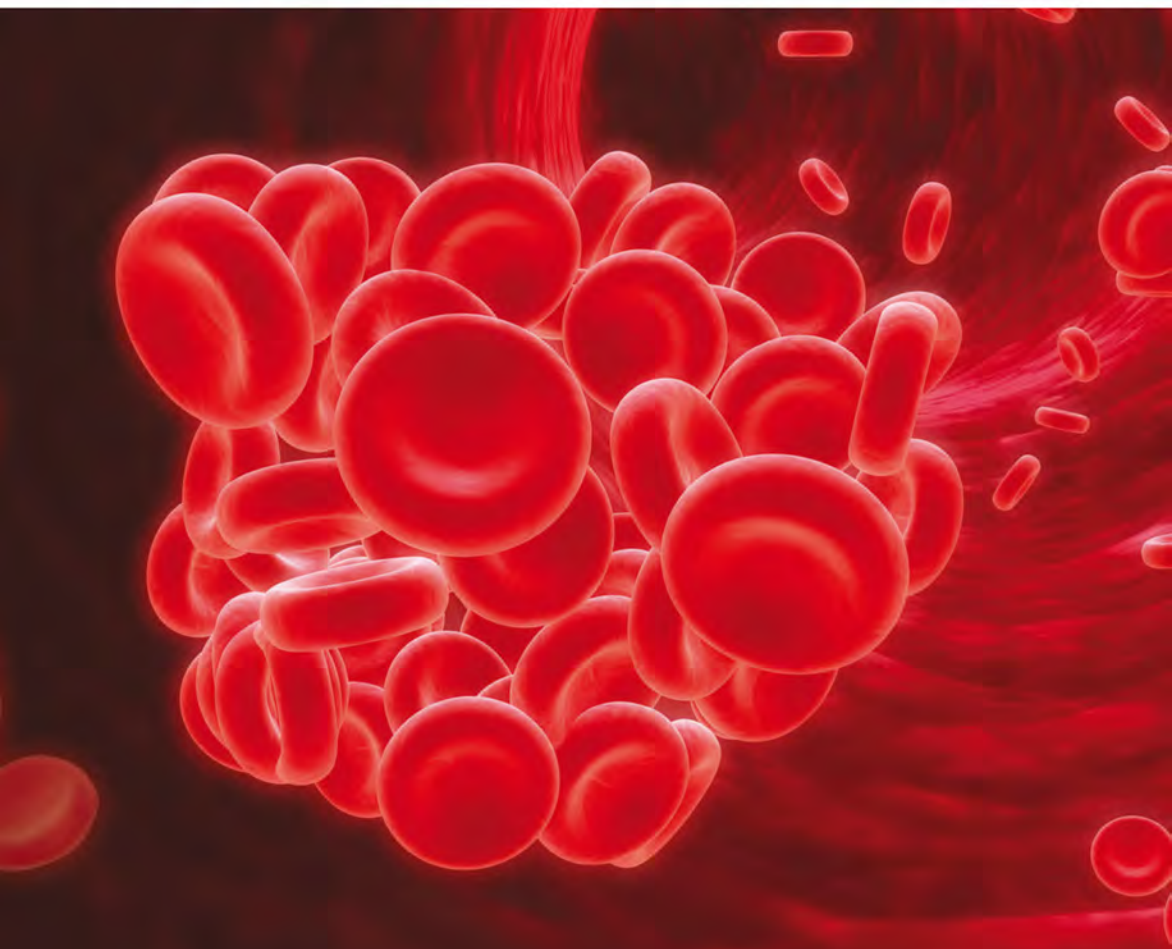


MANUAL DE TROMBOSIS Y TERAPIA ANTITROMBÓTICA



Luis Fernando García-Frade Ruiz

MANUAL DE TROMBOSIS Y TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Manual de trombosis y terapia antitrombótica

Luis Fernando García–Frade Ruiz

Médico Internista del Hospital Ángeles del Pedregal.
Licenciatura como Médico Cirujano en la
Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad “La Salle”.
Diplomado en Diabetes, Hipertensión y Obesidad,
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Especialidad en Medicina Interna en la Universidad “La Salle”,
Hospital Ángeles del Pedregal.



