina de pecho, infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, ictus u obstrucción de las arterias periféricas).¹⁷

Una vez que se ha revisado la anatomohistología de la pared arterial, donde la lesión más frecuente en ella es la aterosclerosis, su complicación dependerá de varios factores, hasta llegar a la formación de un trombo. Que a continuación será explicado:

4.- TROMBOSIS

4.1. - DEFINICIÓN

Es la formación de una masa sólida de los elementos que constituyen la sangre (plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos atrapados) dentro del corazón o del sistema vascular en un organismo vivo. La trombosis y la coagulación sanguínea implican la cascada de la coagulación aunque ambas son distintas.

En ambos casos el mecanismo de la coagulación se desencadena por liberación de tromboplastina (tromboplastinógeno) principalmente de las plaquetas a medida que se destruyen al adherirse a los tejidos y paredes del tubo. Después de la muerte se producen coágulos dentro de los vasos por liberación de

tromboplastina de las células endoteliales a medida que se desprenden de los vasos y lisan

La coagulación se produce en tejidos cuando la sangre escapa de un vaso lesionado (formación de un hematoma. También se lleva a cabo en los vasos después de la muerte (coagulación de la sangre post-mortem) e in Vitro (en un tubo de ensaye fuera del cuerpo).

El trombo está generalmente fijo al endotelio, y está constituido por placas de plaquetas agregadas y fibrina, mientras que el coágulo sanguíneo contiene fibrina agregada al azar con plaquetas y eritrocitos atrapados.

La trombosis es un mecanismo hemostático normal que actúa para interrumpir la hemorragia cuando se lesiona un vaso. Bajo condiciones normales hay un equilibrio delicado y dinámico entre la formación del trombo y su disolución. (fibrinólisis).

Cuando existe una rotura de un vaso la sangre transporta un conjunto de células y proteínas que interaccionan con la pared lesionada, estos elementos se activan y provocan la conversión de la sangre, desde su estado líquido a una sustancia sólida (el coágulo) que se deposita dentro y alrededor de la pared actuando como tapón (Hemostasia).

Si en lugar de existir una rotura del vaso, se produce una fisura, una grieta o una alteración rugosa en la parte interna de su pared, se desencadenarán y activarán los mismos mecanismos y se producirá la misma masa sólida, pero en esta ocasión en el interior del vaso (Trombosis).

En este proceso distinguimos una fase celular, de acción rápida, que actúa de forma preponderante en los vasos de alta velocidad (arterias), mientras que existe

una fase plasmática, que se produce lentamente y que requiere de bajas velocidades para dar tiempo a su total establecimiento.

Los mecanismos celulares y los plasmáticos se sobrepone y se potencian mutuamente, a su vez los productos que van formándose activan a los elementos que circulan inertes realizándose una amplificación exponencial de estos procesos. Al ponerse en marcha este proceso en una parte de nuestro organismo, si no existiesen otros mecanismos que los neutralizasen o regularan, podría llegar a producirse la total oclusión del sistema circulatorio.

Es por ello que existen a su vez, mecanismos antagónicos, celulares y plasmáticos, que se activan por los productos de la activación de la hemostasia y que limitan el proceso al lugar donde este se ha iniciado.^{1,22,27}

En la regulación de los mecanismos de la hemostasia-trombosis existen varios grupos de sustancias según sean procoagulantes o anticoagulantes:

1. **Substancias que son procoagulantes:** tenemos la trombina, factor VIII activado, complejo factor VII-Factor tisular, etc.
2. **Substancias que son anticoagulantes:** la plasmina, la antitrombina III, la proteína C activada, la trombomodulina, el inhibidor del factor tisular, el activador del plasminógeno, etc...
3. **Substancias que inhiben a los anticoagulantes, luego son procoagulantes:** la antiplasmina, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), etc.

Siempre que nos referimos a los mecanismos de la hemostasia, hacemos hincapié en que existen formas inactivas (células o proteínas plasmáticas) que se activarán y sus productos interaccionarán a fin de producir fibrina.

Hasta hace unos años se pensaba, que en un momento dado, de forma puntual se iniciaba la hemostasia, y las moléculas inactivas se convertían progresivamente en formas activas .²⁸

4.2. - MORFOLOGÍA DE LOS TROMBOS

Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular, dentro de las cavidades cardíacas, en la cúspide de las válvulas, o en las arterias, venas o capilares, varían de forma y tamaño, según el punto donde se forman y las circunstancias que conducen a su desarrollo.

Los trombos arteriales o cardíacos suelen iniciarse en un punto del endotelio lesionado (ejem. Placa aterosclerótica) o sometido a turbulencias (bifurcaciones de los vasos).

Los trombos venosos aparecen típicamente en las zonas con estasis sanguínea. Algo característico de todas las trombosis es que están fijas al vaso o a la pared cardíaca por una zona, que es la más sólida y consistente.

Los trombos arteriales tienden a crecer retrógradamente a partir del sitio de fijación, mientras que los trombos venosos se extienden siguiendo la dirección de la corriente sanguínea (hacia el corazón). La cola del trombo que crece no siempre está bien sujeta y, especialmente en las venas, tiende a fragmentarse y a causar embolias.

Los trombos arteriales que se forman en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta suelen estar adheridos a la estructura subyacente y se denominan trombos murales.

Las contracciones miocárdicas anormales (arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto al miocardio) producen trombos murales intracardiacos, mientras que una placa aterosclerótica ulcerada y una dilatación aneurismática son lesiones que anuncian la formación de un trombo en la aorta.

Los trombos arteriales suelen ser oclusivos. Las localizaciones más frecuentes, en orden descendente son: arterias coronarias, cerebrales y femorales. El trombo suele formarse sobre una placa aterosclerótica, aunque pueden influir otras formas de lesión vascular (vasculitis, traumatismos), suelen estar firmemente adheridos a la pared arterial lesionada y son de color blanco grisáceo, formados por una red enmarañada de plaquetas, fibrina eritrocitos y leucocitos en degeneración.^{8,3}

4.3 .- FACTORES EN LA FORMACIÓN DE TROMBOS:

La formación de un trombo viene condicionada por la **tríada de Virchow**:

Pared vascular: Las lesiones endoteliales, que estimulan tanto la adherencia de plaquetas como la activación de la cascada de la coagulación, son con frecuencia el factor dominante iniciador cuando se produce trombosis en las venas y en la microcirculación los daños endoteliales son menos notables. También puede ser causada por estrés hemodinámico, productos derivados del tabaco y aumentos de colesterol .

- Flujo sanguíneo: condiciona el tamaño, localización y estructura del trombo, como la disminución de su velocidad y la turbulencia.
-
- Constituyentes sanguíneos: Las anomalías del sistema hemostático intervienen en la trombosis. Así como las alteraciones en la propia sangre (aumento en la viscosidad de la sangre, incremento en las concentraciones

de fibrinógeno y número de plaquetas) son los factores más importantes en la trombosis venosas.²⁹

4.4. - CAUSAS EN LA FORMACIÓN DE UN TROMBO :

Ateroesclerosis, trauma de vasos sanguíneos (accidente o procedimiento medico), infarto miocardio, enfermedad valvular cardiaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones, enfermedades autoinmunes, desordenes sanguíneos, canceres, historia de venas varicosas, embarazo, hipertensión arterial, fibrilación auricular.³

4.4 .- FACTORES DE RIESGO:

4.5.1. - Primarios

1. Congénitos:

- Déficit de proteína C. Proteína que evita la coagulación
- Resistencia a proteína C activada. Aunque liberada en las cantidades necesarias su función se encuentra alterada
- Alteraciones de la fase de contacto, etc.

2. Adquiridos:

Anticuerpos antifosfolípido: proteínas de defensa que actúan contra un tipo de lípidos (grasas) denominados fosfolípidos del propio organismo y que son uno de los principales compuestos de las membranas celulares

4.5.2. - Secundarios:

1. Anomalías de la coagulación y la fibrinólisis
2. Anomalías plaquetarias
3. Anomalías vasculares y reológicas.²⁹

4.6. - TIPOS DE TROMBOS:

Microscópicamente encontramos:

- **Trombo rojo o de coagulación:** Constituido por plaquetas, fibrina y eritrocitos atrapados en la malla de fibrina, se producen de modo típico en el sistema venoso, en donde el flujo sanguíneo lento favorece el atrapamiento de los eritrocitos. , se encuentran mezclados desordenadamente.
- **Trombo blanco o de aposición:** Es de aspecto coraliforme dado por finas crestas transversales (capas plaquetarias que alternan con capas de leucocitos) que alternan con zonas deprimidas. Las zonas deprimidas, más anchas que las salientes, están formadas por una red fibrina que contiene eritrocitos.
- **Trombo Pálido :** Se encuentra en la circulación arterial de movimiento rápido están constituidos principalmente por fibrina y plaquetas, con pocos eritrocitos atrapados.
- **Trombo parasitario:** agregado de cuerpos y esporas de parásitos del paludismo que se forman en los vasos cerebrales en el paludismo cerebral
- **Trombo pigmentario:** acumulación de pigmento libre en los vasos del cerebro
- **Trombo de Lænnec:** un trombo globular en el corazón que se forma en casos de degeneración adiposa.

Además, se distinguen los microtrombos, que se producen en la microcirculación, especialmente en venúclas y capilares. En todos los trombos el componente principal es la fibrina, pero desde el punto de vista de la patógena, las plaquetas desempeñan el papel primordial.^{9, 30,31}



Estructura microscópica del trombo por aposición: Bandas de trombocitos: punteado fino Bandas de leucocitos: puntos negros y Fibrina con eritrocitos: zonas rayadas.

