

Algo más que inflamación vascular

Luis Fernando García-Frade Ruiz,* José de Jesús Arredondo Sandoval**

RESUMEN

En la actualidad, el proceso aterosclerótico es el resultado de un sinnúmero de desencadenantes comunes que lo colocan, junto con la enfermedad trombótica pura, como una de las principales causas de muerte en México y en el resto del mundo. Los autores intentamos de manera ambiciosa integrar varias patologías hasta ahora estudiadas por separado de manera didáctica, en una sola, así como simplificar las múltiples variables con las que los internistas nos enfrentamos en relación con el fenómeno aterotrombótico y trombótico puro desde un enfoque celular para facilitar su posterior entendimiento de intervención farmacológica. Se mencionan, además, las actualidades en cuanto al manejo farmacológico desarrolladas recientemente para mejor control de los factores de riesgo de aterosclerosis y para la inflamación endotelial, la aterosclerosis y la trombosis pura.

Conclusión: existe una exposición creciente en la población mundial a factores de riesgo cardiovascular, con lo que la incidencia de los fenómenos vasculares a manera de aterotrombosis y trombosis pura se han convertido en el epicentro del paciente con múltiples enfermedades, lo que conlleva de manera implícita múltiples diagnósticos con múltiples fármacos, múltiples interacciones farmacológicas y múltiples médicos a la vez, lo que genera la necesidad de la intervención de la medicina interna como integradores de las demás áreas médicas.

Palabras clave: factores de riesgo vascular, aterotrombosis, trombosis.

ABSTRACT

The atherosclerotic process represents the end point of different common triggers which means that is one of the most frequent causes of death in Mexico and in the rest of the world besides the thrombotic disease. In the present paper the authors wanted to integrate different diseases that traditionally were studied separately for teaching purposes into one disease, and simplify the multiple variables to which the internists confronts on a daily basis related to the thrombotic phenomenon from a cellular point of view, making easier the pharmacologic treatment, including an update of the pharmacologic treatment for the atherosclerosis risk factors and for endothelial inflammation.

Conclusion: more people are exposed to more cardiovascular risk factors which means that the vascular phenomenon like atherothrombosis and pure thrombosis, had become the center of the patient with multiple diseases which also represents multiple drugs, multiple pharmacologic interactions and multiple physicians at the same time, making imperious the intervention of the Internal Medicine physicians as integrators of all the medical areas.

Key words: cardiovascular risk factors, atherothrombosis, thrombosis.

El proceso aterosclerótico es resultado de un sinnúmero de desencadenantes comunes que, sumados a padecimientos aún desconocidos por la ciencia,

colocan a la aterosclerosis y a la enfermedad trombótica pura como una de las principales causas de muerte en nuestros días en México y en el resto del mundo.¹ Las enfermedades cardiovasculares son la causa de 40% de las defunciones en Norte América y la principal causa de muerte en los hombres del continente Europeo.²

En nuestro país la diabetes mellitus figura, de manera general, como la principal causa de muerte (la principal causa de muerte en los diabéticos tipo 2 es la cardiopatía isquémica), seguida de la enfermedad isquémica del corazón, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en mujeres y la cuarta en hombres.¹ El resultado al final del camino de numerosos factores de riesgo comunes en nuestros días es la isquemia, donde en la

* Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

** Medicina Interna. Hospital General Regional número 17, IMSS. Cancún, QR.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade. Camino a Santa Teresa 1055 consultorio 1037, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com
Recibido: 7 de julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Frade RLF, Arredondo-Sandoval JJ. Algo más que inflamación vascular. Med Int Mex 2010;26(6):597-607.

mayoría de los casos todo principia con la inflamación endotelial.

Es importante resaltar que el fenómeno trombótico constituye el factor desencadenante de la isquemia final en el proceso aterosclerótico. La trombosis sin placa aterosclerótica de base (a lo que llamaremos “trombosis pura”), que puede resultar de trombofilias primarias o secundarias, constituyen, en conjunto, las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo e involucran a todas las especialidades médicas, motivo por el que en resumen el fenómeno trombótico precedido o no por una inflamación endotelial focal, sus múltiples causas, su gran abanico de manifestaciones clínicas de acuerdo al territorio afectado siendo arterial o venoso, y su amplio espectro actual de tratamiento farmacológico, debe constituir para los internistas la principal patología en nuestros días desde un concepto integral de diagnósticos específicos y múltiples manejos.

El endotelio vascular es un sistema metabólicamente activo que ayuda a mantener la hemostasia vascular. Además de ser una barrera anatómica para la circulación, el endotelio modula el tono vascular, regula el crecimiento celular local y el depósito de material extracelular, protege a los vasos de sustancias y células tóxicas que se encuentran en la circulación y regula a la vez las respuestas inflamatorias y de reparación del daño local³ (éste último a través de la liberación de agonistas del sistema fibrinolítico [el t-PA]) y de la liberación del factor de crecimiento de las plaquetas a partir de los gránulos alfa plaquetarios.¹

La diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la deficiencia estrogénica, entre otras, se asocian con disfunción endotelial, que resulta en inflamación, oxidación de lipoproteínas, proliferación de células del músculo liso, depósito de material extracelular, acumulación de material rico en lípidos, activación plaquetaria y formación de un trombo.² De esta forma, la disfunción endotelial contribuye al proceso de aterosclerosis-trombosis (aterotrombosis) y a la enfermedad del sistema vascular, incluida a la circulación coronaria, cerebral, mesentérica y periférica.