**Editorial
Alfil**

Manual de trombosis y terapia antitrombótica

Todos los derechos reservados por:
© 2008 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com

ISBN 978–607–8283-96-5

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Irene Paiz, Berenice Flores

Revisión técnica:
Dr. Diego Armando Luna Lerma

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado–Carlos Castell

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Septiembre de 2008

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dra. Yolanda Aburto

Departamento de Terapia Endovascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Terapia Endovascular Neurológica, Centro Integral de Enfermedad Vascular Cerebral, Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 8

Dr. Marlon Patricio Aguirre Espinosa

Cardiólogo ecocardiografista del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 22

Dr. Raúl Ariza Andraca

Médico internista. Miembro del Comité Académico de la UNAM. Investigador Nacional. Profesor de Medicina Interna.

Capítulo 17

Dr. José de Jesús Arredondo Sandoval

Médico internista egresado de la Universidad “La Salle” y del Hospital Ángeles del Pedregal. Médico adscrito al servicio de Nefrología del HGZ No. 3 del IMSS, Cancún, Quintana Roo.

Capítulo 4

Dr. Luis León Arrieta Sandoval

Médico cardiólogo intervencionista del Hospital Ángeles del Pedregal con estudios de posgrado en Lisboa, Portugal.

Capítulos 6, 13

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Jefa del Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI”, IMSS. Investigadora Nacional. Profesora de Reumatología.

Capítulo 17

Dr. René Bourlon Cuéllar

Médico internista y profesor adjunto del curso de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal. Consejero titular y tesorero del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Capítulos 2, 20

Dra. Christianne Bourlon de los Ríos

Médico pasante de servicio social. Universidad Panamericana.

Capítulos 2, 20

Dra. María Teresa Bourlon de los Ríos

Médico cirujano egresada de la Universidad Panamericana. Residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulos 2, 20

Dr. Sergio Cortés Ocampo

Médico egresado de la UNAM con especialidad en Medicina Interna y Medicina Crítica, adscrito al Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 9

Dr. Carlos F. Cuevas García

Jefe del Departamento de Neurología del CMN “Siglo XXI”, IMSS. Profesor titular de posgrado de Neurología, UNAM.

Capítulo 10

Dr. Víctor A. de la Garza Estrada

Médico internista del Hospital Ángeles del Pedregal. Jefe de la División de Medicina del Hospital Ángeles del Pedregal. Secretario del Colegio de Medicina Interna de México.

Capítulo 16

Dr. Luis Fernando García–Frade Ruiz

Médico Internista del Hospital Ángeles del Pedregal. Licenciatura como Médico Cirujano en la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad “La Salle”. Diplomado en Diabetes, Hipertensión y Obesidad, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Especialidad en Medicina Interna en la Universidad “La Salle”, Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulos 1, 4, 7, 5, 14, 16, 18, 19, 24, 25

Dr. Rafael Hurtado Monroy

Jefe del Departamento de Hematología del Hospital Ángeles del Pedregal. Miembro de la Sociedad Americana de Hematología y de la Sociedad Americana de Oncología.

Capítulo 3

Dr. Angel Lee

Terapia Endovascular Neurológica, Centro Integral de Enfermedad Vascular Cerebral, Hospital Ángeles del Pedregal. Consultante de Neurocirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 8

Dra. Ana Paula Mas Martínez

Médico cirujano egresada de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad “La Salle”. Diplomado de Nutrición, UNAM.

Capítulos 24, 25

Dra. Tania Teresa Mora Arias

Médico cirujano egresada de la Universidad “La Salle”. Residente del tercer año de la especialidad de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 3

Dr. Gaspar Alberto Motta Ramírez

Médico radiólogo con posgrado en Imagen Seccional del Cuerpo en *Cleveland Clinic Foundation*. Jefe del departamento de Radiología e Imagen de la Unidad de Especialidades Médicas. Coordinador de TC del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 23

Dr. Luis Fernando Mundo Gallardo

Médico gastroenterólogo y endoscopista del Hospital Ángeles del Pedregal. *Fellow* del *American College of Gastroenterology*. Gobernador del Capítulo México del *American College of Gastroenterology*.