Imagen sacada de: (30)

De acuerdo a su forma:

- **Trombos ocluyentes:** cierran totalmente el vaso
Trombos murales: sólo obstruyen en parte el vaso, sólo dan sintomatología a partir de una obstrucción mayor del 50% del diámetro original (sobre todo esto es importante en las arterias coronarias, que pueden provocar angors de esfuerzo).
- **Trombo anular:** trombo adherido a las paredes de un vaso con un orificio en el medio.^{9,30,31}

De acuerdo a su proceso de formación se encuentran varios tipos:

- **Trombos por precipitación:** en las arterias y en el corazón principalmente. Por precipitación de plaquetas y sangre que producen láminas de color grisáceo y rojizo que se van alternando formando las líneas de zhan. Suelen ser trombos murales.
Trombos hialinos: en las venulas y capilares, se producen en situaciones de shock principalmente, son una mezcla de fibrina y plaquetas.
Trombos por coagulación: en territorio venoso, de naturaleza ocluyente, tiene pocas plaquetas y mucha fibrina.^{9,30,31}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.7 .- TROMBOSIS MAS FRECUENTES:

1. - Trombosis venosas: 60-80%

Debido a la relativa lentitud de la circulación sanguínea, las venas son el lugar más corriente de la trombosis

- VENAS PROFUNDAS
- VENAS SUPERFICIALES

2. - Trombosis arteriales:

Arteriosclerosis en vasos de demasiado calibre (debido a la rapidez de la corriente sanguínea, la trombosis es poco corriente a no ser que haya una lesión de la pared arterial)

- Coronarias
- Cerebro

3. - Trombosis Cardíaca:

- Mural
- Vegetación
- Alt. Flujo por infarto
endocarditis

4.8 .- TIPOS DE COAGULO:

Hay dos tipos post mortem o cadavéricos:

- **El cruórico** (de crúor, sangre) : Es rojo y se produce cuando la masa coagulada incluye todos los elementos hemáticos más o menos en la proporción en que están en la sangre.
- **El lardáceo** (de lardum, tocino). Es amarillento y está formado preferentemente por fibrina, se produce después de haber sedimentado los elementos figurados de la sangre. ³³

4.9. - DIFERENCIAS ENTRE COÁGULO Y TROMBO:

CÓAGULO

Son brillantes

Elásticos

No se adhieren firmemente a la pared vascular

No ocluyen la luz del vaso

Superficie lisa

TROMBO

Son opacos

Rugosos y Secos

Se adhieren firmemente a la pared del vaso.

Pueden o no ocluir la pared del vaso tanto de venas

como arterias de pequeño y mediano calibre

Se pueden fragmentar

4.10. - EVOLUCIÓN DE UN TROMBO

Si un paciente sobrevive a las consecuencias inmediatas de una obstrucción vascular trombótica, los trombos experimentan, en días o semanas siguientes uno o varios fenómenos:

- **Fibrinolisis:** La lisis del trombo, acompañada por el restablecimiento de la luz, es el resultado final ideal. La fibrina que constituye al trombo es disuelta por la plasmina la cual es activada por el factor de Hageman (factor XIII), siempre que se activa la vía de la coagulación intrínseca (o sea el sistema fibrinolítico es activado al mismo momento que la secuencia de la coagulación: este mecanismo de lisis del coágulo es una función de control interno que previene de manera normal la trombosis excesiva). La fibrinólisis es eficaz para la prevención de formación excesiva de fibrina y para disolver trombos pequeños. La fibrinólisis es menos eficaz en la disolución de trombos grandes que se producen en arterias, venas y en el propio corazón. Los fármacos del tipo de la estreptocinasa y del activador tisular del plasminógeno que activan al sistema fibrinolítico, son eficaces cuando se usan inmediatamente después de la trombosis, causando lisis del trombo y restableciendo la perfusión.
- **Propagación:** El trombo puede aumentar su contenido en plaquetas y fibrina (propagarse) para, finalmente, causar la obstrucción del vaso.
- **Embolia:** Se produce cuando el trombo se desprende y se desplaza a otros puntos de la circulación. (Trombo embolia)
- **Organización y recanalización.** Los trombos pueden causar inflamación y fibrosis (organización) y al final pueden recanalizarse, es decir, permitir que se reanude el flujo sanguíneo, o bien pueden incorporarse a la pared vascular, engrosándola.

Los trombos antiguos se vuelven más resistentes, debido a la intensa polimerización de fibrina, lo que hace imposible su lisis. 8

4.11. - FISIOPATOLOGÍA:

Explica la activación de la trombogénesis al nivel de la superficie de una célula endotelial dañada. La consecuencia de esta agresión es la activación patológica de la capacidad procoagulante de la célula endotelial que reside en sus cualidades para:

- Activar el factor XII de la coagulación
- Generar tromboplastina tisular, llamada Factor tisular Activador de las plaquetas (FAP) Factor de von Willebrand (FvW) y Factor V de la coagulación.

LAS PLAQUETAS

DINAMICA

Son producto de la fragmentación de los megacariocitos de la medula ósea. Tienen una vida media de 8-12 días y son destruidos por el Sistema Retículo Endotelial (SER), principalmente en el bazo.

MORFOLOGÍA

- Al microscopio óptico, aparecen como estructuras que miden de 2-3 μ m y carecen de núcleo.
- Al microscopio electrónico, se distinguen:

La membrana plasmática: constituida por tres capas, es la responsable de la adhesión y agregación plaquetaria. Al activarse el proceso de la trombogénesis adopta una morfología estrellada o pseudopódica (con prolongaciones o invaginaciones). De entre ellos destacan:

- Receptores específicos para proteínas plasmáticas
- Receptores específicos de los factores V, IX, XII y XIII de la coagulación.
- Al receptor Ia: específico para el colágeno.

- Al receptor Ib: específico del FvW
- A los receptores IIb y IIIa: receptan al fibrinógeno, la fibrinectina y a los fibroblastos.

El citoplasma: donde identificamos:

- **Gránulos:** en función de su densidad se diferencian hasta 20 formas granulares intracitoplasmáticas. Se desconoce si se trata de un elemento en distintos estadios evolutivos o si se tratan de estructuras morfológicamente diferenciadas. De entre ellos se destacan:

- Gránulos alfa: F4 plaquetario, B tromboglobulina, factor mitógeno del músculo liso también denominado factor de crecimiento plaquetario (PDGF).
- Gránulos Densos: ADP-ATP, Ca, serotonina.

Sistema Tubular Denso: prostaglandinas. Responsable del flujo de Ca.

- Gránulos de glucógeno.
- **Organelos:**
 - Mitocondrias
 - Lisosomas : contienen hidrolasas ácidas.
- **Citoesqueleto:** constituido por microtúbulos y una proteína contráctil, la trombastenina formada por actina y miosina. Son las responsables de la propiedad por la cual la plaqueta es capaz de cambiar su morfología.
 - Los factores plaquetarios: los proporcionan las plaquetas. Cada uno de ellos juega un rol específico en el proceso de la coagulación o en el de la fibrinólisis. Se han identificado 7 factores plaquetarios:

- F1: semejante al factor V de la coagulación
- F2: cataliza la coagulación del fibrinógeno.
- F3: fosfolípido específico para la formación de la tromboplastina de la vía intrínseca.
- F4: factor anti-heparina .
- F5 : fibrinogeno
- F6 : antiplasmina.
- F7 : similar al factor VII de la coagulación.

4.12. - FORMACIÓN DEL TROMBO SOBRE EL ENDOTELIO LESIONADO:

El trombo se desarrolla en tres etapas:

- 1º) Adhesión plaquetaria (interacción plaqueta-pared vascular)
- 2º) Agregación plaquetaria (interacción plaqueta-plaqueta)
- 3º) Activación de los mecanismos de coagulación

Normalmente la plaqueta circula sin unirse a ningún elemento, pero en áreas con lesión endotelial, se generan turbulencias del flujo sanguíneo por las que tienden a la adhesión y agregación. Esto se ve facilitado por la presencia de proteínas promotoras del contacto o proteínas adhesivas localizadas en el plasma y en la misma pared vascular. De entre ellas se encuentran:

- La trombospondina
- El FvW
- La fibronectina
- El fibrinógeno

Adhesión plaquetaria: Interacción plaqueta –pared vascular

Es el proceso por el cual las plaquetas se unen a la superficie lesionada o alterada, debido a su gran afinidad por el colágeno y las miofibrillas del subendotelio intimal.

Una vez establecido el contacto entre la superficie plaquetaria y la vascular, la membrana de las plaquetas sufre modificaciones que inducen a su firme adhesión. En la adhesión se distinguen 2 modalidades:

- **Adhesión inespecífica:** La estenosis del vaso crea turbulencias del flujo sanguíneo en áreas determinadas que se determinan vórtices de captura en los que las plaquetas, desplazadas periféricamente por los eritrocitos, incrementan su contacto con la superficie alterada. Se ha demostrado, que la turbulencia a nivel de las bifurcaciones arteriales puede provocar lesión endotelial.

La plaqueta, al liberar el factor de crecimiento de sus gránulos alfa, estimula la proliferación del músculo liso en un intento por contribuir al proceso de reparación vascular.

- **Adhesión específica:** La exposición de las fibras de colágeno y del FvW en el área lesionada, facilita la adhesión plaquetaria específica a esa superficie. La plaqueta libera calcio desde su membrana hasta el citoplasma con lo que activa su citoesqueleto y, como consecuencia de ello adopta una morfología pseudopódica que se traduce en el incremento del grado de firmeza en la adhesión.

Agregación plaquetaria: interacción plaqueta-plaqueta.

Las plaquetas se adhieren entre sí y forman un conglomerado plaquetario. Este proceso depende inicialmente de un aumento del calcio intracitoplasmático,

lo cual es secundario a la activación de tres mecanismos (los dos primeros fisiológicos y el tercero patológico).

1. - Liberación del contenido de los gránulos intracitoplasmáticos especialmente del adenosindifosfato (ADP) contenido en los gránulos densos.
2. - Síntesis y liberación del Tromboxano A-2 (TXA₂).
3. - Otros estímulos plaquetarios exógenos.

Una vez que la plaqueta liberó calcio de su membrana hacia el citoplasma y se produjo su contracción por la que se adhiere específicamente al endotelio lesionado, libera el contenido de sus gránulos al espacio extracelular: la liberación de ADP contenido en los gránulos densos actúa sobre receptores de membrana específicos de las plaquetas vecinas, induciendo un desplazamiento intracitoplasmático del calcio, perpetuándose el proceso y promoviendo la agregación célula.

La cantidad de plaquetas agregadas depende del número de receptores de superficies expuestos para el fibrinógeno-receptor se comporta como puentes que las conectan entre sí.

El calcio liberado por la plaqueta, también activa la fosfolipasa de su membrana lo cual induce la síntesis de ácido araquidónico. Igualmente es el calcio el que modula la conversión de éste ácido en TXA₂ (en estas reacciones la ciclooxigenasa y la tromboxano sintetasa juegan un rol esencial).