Capítulo 15

Dr. Víctor Hugo Navarro Ceja

Médico adscrito al servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del CMN “Siglo XXI”, IMSS. Coordinador del Comité de Flebología de la Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascul ar, A. C. Médico adscrito del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulos 11, 12

Dr. José Eladio Ortiz Solís

Médico cardiólogo adscrito del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI”, IMSS. Cardiólogo intervencionista del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 6

Dr. Juan Carlos Peláez Piedrahita

Médico cardiólogo del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 7

Dra. Irene Pérez Páez

Médico cirujano egresada de la UNAM. Residente del cuarto año de la especialidad de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 10

Dr. Eduardo Perusquia Ortega

Jefe del Departamento de Neurofisiología del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 8

Dr. Óscar Quiroz Castro

Médico radiólogo coordinador de PET–CT del departamento de Imagen del Hospital Ángeles del Pedregal. Ex–presidente de la Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen.

Capítulo 23

Dr. Francisco Javier Roldán Gómez

Cardiólogo ecocardiografista del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Investigador Nacional.

Capítulos 22, 25

Dr. Jorge Santos

Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica, Centro Médico “La Raza”, IMSS.

Capítulo 8

Dr. Salvador Vargas Cruz

Egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Especialista en Cirugía General egresado del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI”, IMSS. Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General y de la Asociación Latinoamericana de Cirugía Endoscópica. Miembro de la Sociedad Médica del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 15

Dr. Pablo Vargas Viveros

Médico internista del Hospital Ángeles del Pedregal. Profesor de Medicina y Hematología de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad “La Salle”.

Capítulo 3

Dra. Miriam Villada Mena

Médico intensivista de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México. Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 21

Dr. Alejandro Zárate Aspiros

Médico anestesiólogo e intensivista del Hospital Ángeles del Pedregal.

Capítulo 13

Dr. Marco Antonio Zenteno

Jefe del Departamento de Terapia Endovascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Profesor Titular del Curso en la UNAM. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Capítulo 8

Contenido

Prefacio	XV
<i>Rafael Hurtado Monroy</i>	
Introducción	XVII
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
1. Sistema normal de la coagulación	1
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
2. Síndrome de resistencia a la insulina y trombosis	11
<i>René Bourlon Cuéllar, María Teresa Bourlon de los Ríos, Christianne Bourlon de los Ríos</i>	
3. Trombofilia	25
<i>Pablo Vargas Viveros, Tania Teresa Mora Arias, Rafael Hurtado Monroy</i>	
4. Agentes antitrombóticos	39
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz, José de Jesús Arredondo Sandoval</i>	
5. Profilaxis antitrombótica	69
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
6. Angina inestable e infarto del miocardio	87
<i>Luis León Arrieta Sandoval, José Eladio Ortiz Solís</i>	
7. Fibrilación auricular y trombosis	101
<i>Juan Carlos Peláez Piedrahita, Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	

8. Enfermedad carotídea	115
<i>Eduardo Perusquia Ortega, Angel Lee, Yolanda Aburto, Jorge Santos, Marco Antonio Zenteno</i>	
9. Isquemia cerebral transitoria e infarto cerebral	147
<i>Sergio Cortés Ocampo</i>	
10. Trombosis venosa cerebral	155
<i>Carlos F. Cuevas García, Irene Pérez Páez</i>	
11. Trombosis venosa profunda	183
<i>Víctor Hugo Navarro Ceja</i>	
12. Insuficiencia arterial periférica	193
<i>Víctor Hugo Navarro Ceja</i>	
13. Tromboembolia pulmonar	209
<i>Luis L. Arrieta Sandoval, Alejandro Zárate Aspiros</i>	
14. Enfermedad vascular renal	225
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
15. Trombosis mesentérica	243
<i>Luis Fernando Mundo Gallardo, Salvador Vargas Cruz</i>	
16. Trombosis en el paciente oncológico	257
<i>Víctor A. de la Garza Estrada, Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
17. Enfermedad inmunitaria y trombosis. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	275
<i>Raúl Ariza Andraca, Leonor A. Barile Fabris</i>	
18. Embarazo y trombosis	283
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
19. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis	303
<i>Luis Fernando García-Frade Ruiz</i>	
20. Trombocitopenia inducida por heparina. Síndrome de HIT .	315
<i>René Bourlon Cuéllar, María Teresa Bourlon de los Ríos, Christianne Bourlon de los Ríos</i>	
21. Trombosis en el paciente crítico	329
<i>Miriam Villada Mena</i>	
22. Ecocardiografía en el paciente con trombosis	343
<i>Marlon Patricio Aguirre Espinosa, Francisco Javier Roldán Gómez,</i>	
23. Imagenología en el paciente con trombosis	353
<i>Óscar Quiroz Castro, Gaspar Alberto Motta Ramírez</i>	