La liberación del TXA₂, activa la membrana de las plaquetas vecinas las cuales liberan más calcio hacia sus citoplasmas cerrando de esta forma el círculo fisiológico, perpetuándolo con la liberación de ADP.

En situaciones patológicas, y en presencia de concentraciones fisiológicas de ADP y TXA₂, otros factores no plaquetarios o extrínsecos pueden desencadenar la liberación de calcio y la agregación plaquetaria con una potencia superior. Entre los que podemos destacar:

- La exposición del colágeno vascular.
- La trombina resultante de la activación de los sistemas de coagulación.
- La liberación de ADP exógeno a partir de hematíes (hemorragia intraplaca).
- El factor de activación plaquetaria (FAP) desde células endoteliales vecinas.

Sobreviene entonces el momento en que se activan las vías de coagulación generándose trombina sobre las plaquetas agregadas y, con la progresiva liberación del trombo, se consolidan las redes de fibrina: así se constituye un trombo rojo organizado.

Mecanismos de Coagulación:

Teoría Clásica de Morawitz, Fold y Spiro:

Aún vigente postula que la trombina formada a partir de la protrombina hepática en presencia de tromboplastina y Ca, transforma el fibrinógeno en fibrina.

Las tromboplastinas son fosfolípidos que integran la red o trama en donde asientan los factores de la coagulación. Son incapaces de generar trombina en ausencia de tromboplastina lo cual los ensambla haciendo factible su activación en cascada se reconocen dos tipos:

Tromboplastina Extrínseca o Factor III Tisular.

Activa exclusivamente el factor VII. Se sintetiza principalmente en los pulmones, placenta y cerebro pero sólo se libera si éstos tejidos son lesionados.

(ej. Aumento de fosfolípidos en las células endoteliales injuriadas por aterosclerosis).

Tromboplastina Intrínseca o Factor III Plasmático.

Las plaquetas que participaron en el proceso de adhesión y agregación aportan el factor III plaquetario (F3), que se constituye en el fosfolípido de la vía intrínseca.

4.13. - VÍAS Y FASES DE LA COAGULACIÓN.

Vía Intrínseca

Los factores necesarios para iniciar la reacción se encuentran en la sangre circulante y se desencadena cuando este fluido los pone en contacto con una superficie de carga eléctrica negativa (colágeno subendotelial).

Vía Extrínseca.

A diferencia del anterior, ésta vía se activa a partir de un componente histico (la tromboplastina tisular) el cual activa la cascada por el contacto de la sangre con la superficie vascular lesionada que la liberó.

1ª Fase Formación de Tromboplastinas.

Esta secuencia dura 8-12 min. Sus defectos traducen la formación tardía de la tromboplastina plasmática y se exteriorizan por un tiempo de coagulación y KPTT prolongados así como por un consumo de protrombina alterado.

Vía Intrínseca.

Los factores XII Y XI constituyen un complejo contacto activado que actúa sobre el factor IX activándolo. Luego y en presencia de Ca y F3 plaquetario, el IX activado incide sobre el VIII, constituyéndose así la tromboplastina plasmática.

Vía Extrínseca.

La tromboplastina tisular es producida por las células endoteliales injuriadas por ateromatosis o cualquier otra agresión.

2ª Fase (Formación de Trombina)

La activación del factor X es el punto de conexión entre ambas vías.

Vía intrínseca.

La tromboplastina plasmática activada en la fase anterior actúa sobre el factor X activándolo.

Vía Extrínseca.

El factor VII y la tromboplastina tisular activan el factor X, el factor X activado (Fxa) unido al factor V, los fosfolípidos plaquetarios y siempre en presencia de calcio, transforman la protrombina (factor II) en trombina. Estas secuencias duran de 10-15 seg. Y se controlan con el tiempo de protrombina.

3ª Fase (Formación de fibrina.)

La trombina actúa sobre el fibrinógeno y lo convierte en fibrina. Esta fase se estudia mediante el dosaje del fibrinógeno y el tiempo de trombina.^{1,3,4,6}

4.14. - PREVENCIÓN.

- No fumar.
- Tratar de mantener el peso adecuado.
- Después de una intervención quirúrgica es conveniente poner el cuerpo en movimiento tan pronto como sea posible.
- Las personas hipertensas y las diabéticas deben seguir su dieta de forma estricta y no abandonar la medicación.
- Seguir un programa de ejercicios regulares, ya que la trombosis es menos frecuente entre las personas activas o que mantienen un buen estado físico.

Las mujeres mayores de 35 años que toman píldoras anticonceptivas deben tomar medidas de prevención, pues los riesgos de la trombosis asociados a la píldora aumenta con la edad; este riesgo se potencia con el consumo de tabaco y el sedentarismo.¹²

INCIDENCIA EN MÉXICO

De acuerdo a los datos publicados por la Secretaría de Salud existen aproximadamente 67,000 muertes anuales por causas asociadas a trombosis arteriales coronarias y cerebrales, y no se disponen de cifras sobre la magnitud del problema de tromboembolismo venoso. Realmente no contamos con estadísticas precisas que nos permitan evaluar la magnitud del problema, sin embargo, consideramos que las cifras que se presentan en otras sociedades pueden ser representativas de este grave problema.

Ahora podemos revisar el IAM como uno de los síntomas más característicos de las complicaciones de aterosclerosis - trombosis, ya mencionadas anteriormente.

5. - INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

5.1. - HISTORIA.

En 1912 el internista James B. Herrick (1861-1964), de Chicago, describe la trombosis coronaria. En su artículo. Signos clínicos de una súbita oclusión de las arterias coronarias, indican que el cierre repentino de los vasos coronarios arteriales del corazón no provoca necesariamente la muerte. En casos concretos pudo demostrar que el cierre súbito comienza con un grave ataque de angina de pecho seguido de intervalos indoloros relativamente largos y de considerables molestias en el abdomen, que fácilmente se pueden confundir con simples trastornos gástricos.

Herrick establece cuatro formas de manifestarse la enfermedad:

Muerte súbita, evidentemente inmediata a una oclusión coronaria.

Muerte al cabo de unos minutos después del ataque de angina de pecho y el choque grave.

Curso no mortal con sintomatología relativamente leve, en caso de oclusión de ramas coronarias menores.

Sintomatología grave que en el curso de unos días suele conducir a la muerte.

Antes de Herrick, los médicos rusos Vasili P. Obrachov (1849- 1920) y Nikolai D. Strachesko (1876-1952), describieron en su artículo sobre el conocimiento de la trombosis coronaria (1910), la sintomatología del infarto de miocardio por oclusión coronaria, confirmando en el curso de una autopsia.

En un principio casi nadie presta atención a las conclusiones propuestas por Herrick. Varios años después, con el empleo del electrocardiograma, consigue el reconocimiento por parte de los especialistas. En 1918/19, con el apoyo de sus ayudante Fred M. Smith (1888-1946) logra registrar mediante electrocardiograma las alteraciones específicas producidas por la oclusión coronaria.

Varias publicaciones siguieron a estos trabajos, con datos inconstantes en la conclusión del Infarto Miocardio (IM) y la trombosis coronaria. Sin embargo el rol de la trombosis en el IM fue firmemente establecida en 1980 cuando DeWood y colaboradores describieron la prevalencia de la oclusión coronaria total durante las primeras horas del Infarto Agudo del Miocardio (IAM) a través de coronariografía y finalmente demostrado la presencia del trombo fresco en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía de puente aorticoronario de emergencia.²

5.2. - DEFINICIÓN.

Es una emergencia médica y cardiológica, en la cual el riego sanguíneo a una parte del miocardio es súbitamente insuficiente y produce cambios de necrosis que inducen la falta de actividad eléctrica y mecánica de una zona del músculo.

Sufren necrosis tanto las células parenquimatosas como el tejido intersticial. La mayor parte de las veces el infarto es ocasionado por obstrucción arterial debido a trombosis o embolia.²

5.3 .- CLASIFICACIÓN:

Los pacientes que manifiestan una onda Q en el electrocardiograma se les considera víctimas de infarto transmural, lo que implica que el daño se extiende desde el endocardio hasta la superficie epicárdica.

El infarto subendocárdico o no transmural implica daños restringidos al subendocardio y se asocia a cambios del ECG limitados al segmento ST-T. Como

la correlación entre los hallazgos del ECG y los hallazgos morfológicos post mortem es a menudo pobre, la clasificación en la actualidad es infarto con onda Q (transmural) y sin onda Q (subendocárdico).⁶

5.4 .- INCIDENCIA Y SIGNIFICACIÓN

De acuerdo a The World Health Report de 1998 ofrecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), En 1997 las enfermedades circulatorias ocuparon el 2º. Lugar como causa de muerte en el mundo (15.3 millones), precedidas solo por las enfermedades infecciosas y parasitarias (17.3 millones).

Según el informe, la mayoría de las muertes por enfermedades circulatorias, fueron por enfermedad cardíaca coronaria (7.2 millones).

No existe distribución grafica de incidencia y distribución de estas cifras. En el año de 1999 las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar. Los datos ofrecidos han sido tomados del informe dela Asociación Americana del Corazón: 1999 Heart and Stroke Statistical Report.

En 1996 la enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC) causo 476.123 muertes en los Estados Unidos, una de cada cuatro mujeres registradas. El IAM es la principal causa de muerte en hombres y mujeres.

En este se estimo que 1 millón mil norteamericanos tendría un nuevo o recurrente ataque coronario (definido como infarto agudo del miocardio IAM o ECC). Cerca de 650 mil de estos tendrán su primer ataque y 450 mil tendrán ataques recurrentes. Alrededor de un tercio que padecerá el primer ataque cardíaco morirá por esta causa.

Por lo menos 250 mil personas mueren por año por IAM en la primera hora de inicio de los síntomas y antes de llegar al hospital. Estas son muertes súbitas

causadas por arresto cardiaco, generalmente a consecuencia de una fibrilación ventricular.