24. Interacciones farmacológicas y alimenticias en el paciente con trombosis	367
<i>Ana Paula Mas Martínez, Luis Fernando García–Frade Ruiz</i>	
25. Trombosis venosa yugular interna espontánea	379
<i>Luis Fernando García–Frade Ruiz,</i>	
<i>Francisco Javier Roldán Gómez, Ana Paula Mas Martínez</i>	
Índice alfabético	385

Prefacio

Dr. Rafael Hurtado Monroy

Con enorme gratitud recibo la invitación del Dr. Fernando García–Frade Ruiz para escribir el prefacio del *Manual de trombosis y terapia antitrombótica*.

La preocupación de abordar las principales causas de muerte de cualquier país implica la implementación de medidas de prevención como la mejor forma de hacer medicina. Después de los accidentes, las enfermedades trombóticas ocupan los primeros lugares de causas de muerte en países del primer mundo y, curiosamente, también en el nuestro.

El conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis permitió establecer causas indirectas y logró establecer medidas profilácticas que son efectivas aun en nuestros días, pero que se siguen sin tenerlas en cuenta como una prioridad, sobre todo en el paciente en hospitalización, e involucra a la mayoría de las especialidades médicas y quirúrgicas.

En los últimos años se dieron avances muy importantes en la etiología de la trombosis, donde la deficiencia hereditaria cuantitativa y/o cualitativa de los inhibidores naturales de la coagulación influyó en definir el término de trombofilia primaria, y la secundaria para el resto.

La trascendencia de estas aportaciones llevó a una mayor sofisticación en el diagnóstico y sobre todo en el tratamiento; p. ej., un paciente con trombofilia primaria requerirá tratamiento profiláctico de por vida, no así en un caso de trombosis aislada secundaria.

La fase hemostática no se escapa de los avances en la enfermedad trombótica arterial, donde las plaquetas y el daño vascular representan un papel central en la fisiopatología y el desarrollo también sofisticado de nuevos recursos terapéuti-

cos con terapia endovascular y/o la combinación de antiagregantes plaquetarios específicos con anticuerpos monoclonales blanco dirigidos.

Las consecuencias de los procesos trombóticos todavía son un reto para el futuro y no hay un estándar de oro en la respuesta a la recanalización vascular y el reparo tisular. El uso de fibrinolíticos no es tan popular por el limitado tiempo de su indicación, pero sobre todo por sus complicaciones.

La elaboración de un manual representa un gran esfuerzo para el experto, con el objeto de proporcionar una lectura rápida de los conocimientos básicos ya establecidos; le permite al lector obtener una respuesta concisa del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades trombóticas. Este libro es una muestra clara de la participación multidisciplinaria de la hematología y la medicina interna con el resto de las especialidades médico–quirúrgicas.

Introducción

Dr. Luis Fernando García–Frade Ruiz

El fenómeno trombótico constituye el resultado de un sinnúmero de desencadenantes comunes en la actualidad, los que, sumados a padecimientos quizá aún desconocidos por la ciencia, colocan a la enfermedad trombótica como una de las principales causas de muerte en nuestros días tanto en México como en el resto del mundo, sin respetar diferencias en desarrollo, económicas ni políticas.

La trombosis es la causa más común de muerte en EUA, en donde más de dos millones de personas mueren al año a consecuencia de un evento trombótico arterial o venoso y en donde un número similar presentan un fenómeno trombótico no fatal a manera de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, trombosis coronaria y otros.

En nuestro país la diabetes mellitus figura de manera general como la principal causa de muerte, seguida de la enfermedad isquémica del corazón, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la enfermedad cerebrovascular ocupa la tercera causa de muerte en personas del género femenino y la cuarta en los hombres, es decir, los fenómenos isquémicos causan una mayor cantidad de defunciones en nuestros días que las enfermedades malignas e infecciosas, incluyendo al SIDA. Así, la trombosis contribuye a una extraordinaria morbilidad, mortalidad y costos en el cuidado médico.

Nos encontramos, entonces, ante una epidemia de eventos trombóticos en donde los avances en el conocimiento y el entendimiento de los mecanismos de la coagulación han resultado en que los médicos podamos contar con técnicas diagnósticas útiles para la precisa evaluación de los pacientes, con lo que aproximadamente de 80 a 90% de los enfermos tendrán una etiología definida.

Es necesario hacerle frente a la enfermedad, para lo cual se requiere de la adecuada capacitación y actualización tanto de los médicos de primer contacto como de los especialistas para la oportuna identificación de los factores de riesgo, la implementación de medidas profilácticas, el estudio integral y multidisciplinario de los pacientes, sistemas adecuados y confiables para la atención de las urgencias a nivel prehospitalario que permitan el pronto traslado de los pacientes a un servicio de atención médica, recursos materiales tales como salas de hemodinamia, departamentos completos de imagenología, laboratorios clínicos especializados, equipos para terapia endovascular y agentes antitrombóticos a lo largo de la República, así como en cada uno de los grandes hospitales institucionales y privados, además de los correspondientes recursos humanos, como cardiólogos intervencionistas, angiólogos y demás especialistas: hematólogos, neurólogos, internistas, intensivistas, nutriólogos, radiólogos, oncólogos, etc., lo que en resumen se traduce en una necesidad de estrategias a nivel nacional y altos costos, lo que permitirá en un futuro lograr disminuir la alta morbimortalidad que genera la enfermedad trombotica.

El presente texto se encuentra conformado por la valiosa participación de diversos especialistas y subespecialistas expertos en el tema, lo que sin duda lo convierte en una fuente útil de consulta tanto para el personal médico como el paramédico y el administrativo involucrados en el cuidado de los enfermos.

El *Manual de trombosis y terapia antitrombótica* simboliza el trabajo multidisciplinario que debe ejemplificar la labor diaria con nuestros enfermos, en donde el fin común, sin importar la especialidad médica, es la unión entre los que nos dedicamos al cuidado de la salud para, además de intentar tanto prolongar como mejorar la calidad de vida de quienes requieren de nuestro servicio, seamos a la vez capaces de mantenernos actualizados y bajo aquella mística de humanismo en donde siempre lo más importante sean nuestros pacientes.

*La medicina "fina" es aquella en la que toda indicación terapéutica
se fundamenta en un conocimiento
fisiopatológico y farmacológico actualizado.
Dr. L. Fernando García-Frade Ruiz*

Agradezco a todos los médicos y a Editorial Alfil, que con su esfuerzo y confianza hicieron posible la publicación de este libro.

*Dedicado a todos los médicos y a sus familias,
que en su labor diaria reflejan “el haber nacido para dar”.*

Sistema normal de la coagulación

Luis Fernando García–Frade Ruiz

Desde el punto de vista didáctico, el sistema de la coagulación se divide en tres grandes fases: fase vascular, fase plaquetaria y fase plasmática. Dichos procesos suceden en realidad de manera simultánea y constante en el organismo con el fin de evitar la pérdida extravascular de sangre y llevar a cabo la reparación del vaso sanguíneo lesionado.

CLASIFICACIÓN

El sistema de la coagulación se divide en hemostasia primaria y hemostasia secundaria. La hemostasia primaria se refiere a la respuesta celular, mientras que la secundaria comprende a los factores solubles circulantes de la coagulación que convergen en una cascada de reacciones enzimáticas para generar fibrina como producto final.

Los componentes celulares y proteínicos de la coagulación se encuentran eficazmente coordinados y son interdependientes.

FASE VASCULAR

Ante la lesión de la pared vascular de un vaso sanguíneo se activa de manera inmediata la primera fase de la coagulación mediante un mecanismo de vasoconstricción, llamado fase vascular, el cual de forma mecánica disminuye la pérdida sanguínea a través de la disrupción vascular.

La contracción vascular se debe a reflejos nerviosos, espasmo miógeno local y factores humorales procedentes del tejido traumatizado y de las plaquetas sanguíneas.

En los vasos pequeños, las plaquetas son responsables de la mayor parte de la vasoconstricción por liberación de la sustancia vasoconstrictora tromboxano A₂. Cuanto mayor sea el traumatismo que sufra el vaso, mayor será la intensidad del espasmo. Este espasmo vascular se puede prolongar durante varios minutos o incluso horas, y en el transcurso de este tiempo ocurren los procesos de taponamiento plaquetario y fase plasmática.