12 millones de personas hoy tienen historia de ataque cardiaco, angina de pecho o ambos.²

Es difícil estimar con exactitud que tan común es el ataque cardiaco, ya que muchos pacientes mueren antes de buscar asistencia medica (probablemente hasta 2000.000 a 3000.000 en los estados unidos por año) Se estima que aproximadamente 1 millón de pacientes visitan el hospital cada año con algún tipo de IM como su diagnostico principal.¹⁸

El IAM es la primera causa de muerte en la sociedad occidental. Por ejemplo la incidencia del IAM es cuatro veces menor en Japón que en los Estados Unidos debido a que los factores de riesgo son menores en Japón. El IAM afecta aproximadamente 2 de cada 1.000 personas cada año siendo la principal causa de muerte repentina en adultos.²⁵

EDAD ,SEXO Y RAZA.

De la gente que muere por IAM el 84.7% tiene edad igual o mayor a 65 años. Cerca del 80% de mortalidad en las personas de 65 años o más ocurre durante el primer ataque.

El 575 de los hombres y el 645 de las mujeres que mueren súbitamente por IAM, no tenían síntomas previos de la enfermedad.

Entre los norteamericanos adultos de 20 o más años, la prevalencia estimada de IAM es de 7.2% de la población general, 7.5 para los blancos no hispanos, 6.9% para los negros no hispanos y 5.6 % para México-americanos-chicanos.

Como la mujer tiene ataques cardiacos en edades mas avanzadas, tiene mas probabilidades de morir en las próximas semanas del IM que el hombre.

La muerte súbita es de 4-6 veces mas frecuente en las personas que han tenido un ataque cardiaco que en la población general.

Después de seis años de haber padecido un IM:

21% de los hombres y 33% de las mujeres tendrán otro ataque cardiaco.

El 7% de hombres y mujeres experimentara muerte súbita.

Cerca de 2/3 de los pacientes que padecen infarto de miocardio no tienen completa recuperación ;pero el 88% de estos ,menores de 65 años ,podrán retornar a su trabajo usual. ²

5.5.- FACTORES DE RIESGO.

Dentro de los factores de riesgo podemos mencionar.

- Fumar.
- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus.
- Dietas altas en grasa.
- Niveles altos de colesterol.
- Obesidad.
- Sexo masculino.
- Tener edad por encima de los 65 años.
- Factores hereditarios.
- Antecedentes familiares de: enf. Cerebrovascular, enf. Vascular periférica, angina de pecho(angina inestable), insuficiencia renal que requiera hemodiálisis.
- Ocasionalmente estrés excesivo.
- Esfuerzo para provocar una evacuación. ²⁶

5.6. - ETIOLOGIA

Dentro de la etiología que puede originar el Infarto Agudo al Miocardio tenemos:

- Arteriosclerosis coronaria
- Embolia coronaria
- Traumatismo
- Anomalía de las coronarias
- Aortitis sifilítica
- Trombosis coronaria
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía reumática
- Estenosis aórtica
- Enfermedades congénitas.¹⁹

5.7 .- FISIOPATOLOGÍA.

Aunque ya se menciona en aterosclerosis y trombosis lo vamos a recordar.

La aterosclerosis es una enfermedad lentamente progresiva. El depósito de lípidos (colesterol y sus ésteres) se hace en células espumosas (macrófagos) o libre en el intersticio del vaso, rodeado por tejido fibroso. La relación entre tejido fibroso-colesterol es más alta en las placas duras y menor en las blandas.

La presencia del ateroma altera las cargas eléctricas del endotelio y estimula la liberación de factor de crecimiento plaquetario, que estimula la proliferación de músculo liso en el vaso y empeora la lesión.

Los estudios de histología han mostrado que la lesión endotelial y la ruptura de la placa y ulceración, son los responsables de la trombosis coronaria. Esta trombosis abarca los espacios rotos dentro de la placa y se extiende hacia la luz

del vaso. La ruptura intraplaca con hemorragia y trombosis, explica el rápido crecimiento de algunas lesiones en angiografía.

Las hemorragias intraplaca se producen por disección de la íntima o entrada de sangre desde la luz por la fisura endotelial o hemorragia de los vasa vasorum.

El mecanismo de fisura o úlcera endotelial puede ser:

- Aumento de la tensión arterial y disección microscópica con crecimiento agudo de la placa.
- Infiltración lipídica endotelial.
- Isquemia del endotelio por compresión de la placa a los vasa vasorum.

Los primeros mecanismos explican la alta ocurrencia de infarto agudo del miocardio durante el ejercicio físico.

Hay tres pasos entre la ruptura de la placa y la oclusión trombótica coronaria: Formación del trombo intraintimal, rico en plaquetas, resultado de la interacción entre el colágeno y la superficie plaquetaria y los factores endoteliales (fibronectina, Von Willenbrand, Ib) y colágeno subendotelial (tipo IV y V si la lesión es superficial y tipo I y III si es profundo.) Si la lesión es superficial, el trombo puede no progresar y resolverse el evento (angor inestable). Si la lesión es profunda, el trombo tiene mayor adhesión plaquetaria y crece.

Las plaquetas tienen glucoproteínas que interactúan con diferentes sustancias.

Ib: Con el Factor Von Willebrand.

IIb-IIIa: Con el fibrinógeno para formar la malla de fibrina.

Estos son receptores que aumentan el Ca^{++} intracelular el cual aumenta la agregación plaquetaria en presencia de ADP, trombina, tromboxano A2 y serotonina. Esta última en presencia de endotelio normal produce vasodilatación y lo contrario si hay lesión endotelial.

Formación del trombo intraluminal. Una vez lograda la agregación plaquetaria, se activa la vía extrínseca por la tromboplastina del endotelio y el Tx A2 y la vía intrínseca por la trombina generada desde las plaquetas agregadas. Se genera un trombo mixto (plaquetas y fibrina).

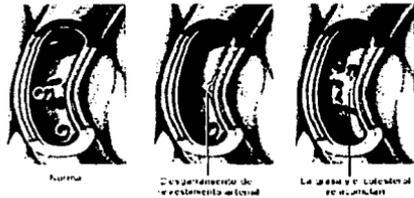
Progresión del trombo hasta ocluir el vaso rico en fibrina y glóbulos rojos:

La exposición por la lesión endotelial (con fisura o ulceración) de la sangre con la superficie trombogénica subendotelial, inicia el proceso oclusivo. Esto promueve la activación de la coagulación y la vasoconstricción que terminan por ocluir el vaso. La trombolisis lisa el trombo rico en fibrina, pero permanece la fisura endotelial y la activación plaquetaria, lo que explica la retrombosis.

El porcentaje de miocardio infartado determina las manifestaciones hemodinámicas: mayor de 15% produce aumento de la presión y el volumen de fin de lleno del ventrículo izquierdo; mayor de 25% produce disminución del gasto cardíaco y congestión pulmonar, y mayor de 40% produce shock cardiogénico.

La extensión del infarto agudo del miocardio se presenta en el 13-17% de los casos y aumenta cuatro veces la mortalidad y ocurre cuando se infarta la zona isquémica a riesgo, la expansión del infarto agudo del miocardio ocurre por ruptura de las fibras de tejido conectivo y adelgazamiento de la pared, aumento del diámetro circunferencial de ese segmento.¹

Evolución de la acumulación de placa en la arteria coronaria



ADAM

(Imagen sacada de: 20)



ADAM

(Imagen sacada de: 20)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

5.8.- CUADRO CLÍNICO.

- Pródromos consistentes, casi siempre (90%) en angina.
- Dolor (62%)
- Disnea (40.9%)
- Alteraciones digestivas(17.4%)
- Alteraciones cerebrales(12.1%)
- Ansiedad(9.1%)
- Sudoración (8.3%)
- Mareos (7.6%)
- Debilidad (3%)

El dolor generalmente es más severo que de costumbre, irradiado a mandíbula, encías, espalda, hombros, epigastrio o tórax derecho, de más de 30 min. De duración, que no cede fácilmente con nitratos.

Otras manifestaciones son: sensación de muerte inminente, síncope, falla cardiaca o muerte súbita. El 10-15% de los infartos agudos del miocardio son indolores especialmente en diabéticos. También puede mostrar signos de shock: tez, grisásea, piel fría y húmeda, confusión mental, cianosis periférica, disminución del gasto cardiaco, taquicardia o bradicardia, pulso débil.^{1, 19}

5.9. - LOCALIZACIÓN Y TIPOS DE INFARTO

La ubicación topográfica y tipo de IAM, variara dependiendo del parámetro utilizado para su clasificación:

De acuerdo al grosor miocárdica afectado:

- **Infarto Subendocardico:** cuando se comparte 1/ a 1/3 de la pared interna.
- **Infarto Transmural:** incluye no menos del 50% del espesor (desde el endocardio al epicardio)
- **Infarto Focal:** una o más área de necrosis en pleno músculo cardiaco. Frecuentemente de origen embolico.
- **Infarto Circunferencial:** afecta en forma de anillo sub-endocardico. Hay hipoperfusión aguda y vasos con múltiples lesiones. ²

5.10. - DIAGNÓSTICO

Electrocardiograma.

Continúa siendo la pieza fundamental del diagnóstico del infarto agudo al miocardio. Puede ser normal en las primeras 6 hrs. , se manifiesta las tres zonas aprox. Concéntricas de necrosis (ausencia de actividad electromecánica o ventana), lesión (retardo en la despolarización de la zona comprometida, lo cual deforma el segmento ST) o isquemia (retardo y además inversión de la repolarización con prolongación del QT e inversión de la onda T). Al parecer la altura del St en el infarto agudo del miocardio es proporcional al tamaño del infarto. ⁷

Diagnostico Isoenzimático

En un paciente infartado puede detectarse en sangre un aumento en el número de leucocitos y en la velocidad de sedimentación globular, pero es la elevación de los enzimas cardíacos la mejor prueba para el diagnóstico del IAM.

En un paciente con IAM la velocidad de aparición de los enzimas en sangre depende de determinados factores como su tamaño, localización, solubilidad y flujo sanguíneo de la zona infartada. Tradicionalmente los enzimas empleados como indicadores diagnósticos de IAM son la creatina, fosfoquinasa total (CK), cuya función es regular la disponibilidad de energía en las células musculares; el lactato deshidrogenasa (LDH) que interviene en el metabolismo anaeróbico de la glucosa y la aspartato transaminasa (GOT o AST) que participa en el metabolismo de algunos aminoácidos. Estos enzimas aparecen en sangre tras IAM pero no son específicos del corazón puesto que también se encuentran en otros tejidos por lo que, para sustentar el diagnóstico de IAM se realizan determinaciones seriadas durante los primeros 3 ó 4 días y se requiere que muestren las curvas de ascenso y normalización típicas para cada uno de ellos.