FASE PLAQUETARIA

Las plaquetas son minúsculos discos redondos u ovalados de 2 a 4 µm de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos, que son células extremadamente grandes de la serie hematopoyética de la médula ósea, que se segmentan en la propia médula o poco después de abandonarla. La concentración normal de plaquetas en la sangre es de 150 000 a 450 000 por µL. Las plaquetas carecen de núcleo y contienen en su citoplasma factores activos, como:

1. Moléculas de actina y miosina, semejantes a las que se encuentran en las células musculares.
2. Residuos de retículo endoplásmico y de aparato de Golgi, que sintetizan diversas enzimas y almacenan grandes cantidades de iones de calcio.
3. Sistemas enzimáticos capaces de formar ATP y ADP.
4. Sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas.
5. Una proteína llamada factor estabilizador de la fibrina.
6. Un factor de crecimiento que hace que las células endoteliales, las del músculo liso vascular y los fibroblastos se multipliquen y crezcan, lo cual produce la reparación de la pared vascular lesionada.

Las plaquetas tienen una vida media de 8 a 12 días, al final de los cuales parecen haber agotado su proceso vital.

En condiciones normales 1×10^{12} plaquetas fluyen de manera continua a través de 1 000 m² de superficie vascular en el organismo sin adherirse ni agregarse; no obstante, una disrupción de la integridad de la pared vascular da lugar a interacciones complejas entre las plaquetas circulantes, las células endoteliales y las estructuras subendoteliales.

De manera simultánea a la fase vascular se activa la segunda fase de la coagulación, llamada fase plaquetaria o hemostasia primaria, la cual tiene la finalidad de formar un tapón plaquetario sobre la lesión endotelial. Durante los primeros minutos posteriores a la lesión vascular estas dos primeras fases de la coagulación

intentan inhibir la pérdida extravascular de sangre a través de la fase plaquetaria, la cual se divide a su vez en tres grandes pasos:

- Adhesión plaquetaria.
- Liberación granular.
- Agregación plaquetaria.

Adhesión plaquetaria

Tras la lesión de la pared vascular el vaso sanguíneo expone hacia el interior de la luz vascular el colágeno subendotelial, sitio en donde las plaquetas se adhieren a través de su receptor, la glucoproteína Ia/IIa.

Dicha unión entre las plaquetas y el colágeno subendotelial se refuerza a través de la glucoproteína adhesiva conocida como factor de von Willebrand, la cual se “ancla” en las plaquetas a través del receptor de glucoproteína Ib/IX en un extremo y del colágeno subendotelial por el otro.

Enseguida se unen a las plaquetas los llamados agonistas plaquetarios, como la adrenalina, la trombina y la colágena, tras lo cual se activan dos enzimas de la membrana plaquetaria: la fosfolipasa C y la fosfolipasa A₂, que catalizan la liberación de ácido araquidónico a partir de dos fosfolípidos de membrana: el fosfatidil inositol y la fosfatidil colina.

El ácido araquidónico forma endoperóxidos a través de la ciclooxigenasa (la cual puede ser inhibida por los AINEs). Estos endoperóxidos pueden formar tromboxano A₂ en presencia de la tromboxano sintetasa o formar prostaciclina (PGI₂) en presencia de la prostaciclín sintetasa.

El tromboxano A₂ aumenta a su vez la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación plaquetaria, mientras que la prostaciclina la inhibe, como se muestra en la figura 1-1.

Liberación granular

Por otro lado, la hidrólisis del fosfolípido de membrana, el fosfatidil inositol 4-5 bifosfato (PIP₂), produce diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). Este último interviene en el movimiento de calcio en el citosol plaquetario y estimula la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, la que interactúa con la actina para facilitar el movimiento de los gránulos plaquetarios.

El DAG activa la proteincinasa C, que a su vez fosforila otras proteínas que sirven para la secreción de las granulaciones plaquetarias.

Tras la activación plaquetaria, las plaquetas secretan al plasma el contenido de sus gránulos, los cuales contienen los siguientes elementos:

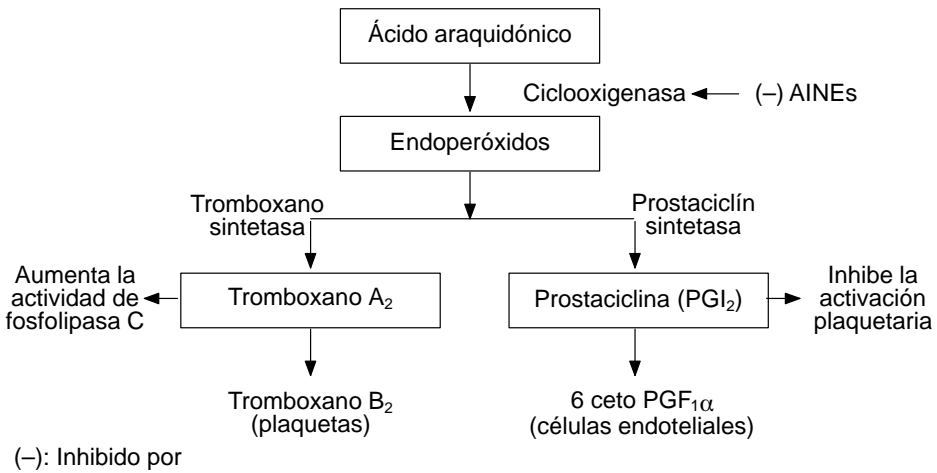


Figura 1–1. A partir del ácido araquidónico se forman endoperóxidos en presencia de la ciclooxigenasa, misma que puede ser inhibida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En presencia de la tromboxano sintetasa se forma tromboxano A₂, potente activador plaquetario. La formación de prostaciclina (PGI₂) en presencia de la prostaciclín sintetasa inhibe la activación plaquetaria.

- 1. Gránulos densos:** calcio, serotonina y adenosín difosfato (ADP).
- 2. Gránulos alfa:** factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF) y factor plaquetario-4.

Agregación plaquetaria

El ADP liberado a partir de los gránulos densos se une a un receptor que cuando se activa modifica la configuración del complejo del receptor plaquetario, la glucoproteína IIb/IIIa, a la cual se une el fibrinógeno y las plaquetas entre sí, formando de manera final un tapón plaquetario en el sitio de la lesión endotelial.

El PDGF estimula el crecimiento y la migración de los fibroblastos y de las células musculares lisas de la pared vascular, lo cual genera el proceso de reparación del vaso sanguíneo lesionado.

Mientras se llevan a cabo los mecanismos mencionados, las proteínas plasmáticas de la coagulación se activan de manera simultánea para iniciar la fase plasmática de la coagulación, también llamada hemostasia secundaria. La superficie fosfolipídica de las plaquetas desempeña un papel fundamental, ya que sobre ella se activan las proteasas de la cascada de la coagulación para formar el coágulo de fibrina.

Agregación plaquetaria bajo condiciones patológicas

Las plaquetas desempeñan una función básica en la patogénesis de la aterotrombosis aguda, la cual es el sustrato patológico de los eventos vasculares agudos, como el infarto agudo del miocardio y el accidente cerebrovascular. En el caso de la formación del trombo patológico existe una disfunción local de las células endoteliales asociadas con mecanismos inflamatorios. Las plaquetas participan en la formación del trombo sobre la placa aterosclerótica rota y en la formación de la placa por sí misma. Las plaquetas liberan ligandos adhesivos, como la P-selectina, y proveen una superficie fosfolipídica para el reclutamiento de células mononucleares y linfocitos, los cuales contribuyen al proceso inflamatorio local asociado con la aterosclerosis. Además, los gránulos plaquetarios contienen factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el cual es importante para la proliferación celular en la expansión de la lesión aterosclerótica.

FASE PLASMÁTICA

En la década de 1960 se propuso un modelo de la cascada de la coagulación compuesto por una serie de pasos secuenciales, donde la activación de un factor de la coagulación guía a la activación de otro para concluir en la generación de trombina.