La determinación de isoenzimas localizados principalmente en células cardíacas mejora la especificidad de las pruebas para el diagnóstico de IAM. Los principales son la CK-MB, la LDH1 y la LDH2.

Evolución de los enzimas cardíacos. Tras un IAM hay una fase inicial lenta dentro de la cual las enzimas en sangre se encuentran dentro de sus valores normales. Pueden pasar hasta 6 horas antes de que pueda detectarse una elevación de la CK-MB. Tras esta fase los enzimas aumentan rápidamente, siendo los valores proporcionales a la extensión de la zona infartada. La relación temporal es particular para cada enzima y varía de un paciente a otro, aunque se ha establecido un patrón típico:

	Aparición (horas)	Máximo (horas)	Normalización (días)
CK total	6-15	24	1-4
CK-	3-15	12-24	1-3

MB			
LDH	12-24	36-72	7-14
GOT	6-8	18-24	4-5

Aunque esta evolución temporal es altamente sensible y específica para el IAM, se han registrado patrones temporales ligeramente diferentes en hasta un 25% de pacientes.

La interpretación adecuada de los valores enzimáticos en el diagnóstico del IAM depende de la obtención de las muestras en el momento adecuado. La mayoría de los autores, ante la sospecha de un IAM, recomiendan la obtención de una muestra en el momento del ingreso y de otras a las 6, 12 y 24 horas.

Cuando se conoce el tiempo de aparición de los síntomas, la presencia de niveles normales de CK-MB, CK total y LDH en muestras obtenidas en forma apropiada permite descartar con un alto grado de certeza la existencia de un IAM.

Si lo normal es que la CK- MB represente el 3-6% de la CK total, ese valor puede aumentar hasta el 10-20% tras un IAM. Resultados negativos antes de las 12 horas o después de las 24, no deben ser empleados para descartar el diagnóstico de IAM. Será de utilidad determinar los isoenzimas LDH1 y LDH2.

Los valores elevados de GOT pueden persistir hasta 5 días después del IAM y puede ser útil cuando no se conoce el tiempo de instalación de los síntomas o cuando el paciente fue ingresado tardíamente. Los aumentos de GOT son de 4-5 veces los valores normales. Si los aumentos son de 10-15 veces, se asocian con IAM de peor pronóstico.²¹

5.10 .- TRATAMIENTO

Dentro del tratamiento podemos mencionar que el consultorio dental utilizará ciertas actitudes y fármacos para ayudar al paciente, y así minimizar el dolor y sus complicaciones, y a nivel hospitalario otro tipo de fármacos. Por lo que en este apartado lo dividiremos como sigue:

Medidas que se deben de tomar en el consultorio dental:

- Pedir ayuda y buscar atención médica inmediata. No intentar conducir uno mismo hasta un Hospital.
- Oxígeno. Puede ser una de las primeras medidas en el consultorio dental, Hospital o la propia ambulancia.
- Analgésicos : medicamentos para el dolor, Demerol, Tramadol y Nobligan entre otros.
- Aspirina : que actuara como antiagregante plaquetario(se colocara por debajo de la lengua), ya que su acción analgésica es nula para calmar el dolor del IAM.
- Vasodilatadores: Nitratos. Los derivados de la nitroglicerina actúan disminuyendo el trabajo del corazón y por tanto sus necesidades de oxígeno. En la angina de pecho se toman en pastillas debajo de la lengua o también en spray. También pueden tomarse en pastillas de acción prolongada o ponerse en parches de liberación lenta sobre la piel. En la fase aguda de un ataque al corazón, suelen usarse por vía venosa.

Isosorbide: son comprimidos de 20 mg. Que contienen 5-mononitrato de isosorbide. Su acción Terapéutica: Relajador de la musculatura vascular lisa. Indicaciones: Tratamiento prolongado de la cardiopatía coronaria y profilaxis de los ataques de angina de pecho.

El tratamiento a nivel Hospitalario es:

- **Betabloqueantes.** Actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza, y por tanto necesita menos oxígeno. También disminuyen la tensión arterial.
- **Digital.** Los medicamentos derivados de la digital, como la digoxina, actúan estimulando al corazón para que bombee más sangre. Esto interesa sobre todo si el ataque al corazón produce insuficiencia cardíaca.
- **Los calcio-antagonistas o bloqueantes de los canales del calcio** impiden la entrada de calcio en las células del miocardio. Esto disminuye la tendencia de las arterias coronarias a estrecharse y además disminuye el trabajo del corazón y por tanto sus necesidades de oxígeno. También disminuyen la tensión arterial. No suelen usarse en la fase aguda de un ataque al corazón, aunque sí inmediatamente después
- **Dieta:** Inicialmente se debe dejar sin vía oral, especialmente si hay posibilidad de practicar procedimientos invasivos y/o desfibrilación. A las 12 hrs. Se puede iniciar dieta líquida. Al segundo día dieta hiposódica. Debe usarse laxantes para evitar que se desencadenen arritmias o ruptura cardíaca al producirse pujo de esfuerzo.

Otras medidas: Recientemente se está abogando por el uso de Mg⁺⁺(6-12 grs. al día vía intravenosa) por su efecto vasodilatador, antiarrítmico y al parecer antiagregante especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial arritmias. Su uso es de objeto de evaluación actualmente. No debe olvidarse el uso de medidas antiembólicas, durante el periodo de reposo.

- Trombolíticos. Son medicamentos para disolver el coágulo que impide que fluya la sangre. Se ponen sustancias como la estreptoquinasa o un "activador del plasminógeno tisular", en la vena, o bien directamente en el coágulo por medio de un catéter (un tubito largo y flexible).²¹

A continuación será explicada la terapia trombolítica, principalmente el factor tisular del plasminógeno, pues es el tema principal de esta tesina.

5.12. - EVOLUCIÓN DE LOS INFARTOS:

El infarto es una lesión tisular irreversible, caracterizada por necrosis, tanto de las células parenquimatosas, como del armazón del tejido conjuntivo. La necrosis induce una reacción inflamatoria aguda en el tejido circulante, con congestión (que forma un reborde rojo alrededor del infarto pálido en los primeros días) emigración de neutrófilos. Después las enzimas lisosómicas de los neutrófilos causan lisis del área infartada (heterolisis) y los macrófagos fagocitan los desechos licuados. Se produce crecimiento penetrante del tejido de granulación. Las células inflamatorias agudas son sustituidas por linfocitos y macrófagos al cesar la necrosis activa, los linfocitos y las células plasmáticas representan probablemente una reacción inmunitaria a la liberación de antígenos celulares endógenos.

La producción de colágena por fibroblastos en el tejido de granulación conduce a la formación cicatrizal. Debido a la contracción, la cicatriz que se produce como

resultado es mucho menor que el área del infarto original. Las citocinas liberadas por las células inflamatorias crónicas son parcialmente causantes de la estimulación a la fibrosis y neovascularización.

La duración en la evolución de un infarto y el tiempo requerido para su reparación completa, varían con el tamaño. Un infarto pequeño puede curarse dentro de un plazo de 1 a 2 semanas mientras que la curación de uno mayor quizá toma de 6 a 8 semanas, o más. La evaluación de las alteraciones macroscópicas y microscópicas de un área infartada permite que el patólogo determine la edad de un infarto, lo cual constituye una consideración importante en la necropsia para establecer la secuencia de los eventos que causaron la muerte.⁸

Dentro del tratamiento con agentes trombolíticos se encuentran varios, de los cuales revisaremos el Activador Tisular del Plasminógeno tema central en el tratamiento del IAM de ésta tesina.

6.- ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El principal determinante pronóstico de un infarto agudo de miocardio es el tamaño del mismo. El tratamiento actual va encaminado a la limitación de su tamaño. La forma de conseguirlo es reestableciendo el flujo coronario que se encuentra interrumpido, casi siempre, por la presencia de un trombo dentro de la luz coronaria. Para conseguirlo hay diferentes métodos:

Cirugía de emergencia en la fase aguda del infarto

Recanalización mecánica de la arteria coronaria ocluida mediante angioplastia (ACTP) u otros procedimientos intervencionistas.

Recanalización farmacológica de la arteria mediante el uso de fibrinolíticos por vía Intra Venosa ó intracoronaria.

Un factor determinante del beneficio que obtendremos con cualquiera de estas técnicas es la precocidad con que iniciemos el tratamiento.²⁴

6.1. - INTRODUCCIÓN HISTORICA

Las primeras observaciones sobre los efectos de la coagulación y fibrinólisis provienen de las escuelas hipocrática y aristotélica, pero no es hasta el siglo XVIII cuando Morgagni realiza un estudio de la fluidez de la sangre. En este mismo siglo Hunter describe la fluidez del líquido menstrual, qué es, probablemente, la manifestación más común de la fibrinólisis. En 1893 Dastre describe el término fibrinólisis y en las décadas entre 1930 y 1950 se van a identificarla mayor parte de los componentes del sistema fibrinolítico.

En 1941 Milstone demostró que la lisis de la fibrina por una sustancia estreptocócica, descrita en 1933 por Tillet y Garner dependía de un factor lítico presente en el suero humano, el precursor fue llamado plasminógeno, la enzima plasmina y el factor estreptocócico, estreptoquinasa. En 1947 Astrup demostró que los tejidos animales contenían un agente que era capaz de activar el plasminógeno y en ese mismo año MacFarlane y Pilling encuentra actividad fibrinolítica en la orina que es identificada en 1951 por Williams y a la que denominó uroquinasa. Posteriormente se demostró que el activador presente en la sangre es inmunológicamente idéntico a los activadores vascular y tisular.²³

Uno de los primeros trabajos con trombolisis fue informado por Chazov. Rentrop en Alemania fue el primero en hacer trombolisis con estreptoquinasa. En Colombia merece mención el doctor Pedro J. Sarmiento quien usó estreptoquinasa en Infarto Agudo al Miocardio desde la década de los 70.

Esto dio lugar a la iniciación de trabajos que buscaron el reestablecimiento del flujo, y se inició el uso a mayor escala de los trombolíticos que no son otra cosa que aumentadores del sistema fibrinolítico endógeno que permite el paso de plasminógeno a plasmina y deshacer el trombo. ¹

6.2. - ACCION TERAPEUTICA GENERAL

Son activadores exógenos del plasminógeno. Todos ellos transforman el plasminógeno en plasmina la cual obra sobre la fibrina del coágulo iniciando su lisis. También actúan en distinto grado sobre el fibrinógeno circulante, precursor de la fibrina. Cada uno tiene un mecanismo individual para activar el plasminógeno lo cual se lleva a cabo mediante la ruptura del enlace. ³

6.3. - CLASIFICACION. CARACTERISTICAS GENERALES

Se emplean dos clasificaciones:

Esta se fundamenta en una referencia temporal, momento en que comenzaron a emplearse clínicamente los trombolíticos:

Trombolíticos de primera Generación.

Estreptokinasa (SK).

Urokinasa (UK).

Trombolíticos de Segunda Generación.

Activador Tisular del Plasminógeno (t-PA).

Activador del Plasminógeno Tipo Urokinasa de Cadena Simple (scu-PA o pro-UK).

Complejo Activador Estreptokinasa-Plasminógeno Anisolado (APSAC).

Trombolíticos de Tercera Generación.

Combinaciones sinérgicas (por ejem. T-PA combinado con scu-PA).

Híbridos.

Quiméricos.

Otra clasificación es en función del grado de selectividad para la fibrina:

Trombolíticos Sistémicos (no selectivos para la fibrina):

Ejercen una acción potente sobre el fibrinógeno circulante.

SK

UK

APSAC.

Trombolíticos sistémicos (selectivos para la fibrina):

Actúan predominantemente sobre la fibrina del trombo y sólo si ésta presente.

T-PA.

scu-PA.

Características de los trombolíticos:

6.4. - Recanalización precoz/tardía.

Los selectivos tienen mayor poder de recanalización precoz pero a las 24 hrs. , las tasas de recanalización tienden a equipararse para ambos grupos, esto se atribuye a que los fibrinolíticos no selectivos afectan en mayor cuantía la lisis sistémica.

6.5. - Reoclusión - Fibrinogenolisis.

Los trombolíticos no selectivos tienen una tasa de reoclusión o retrombosis menor que los selectivos lo cual atribuye a su potente efecto fibrinogenolítico sistémico. De los selectivos, se señala que aunque se caracterizan por un estado lítico inicial potente, este efecto no es mantenido en el tiempo lo que justifica su mayor tasa de reoclusión precoz.

6.6. - Tiempo de Administración- Eficacia.

La eficacia de los fibrinolíticos no selectivos guarda una estrecha relación con el momento en que fueron aplicados de tal forma que aquella se reduce considerablemente cuando son administrados después de las 3 horas del comienzo de los síntomas. Por el contrario los selectivos ofrecen un margen mayor que explica su efectividad incluso cuando se suministran en los límites de la ventana terapéutica (6 hrs.) por lo que su relación tiempo de administración / eficacia no guarda una dependencia tan estricta.

Fibrinogenólisis - Fibrinoselectividad / Complicaciones Hemorrágicas.

Los trombolíticos selectivos, a pesar de su mayor afinidad por la fibrina local y menor afectación del sistema lítico general, no han demostrado reducir el porcentaje de complicaciones hemorrágicas como se esperaba en un principio. Los selectivos, precisan la acción complementaria de la heparina lo cual no parece imprescindible con los no selectivos. ³

6.7. - PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS AGENTES

FIBRINOLITICOS:

Estreptokinas (SK)

Es una proteína no enzimática sintetizada por el estreptococo beta hemolítico del grupo Lancefield que, por sí misma carece de actividad fibrinolítica. Sin embargo una vez en el torrente circulatorio, forma un complejo equimolar con el plasminógeno circulante por el que éste, al modificar su estructura, deja expuesta su zona de activación y se transforma en plasmina, es decir, la SK necesita unirse indirectamente al plasminógeno para convertirlo en plasmina.

Dado que la SK, en especial luego de infecciones estreptocócicas aunque en escaso porcentaje produce reacciones alérgicas y otros efectos (hipotensión) pero no aumenta las complicaciones hemorrágicas. Una vez empleada y debido a que la tasa de anticuerpos inducidos tras su administración es suficientemente elevada como para neutralizar su readministración precoz, se recomienda no repetir la infusión entre los 6 meses y el año. Es el fibrinolítico más usado debido a su fácil obtención y bajo costo lo cual representa su mayor ventaja frente al resto de los TBI. ^{1,3}

Urokinasa(UK).

Es una serino proteasa tipo tripsina de doble cadena que se extrae de la orina humana (es sintetizada por las células epiteliales del tracto urinario. Se une directamente al fibrinógeno y, a diferencia de la SK, no necesita ligarse al plásmínógeno plasmático generando plasmina. Es de fácil administración, y es bien tolerada, no es antigénica para el hombre (puede ser aplicada reiteradamente en caso de reoclusión o usarse como complemento y/o sustituto de otro TBI), no tiene otros efectos deletreos que si muestran los otros fibrinolíticos selectivos. Su uso ha sido limitado pues su principal inconveniente es su costo elevado.^{1,3}

PLASMINÓGENO

El plasminógeno humano es una glicoproteína de cadena simple producida por el hígado, que tiene un peso molecular de 92.000 daltons y se encuentra en todos los líquidos corporales. Está compuesto por 791 aminoácidos, con 24 puentes disulfuros, y cinco estructuras en forma de asas, que permiten la unión con la fibrina, por medio del aminoácido lisina. En estos sitios el ácido aminocaprílico ejerce su mecanismo de acción, compitiendo por el sitio de unión con la fibrina, impidiendo así la acción fibrinolítica del plasminógeno. ²²

PLASMINA

Es el producto de la degradación del plasminógeno por parte de su agente activador. Se comporta como una proteasa de doble cadena con acción similar a la tripsina. La cadena liviana tiene un peso de 26.000 daltons y su sitio activo o catalítico que actúa sobre la fibrina esta conformado por los aminoácidos aspartato, serina e histidina.

Además de la acción catalítica sobre la fibrina, la plasmina también tiene la propiedad de degradar los factores V y VIII, los componentes del complemento, el ACTH y la hormona del crecimiento.

Por otra parte la plasmina facilita la acción del activador sobre su precursor el plasminógeno, generando de esta forma un fenómeno de retroalimentación positiva.²²

ACTIVADORES DEL PLASMINOGENO

El plasminógeno tiene dos sistemas activadores: intrínseco y extrínseco. El primero se encuentra en la sangre y se encarga de activar al plasminógeno cuando entra en contacto con la membrana basal. Esta activación es facilitada con la intervención del kininógeno, calicreína y el factor XII.

Dentro de los activadores de plasminógeno de tipo extrínseco se encuentran: 1) el activador tisular del plasminógeno y 2) el activador tisular de tipo uroquinasa, estos se encuentran en la mayoría de los tejidos normales y neoplásicos.

Activador del plasminógeno de tipo uroquinasa: es responsable de la actividad fibrinolítica de la orina. Se encuentra con dos pesos moleculares, el menor de los cuales es un derivado proteolítico del mayor. No tiene la misma afinidad que tiene el tPA por la fibrina, ni su reactividad inmunológica.

Se produce artificialmente con tecnología de ADN recombinante. Existe en dos formas, una de ellas la Tcu PA generada a partir de la ScupA, menos activa que la primera.²²

COMPLEJO ACTIVADOR SK-PLASMINOGENO ANILOSADO (APSAC)

Este complejo se prepara por acilación del centro serina activo del plasminógeno unido a la SK con lo que se impide la degradación de ésta por parte de inhibidores plasmáticos y activadores de la plasmina.

Al igual que la SK necesita unirse indirectamente con el plaminógeno para convertirlo en plasmina, pero existen diferencias marcadas en ambas, para actuar el APSAC no precisa la existencia de plasminógeno circulante. Es mas durante su circulación, su núcleo o centro catalítico, se encuentra "protegido" por un radical anisoilo, que además le proporciona una vida media prolongada pues no tiene afinidad por el GLU plasminógeno (predominante en el plasma). Sin embargo si la demuestra frente al plasminógeno modificado y algo degradado del trombo (LIS plaminógeno) por lo que se observa una concentración elevada del complejo APSAC al nivel del coagulo.

Una vez alcanzado el trombo, el grupo anisoilo se desprende y el complejo activador actúa sobre el plasminógeno local el cual pierde una cadena peptídica transformándose en plasmina que, a su vez, disuelve la fibrina generando un estado lítico rápido (se produce plasmina precozmente), potente y persistente (actividad fibrinolítica de 4-6 hrs.). Puede administrarse en bolo único, pero su costo es elevado, presenta reacciones adversas iguales a las que se presenta con la SK y, por la naturaleza de su elaboración (calentamiento del plasma humano), puede ser vehículo de infecciones virosicas. (hepatitis). No aumenta las complicaciones hemorrágicas.^{1,3}

UROQUINASA DE CADENA SIMPLE ACTIVADORA DEL PLASMINOGENO (SCUPA O Pro UK)

El scu-PA o UK de cadena simple, es un precursor inactivo de la UK que por unirse con la plasmina, se convierte en una molécula de doble cadena, la UK.

Es fibrinoselectivo pero esta selectividad por el coagulo es indirecta a través de inhibidores plasmáticos inactivos. Se ha descrito un mecanismo hipotético que procura explicar la aparente fibrinoespecificidad del scu-pa: el scu-PA circularía en el plasma unido a un inhibidor competitivo. En presencia de fibrina este inhibidor sería desplazado y el scu-PA activaría al plasminógeno a plasmina (esta característica contrasta marcadamente con el t-PA que tiene una afinidad directa por el complejo). La plasmina generada, convertiría al scu-PA en la molécula de cadena doble (UKA) que es 1000 veces mas activa. Recientemente el gen que codifica al scu-PA ha sido aislado y expresado en la e.coli. Se considera como una droga de perfil similar al del t-PA pero más económica.^{1,3}

6.7.1 ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO (rt-PA):

Hay dos razones que explican la importancia del tPA en el sistema fibrinolítico. La primera: su gran afinidad por la fibrina, y la segunda, el hecho de ser sintetizado y secretado por las células endoteliales, lo cual le permite estar muy cerca de los sitios donde se encuentra el coágulo de fibrina.