La fase plasmática de la coagulación o hemostasia secundaria tiene la finalidad de formar trombina suficiente para convertir el fibrinógeno en fibrina y reforzar así el tapón plaquetario creado en la hemostasia primaria a través de un segundo tapón formado por fibrina. En la fase plasmática intervienen los llamados factores de la coagulación, que en su mayor parte son formas inactivas de enzimas proteolíticas. Cuando son convertidas a las formas activas, sus acciones enzimáticas causan reacciones en cascada del proceso de coagulación. Como se indica en el cuadro 1-1, la mayor parte de estos factores se designan con números romanos. Desde el punto de vista didáctico, la fase plasmática de la coagulación se divide en cuatro reacciones:

Reacción I

Fase intrínseca o de contacto de la coagulación

El factor XII (Hageman), el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) y la precalicreína (Fletcher) forman un complejo con el colágeno vascular. Tras la unión de estos elementos, el factor XII se convierte en su forma activa en el factor XIIa, que en seguida convierte a la PK en calicreína y en el factor XI en su forma acti-

Cuadro 1–1. Factores de la coagulación sanguínea y sus sinónimos

Factor	Sinónimos
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Tromboplastina (tisular)
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina, globulina aceleradora, factor lábil, cofactor de tromboplastina
Factor VI	Ya no se emplea
Factor VII	Proconvertina, factor estable, acelerador plasmático para conversión de protrombina
Factor VIII	Factor antihemofílico, globulina antihemofílica, factor antihemofílico A
Factor IX	Factor Christmas, factor antihemofílico B
Factor X	Factor Stuart–Prower, factor Stuart
Factor XI	Antecedente plasmático de tromboplastina
Factor XII	Factor Hageman, factor de contacto
Factor XIII	Factor estabilizante de fibrina, factor Laki–Lorand
Precalicreína	Factor Fletcher
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald, HMWK

vada XIa. A su vez, la calicreína acelera la conversión del factor XII en XIIa y el factor XIa participa en las reacciones subsecuentes.

Reacción II

Vía extrínseca o dependiente de un factor tisular

En esta reacción se forma un complejo entre el factor VII, el calcio y el factor tisular. Este último es una lipoproteína que se encuentra en todas las membranas celulares y que queda expuesto tras una lesión tisular.

Por otro lado, los factores II, VII, IX y X, llamados “vitamina K dependientes”, requieren calcio y vitamina K para adquirir su actividad biológica. Estas proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado, donde una carboxilasa que depende de vitamina K cataliza una modificación translacional específica que añade un segundo grupo carboxilo a ciertos residuos de ácido glutámico.

Una pareja de estos residuos de ácido dicarboxilglutámico se une al calcio, el cual fija estas proteínas a las superficies de los fosfolípidos cargados negativamente y les confiere su actividad biológica.

La inhibición de la reacción bioquímica señalada es el mecanismo a través del cual actúan los anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarina).

Reacción III

Vía común

En esta reacción el factor X es activado por las proteasas formadas en las dos reacciones previas. En una reacción se forma un complejo que depende de calcio entre los factores VIII, IX y X, donde primero se convierte el factor IX en IXa gracias al factor XIa sintetizado en la vía intrínseca. Después el factor X es activado por el factor IXa en concierto con el factor VIII. La activación de los factores IX y X proporciona una unión importante entre las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación.

Reacción IV

En esta reacción la protrombina se convierte en trombina en presencia del factor V, el calcio y los fosfolípidos. La trombina desempeña varias funciones, como la conversión de fibrinógeno en fibrina y la activación de los factores V, VIII y XIII (factor estabilizador de la fibrina), y estimula la adhesión y la agregación plaquetarias.

Tras la liberación de fibrinopéptidos A y B de las cadenas α y β del fibrinógeno, la molécula modificada, ahora llamada monómero de fibrina, se polimeriza en un gel insoluble. El polímero de fibrina es estabilizado por el enlace cruzado de cadenas mediante el factor XIIIa.

De esta manera la hemostasia secundaria concluye con la formación de un tapón de fibrina sobre el tapón plaquetario, producto de la hemostasia primaria.

FIBRINÓLISIS

La lisis del coágulo y la reparación del vaso comienzan inmediatamente después de la formación del tapón hemostático definitivo. La fibrinólisis es esencial para remover los coágulos intravasculares durante el proceso de reparación y evitar la trombosis. El depósito intravascular de fibrina también se asocia con el desarrollo de aterosclerosis. Un sistema fibrinolítico efectivo tiende a proteger contra el proceso crónico de enfermedad vascular aterosclerótica y el proceso de trombosis aguda.

Existen tres activadores principales del sistema fibrinolítico: los fragmentos del factor de Hageman, la urocinasa (UK) y el activador tisular del plasminógeno (tPA). Este último se difunde desde las células endoteliales y convierte al plasminógeno, absorbido en el tapón de fibrina, en plasmina.