El activador tisular del Plasminógeno es una proteína que es producida por el endotelio vascular de forma natural por el organismo humano en cantidades extremadamente pequeñas. Actualmente se produce en bacterias (E.Coli) por técnica recombinante de DNA por lo que no da lugar a reacciones alérgicas como estreptoquinasa, no produce hipotensión, tiene una vida corta media (5min) y por lo tanto puede suspenderse la lisis rápidamente para cirugía urgente. La

característica fundamental del rTPA es su alto grado de afinidad por la fibrina y al ser un potente activador del plasminógeno da lugar a su degradación en el trombo, especificidad que le diferencia de otros trombolíticos. Actúa sólo sobre el plasminógeno en presencia de fibrina en el trombo y no sobre el plasminógeno circulante.

La relativa especificidad de rTPA sobre la fibrina parece aumentar la velocidad con la que este agente consigue la recanalización coronaria en comparación los agentes inespecíficos. Por el contrario la reoclusión coronaria y las complicaciones hemorrágicas (incluida la hemorragia intracraneal) parecen producirse con una mayor frecuencia tras la administración de r-TPA que con los agentes inespecíficos.

Es una serinoproteasa tipo tripsina de cadena doble. La cadena pesada tiene un alto grado de homología con el plasminógeno: el t-PA se une específicamente a la fibrina y esta asociación activa el plasminogeno. Este complejo terciario, integrado por fibrina + t-PA + plasminógeno, constituyen un complejo más fuerte y activo en el sistema fibrinolítico, ocupan las zonas de activación de la plasmina e impide su neutralización local por la alfa2-antiplasmina.

No produce efectos adversos tan marcados como los reportados con la SK aunque tampoco ha reducido la incidencia de hemorragias como inicialmente se esperaba.

La dosis recomendada actualmente (luego del TIMI-1) es de 100 mgr. (60 mgr. La primera hora y 20 mgr. La segunda hora y luego 5 mgr. /h durante cuatro horas).

Comparte sitios catalíticos con otras proteasas (tripsina, trombina, plasmina, elastasa). Las formas con una y dos cadenas tienen la misma actividad fibrinolítica. Se produce en mayor cantidad en el endotelio venoso por ejercicio o

por oclusión venosa. La presencia de fibrina es indispensable para actuar, y por esto tiene menos actividad litica en el plasma sin coágulos.

Se cree que el ejercicio, la trombosis venosa local, la epinefrina y el incremento en la actividad de trombina aumentan la liberación de tPA.^{1,3,22}

SITEMA REGULADOR

La fibrinólisis es regulada por la acción de inhibidores plasmáticos que limitan la acción de la plasmina sobre la fibrina. Ellos son el PAI-1, PAI-2 y la a2-antiplasmina.

El PAI-1 es producido por las células endoteliales y también en las plaquetas. Tiene la propiedad de inactivar El tPA y la uroquinasa, por lo tanto inhibe la activación del plasminógeno.

Por su parte la a2-antiplasmina, se une a la fibrina durante la coagulación y junto con el factor XIII estabilizan la fibrina y la hacen resistente a la digestión por la plasmina. La a2- antiplasmina es el principal inhibidor de la fibrinólisis.²²

Dentro de los estudios más importantes que se han realizado para el Activador Tisular del Plasminógeno son:

- **TIMI-1:** Se comparó la eficacia de activador tisular del plasminógeno a diferentes dosis (a 80 mgr/3 h y C: 150 mgr/6 h). La dosis óptima fue 100 mgr vía intravenosa. Se encontró reperusión en el 62 % de los pacientes con r-TPA, en los cuáles el shock y la mortalidad disminuyeron, y el 31% de los pacientes con estreptoquinasa (la estreptoquinasa se usó en promedio más de cuatro hrs. después del dolor, lo cuál obviamente le bajó su eficacia). La mortalidad en el grupo de pacientes tratados con estreptoquinasa fue similar a la del grupo tratado con r-TPA.

- **TIMI II: FASE A:** Estudio diseñado para evaluar la eficacia de activador tisular de plasminógeno más angioplastia urgente o tardía. Se incluyeron 317 pacientes con dolor de menos de cuatro hrs. de duración. Se encontró que no había mayor reperfusión, pero sí más complicaciones y arritmias en la angioplastia coronaria transluminal percutánea de urgencia.
- **TIMI IIA: FASE B:** En pacientes admitidos en las primeras cuatro hrs. de dolor, se inició primero con activador tisular del plasminógeno (vía intravenosa) con heparina, aspirina y lidocaína; y se dividieron en régimen invasivo (coronariografía y angioplastia en las primeras 48 hrs.) y en conservador (betabloqueadores y coronariografía con angioplastia coronaria transluminal percutánea, sólo si había angor o isquemia recurrente post-infarto agudo al miocardio. No se encontró ventaja en el régimen invasivo. Los betabloqueadores tuvieron influencia favorable en la mortalidad hospitalaria. No se encontró ventaja en el régimen invasivo. Los betabloqueadores tuvieron influencia favorable en la mortalidad hospitalaria. No todos los pacientes que reperfunden son candidatos para angioplastia coronaria transluminal percutánea (lesión no crítica) lo cual es usualmente posible si se selecciona bien el paciente. La permeabilidad se mantuvo en el 92% de los pacientes que reperfundieron. La angioplastia coronaria transluminal percutánea fue exitosa en el 92% de los pacientes en quienes se intentó (bajo la estenosis de 100% a 30%) pero la reoclusión en la angioplastia coronaria transluminal percutánea urgente fue mayor (37-45%)
- **ESTUDIO COOPERATIVO EUROPEO I:** Comparó el r-TPA con placebo en cuanto a permeabilidad a los 90 min. Estudió 721 pacientes en dos grupos, todos recibieron heparina y aspirina; se incluyeron pacientes con dolor de menos de 5 hrs., menores de 75 años. En una segunda fase en el Estudio Cooperativo Europeo evaluó comparativamente el r-TPA y la estreptoquinasa: Todos los pacientes recibieron heparina y aspirina y el

grupo II (STK) recibió esteroides. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad o hemorragias. La tercera fase del estudio Cooperativo Europeo evaluó la influencia de la angioplastia de urgencia de 367 pacientes (184 pacientes en grupo de angioplastia coronaria transluminal percutanea electiva y 183 pacientes con angioplastia coronaria transluminal percutanea urgente). El estudio se interrumpió prematuramente por el comité de Ética, dado que no se encontraron diferencias en función ventricular, tamaño del infarto agudo al miocardio estimado por el nivel de enzimas, porcentaje de permeabilidad, y sí mostró un aumento de la mortalidad en el grupo de angioplastia coronaria transluminal percutanea inmediata.

- **ASSET:** Estudió 5.011 pacientes menores de 75 años admitidos en las primeras 5 hrs del dolor. Evaluó el r-TPA (I) vs. placebo (II) con una mortalidad en r-TPA del 7.2 % a los 30 días y en placebo del 9.8%.
- **EL ESTUDIO NEW ZELAND:** Evaluó 270 pacientes con r-TPA y estreptoquinasa vía intravenosa y no encontró diferencias en la fracción de eyección global.
- **TAMI-I :** Se basó en que la angina post-infarto agudo del miocardio u el reinfarto son más frecuentes en los pacientes sometidos a trombolisis. Trató de evaluar el efecto de la angioplastia coronaria transluminal percutanea. Se estudiaron 386 pacientes, a los que se les hizo trombolisis con r-TPA y se les administró lidocaína y nitroglicerina 8vía intravenosa) y aspirina más dipiridamol. Se dividieron en dos grupos: unos con angioplastia coronaria transluminal percutanea inmediata y otro grupo con angioplastia coronaria transluminal percutanea electiva (18- 72 hrs post trombolisis). La reoclusión post-trombolisis con r-TPA fué del 13%. En el grupo de angioplastia coronaria transluminal percutanea inmediata, la hemorragia local fue de

42%, intracraneana 0.5%, retroperitoneal 0.5% y gastrointestinal 7%. Si no hubo reperfusión con r-TPA se intentó angioplastia coronaria transluminal percutánea de rescate con mortalidad de 10.4%, reoclusión del 29% sin mejoría de la fracción de eyección (ventrículo izquierdo). Por lo tanto, el manejo invasivo post-trombolisis debe ser electivo. La mortalidad hospitalaria global de los pacientes con arteria permeable fué del 5.2% y no permeable del 10.4%. Por lo tanto, la angioplastia coronaria transluminal percutánea tardía permite una mejor selección y la estabilización del paciente. Estos resultados fueron complementados y confirmados con el **TAMI IV**.

TAMI III: Comparó la eficacia del uso de heparina con r-TPA y en ambos grupos (con o sin heparina) la permeabilidad fue de 81%. Por lo tanto, la heparina se usa como prevención de retrombosis y no aumentar la reperfusión y no es necesario su uso simultáneo. En la cohorte total (786 pacientes) del TAMI, se encontraron 11 variables predictorias de mortalidad:

- Edad
- Sexo femenino.
- Localización del infarto agudo del miocardio
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Frecuencia cardiaca en reposos
- Tensión arterial sistólica al ingreso
- Vasos con lesión crítica
- Grado TIMI del flujo a los 90 min.
- Cigarrillo
- Fracción de eyección.

El tiempo de reperusión no predijo la mejora de la fracción de eyección, pero ésta sí fue predicha por la fracción de eyección basal y el porcentaje de reperusión mantenida.

Se encontró pobre pronóstico en la mujer vieja, enfermedad de varios vasos, grados bajo el flujo TIMI y edad avanzada.

Se presentó accidente cerebro vascular en el 2% de los pacientes (0.7% hemorrágico y 13% oclusivo). Los factores de riesgo fueron edad mayor de 65 años, hipertensión arterial, accidente cerebro vascular antiguo y uso de aspirina.

- **TAMI-VI:** Evaluó la sobre vida basada en: tiempo de reperusión, permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto agudo al miocardio, aunque éste se lograra a las 24 hrs de dolor.
- **GISSI-2:** Evaluó en forma comparativa el r-TPA y la estreptoquinasa (vía intravenosa) en 12.490 pacientes admitidos antes de 6 hrs de dolor. Todos recibieron aspirina y betabloqueadores y se dividieron además en dos subgrupos con o sin heparina 12.500U subcutáneas.
- **ISIS-III:** Comparó el r-TPA y la estreptoquinasa (vía intravenosa) en pacientes sin heparina con resultados similares. En estos dos últimos estudios.

1,3,22

FIBRINOLITICOS DE TERCERA GENERACIÓN

Las combinaciones hechas hasta este momento son:

Un mutante del t-pa: t-PA unido a un glicosopolietileno; logra prolongar la vida media del t-PA en el suero.

Combinación t-PA + UK: Aun que no son sinérgicos, sus efectos aditivos redujeron la reclusión (9%) y la isquemia residual, mostrando un grado de recanalización precoz mejor que la UK aislada y similar al del t-PA (73%). Esta Combinación tampoco aumento la incidencia de fenómenos hemorrágicos.

Las dosis de t-PA y de UK con los que se obtuvieron estos resultados fueron de 1mg/Kg. y de 500.000 a 2.000.000 U respectivamente. Esta combinación es costosa.³

MECANISMO Y SITIO DE ACCION

El sistema fibrinolítico endógeno se activa por la presencia de un trombo intravascular, convirtiendo el plasminógeno en plasmina(todos los agentes fibrinolíticos potencian la acción del plasminogeno en dividirse y formar plasmina unos en forma directa UK, SCUPA y otros formando un complejo activador con el plasminogeno en presencia de fibrina t-PA o sin ella SK, APSAC), sustancia con gran poder fibrinolítico. Esta reacción cuando la desencadenamos farmacológicamente puede ocurrir en todo el territorio circulatorio produciendo un estado de "lisis sistémica", o bien, ocurrir selectivamente a nivel del trombo de fibrina, dependiendo del fármaco empleado. Ninguno de estos fármacos diferencia entre un trombo oclusivo y un coágulo hemostático, por lo que puede producir hemorragias a cualquier nivel si disuelve uno de estos coágulos.³

VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FIBRINOLITICOS

Hay dos posibles vías para la administración de estos fármacos: la vía intracoronaria durante la realización de una coronariografía y la vía intravenosa. Ambas tendrán unas ventajas y unos inconvenientes. Actualmente la forma habitual de realización de la fibrinólisis es a través de la vía intravenosa.

VÍA INTRAVENOSA:

Ventajas:

- Mayor facilidad y velocidad de administración.
- Menor costo económico.
- Mayor número de población sobre la que se puede actuar.

Inconvenientes:

- Mayor estado lítico sistémico (peligro de accidente hemorrágico) al emplear dosis más altas.
- Tiempo de recanalización más lento
- Imposibilidad de valorar de forma inmediata la anatomía coronaria y por lo tanto los verdaderos resultados.
- Menor tasa de recanalización que usando la vía intracoronaria.

VÍA INTRACORONARIA:

Ventajas:

- Conocimiento inmediato del resultado de la fibrinólisis, del resto de la anatomía coronaria y de la función ventricular.
- Recanalización más rápida.
- Posibilidad de actuación inmediata realizando angioplastia coronaria sobre la lesión residual o en caso de fracaso de la fibrinólisis destrucción mecánica mediante angioplastia directa sobre el trombo.
- Menor estado lítico sistémico al usar dosis menores de fármaco.

Inconvenientes:

- Necesidad equipo sofisticado y personal altamente especializado durante las 24 horas del día.
- Mayor costo económico.
- Retraso en el comienzo de la intervención (60 a 90 minutos) debido a la complejidad de la técnica coronariográfica.

1,12,22

COMPLICACIONES DE LA FIBRINOLISIS

- Reacciones alérgicas producidas por la estreptoquinasa que pueden minimizarse mediante la administración profiláctica de corticoides.
- Reacciones de hipotensión severa. Suelen ocurrir cuando se administran grandes dosis en corto tiempo. Responden bien a la supresión del temporal del tratamiento, expansión de volumen y administración de atropina.
- Hemorragias sistémicas y en los lugares de punción.
- Hemorragia cerebral. Es la peor de las complicaciones, casi siempre mortal.
- Complicaciones producidas por la recanalización: hay que tener claro que reestablecer la permeabilidad de la arteria coronaria no necesariamente significa reestablecer el flujo distal a nivel de los pequeños vasos ni que se recupere la función contráctil del corazón. La reperfusión puede producir una serie de lesiones y complicaciones:
Arritmias de reperfusión. Es la más frecuente de todas las complicaciones hasta tal punto que se considera un criterio indirecto de recanalización.

- Mayor incidencia de rotura cardiaca.
- Reoclusión: Es la peor de las complicaciones que se puede producir después de una recanalización exitosa. Se suele asociar a un nuevo infarto sobre la misma zona con deterioro clínico y peor pronóstico. No es infrecuente la aparición de reoclusiones asintomáticas, lo cual implicaría que a pesar de la reperusión primaria no se había conseguido salvar el músculo. ^{1,24}

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES EN LA TERAPIA TROMBOLITICA ACTUAL:

Indicaciones:

- Pacientes con infarto agudo al miocardio de menos de 6hrs. De evolución menor de 70-75 años.
- Reinfarto luego de trombolisis que no tengan contraindicaciones (excepto con estreptoquinasa y APSAC)

Contraindicaciones

Absolutas:

- Hemorragia interna activa
- Cirugía mayor
- Trauma o parto en los 10 días previos
- Resucitación cardiopulmonar traumática o reciente. ;
- Cirugía o biopsia hace menos de 10 días
- Alergia a estreptoquinasa (para estreptoquinasa o APSAC)
- Hipertensión arterial no controlada severa.

- Masa cerebral, accidente cerebro vascular hemorrágico o trauma craneano severo.
- Retinopatía hemorrágica.

Relativas:

- Hipertensión arterial severa controlada
- Úlcera gástrica
- Diátesis hemorrágica
- Disfunción hepática
- Accidente cerebro vascular oclusivo reciente
- Endocarditis
- Hipotensión refractaria a vasopresores (para estreptoquinasa o APSAC)
- El uso previo de estreptocinasa o anistreplase es una contraindicación para su administración repetida durante al menos un año debido a su inmunogenicidad. ¹

CONCLUSIONES :

El infarto agudo al miocardio es una complicación de una serie de eventos que suceden en un paciente con antecedentes de aterosclerosis y trombosis si no se tratan oportunamente.

Por eso debemos tomar en cuenta, la importancia que tiene la historia clínica del paciente cuando llega al consultorio dental, para evitar una emergencia médica en nuestro lugar de trabajo, y de saber como vamos a actuar en ese momento y los fármacos a utilizar (aunque sabemos que cada paciente que llega a nuestro consultorio es un paciente de alto riesgo).

Al término de esta tesina conocimos un poco mas de una alternativa en el tratamiento del IAM, así como de los fenómenos en la coagulación .Como ya lo mencionamos cuando se reviso en el tratamiento del IAM, este tipo de pacientes en su tratamiento definitivo necesitan ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos coronarios, por lo tanto en el consultorio dental nosotros podremos brindarle la ayuda necesaria para que se pueda atender lo mas pronto posible, ya que muchas veces de esto depende la sobrevivencia del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Enfermedad Coronaria. Manejo Práctico. Mauricio Pineda Correa, Escuela Colombiana de medicina, colección educación medica, Vol.14, 1994.
2. - Infarto Agudo del Miocardio.Republica Dominicana, Sociedad Dominicana de Cardiología, Editorial Republica Dominicana. Inc. 1999.
3. - Infarto Agudo Del Miocardio.Opciones, Diagnostico y Terapéuticas actuales. Dr. Cesar M. Sarra, Editorial atlante SRL, 1995.
4. - Infarto Agudo del Miocardio. Mariano Shapiro Campaña, Editorial Continental-S.A 1994.
5. - Texto / atlas de histología. Thomas S. Leeson. Md. PHD Editorial interamericana Mc-Graw-Hill, 1990.
6. - Medicina Interna.N. Kelley, Editorial medica panamericana, 1990.Vol.1.
7. - Medicina Interna. A.Von Domarius, P. Farreras Valenti, Editorial Doyma, 1990.
- 8.- Patología Estructural y Funcional. Robbins ,J.C. 5ta, ed. México, Ed. Interamericana,1995.
9. - Patología General, Parakrama Chandrossoma. Clive r.taylor, Editorial manual moderno, 2da.edición,1995.
10. - Principios de Medicina Interna de Harrison, Kurt J. Isselbacher, Eugene Brauewalb, Editorial Mc.Graw-Hill Interamericana, 13 edición. Vol.1

11. - <http://www.medicos.sa.cr/revista/vol3/3/revi4.htm>
12. - <http://www.drscope.com/cardiologia/pac/aterocl.htm>
13. - <http://www.saludhoy.com/hm/terc/articulo/atero1.html>
14. -
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000171.htm#Nombres%20alternativos>
15. - <http://www.galenored.com/saludable/arterioescl.htm>
16. -
<http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1arterioesclerosis.html>
17. - <http://www.galenored.com/vsaludable/patologias/arterioescl.htm>
18. - <http://www.avera.org/adam/esp/encv/article/000195.htm>
- 19.-
<http://www.miexamen.com/individuo%20con%20lesiones%20cardiovasculares.htm>
20. - http://www.avera.org/adam/esp_ini/agepages/17004.htm
21. - <http://www.tuotromedico.com/temas/infarto.htm>
22. -
http://www.abccmedicus.com/articulo/id/227/pagina/2/trombolisis_situaciones_agudas.html
23. -

<http://www.uninet.principiosdeurgencias,emergenciasycuidadoscriticos.com.mx>

24. - <http://www.geocites.com/HotSprings/Villa/1585/fibrino.htm>

25. - <http://www.visualus.com/vs/B2C/cp/eciclopedia/ESP/encv/article/000195isp>

26. - <http://www.nasalus.com/vs/B2C/en/enciclopedia/ESP/encu/article/000195isp>

27. - <http://www.methodistheahh.com/spanish/blood/thrombosis.htm>

28. - <http://www.compusive.com/homepages/casals/14cap.htm>

29. - <http://www.tusalud.com.mx/R0819.htm>

30. - <http://www.iab.esd/diccio/T/Tr.htm>

31. - http://www.com/apuntes/medicina/trombo_embo

32. - <http://www.tiede/catai/patol/lección15/p3.htm>

33. - <http://www.net/catai/potol/lección15/p3.htm>