En este texto los autores intentamos de manera ambiciosa integrar varias patologías hasta ahora estudiadas por separado de manera didáctica, en una sola, así como simplificar las múltiples variables con las que los internistas

nos enfrentamos en relación con el fenómeno atero-trombótico y trombótico puro desde un enfoque celular para facilitar su posterior entendimiento de intervención farmacológica. Por ejemplo, la deficiencia estrogénica se asocia con disfunción endotelial y aterotrombosis, mientras que la terapia hormonal sustitutiva incrementa el riesgo de trombosis pura, lo que resalta la importancia de la medicina interna en nuestros días como integradora de todas las demás áreas médicas.

Principales características de la lesión aterosclerótica
Toda lesión de ateroma es precedida por las “líneas grasas”, que constituyen, en realidad, una acumulación de lípidos y células inflamatorias (macrófagos y células T) por debajo del endotelio. Esas líneas grasas son frecuentes en la población joven (asintomáticas) y pueden progresar a la formación de ateroma o desaparecer de manera eventual. La región central del ateroma está formada por lípidos extracelulares y células espumosas, cubiertos por una capa de músculo liso y colágena (esta última constituye el principal promotor en la activación de la fase plaquetaria-plasmática de la coagulación). Dicha lesión es invadida por células inmunológicas (mastocitos, células T y macrófagos) que dan lugar a todo un proceso inflamatorio mediado por citocinas.^{2,3,4}

La mayoría de los casos de infarto al miocardio se producen con la formación de un trombo en la superficie de la placa formada,⁵ lo que refuerza la importancia del fenómeno trombótico en los pacientes con enfermedad aterosclerótica (aterotrombosis).

La trombosis ocurre, entonces, como consecuencia de dos procesos: ruptura de la placa y erosión endotelial. Tras la ruptura de la placa aterosclerótica se exponen desde su región central al torrente sanguíneo elementos protrombóticos como fosfolípidos y factor tisular.⁵ La exposición de éste último pone en claro que no solo existe activación plaquetaria sino una fase plasmática de la coagulación a través de la vía del factor tisular (vía extrínseca) y sobre la cual los antiagregantes plaquetarios no tienen mayor efecto. Las células inmunológicas activadas producen moléculas inflamatorias y enzimas proteolíticas, las cuales activan a su vez células en la región central de la placa, transformándola de un estado estable a una estructura inestable con riesgo de fractura y formación de trombosis,^{3,5} lo que desde el punto de vista clínico conocemos como síndrome coronario agudo.

Conocidos factores de riesgo en la aterosclerosis, aterotrombosis y trombosis

Los lípidos

La hipercolesterolemia causa activación focal del endotelio arterial, donde la infiltración y retención de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima originan una respuesta inflamatoria. La consecuente oxidación de las LDL conduce a la liberación de fosfolípidos que activan, a su vez, a las células endoteliales.⁶ Las plaquetas son las primeras células circulatorias que responden a la activación de las células endoteliales, las cuales a través de su receptor, la glicoproteína Ib, se adhieren al endotelio dando lugar a la activación de la fase plaquetaria de la coagulación con la consiguiente agregación plaquetaria a través de su glicoproteína IIb/IIIa.⁷

Las células endoteliales activadas expresan varios tipos de moléculas de adhesión de leucocitos, las cuales causan la adherencia de varias células sanguíneas en el sitio de activación. La VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares) responde a la hipercolesterolemia estimulando la adherencia de linfocitos y monocitos en el sitio de la lesión.⁶

La inflamación de la íntima provoca la liberación del factor *estimulante de colonias de macrófagos*, mismo que induce la entrada de monocitos a la placa y su diferenciación a macrófagos, lo que constituye un eslabón crítico en el proceso aterosclerótico. La acumulación de partículas de LDL oxidadas da lugar a la formación de las células prototipo de la aterosclerosis, las llamadas “células espumosas” mismas que producen citocinas inflamatorias, proteasas y moléculas citotóxicas.^{2,3}

Las HDL inhiben la oxidación de las LDL, la expresión de las moléculas de adhesión, el reclutamiento de monocitos y pueden además reducir el riesgo de trombosis por inhibición tanto de la activación como de la agregación plaquetaria.⁸

Los pacientes con niveles bajos de HDL (menor a 40 mg/dL en hombres y menor a 50 mg/dL en mujeres) presentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria, reestenosis posterior a angioplastia y muerte por causas cardiovasculares, principalmente en el caso de los hombres y en los pacientes con diabetes mellitus. La obesidad se asocia con niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos. Por cada kilogramo que se pierde, se aumenta 0.35 mg/dL las HDL. Por cada incremento de las HDL de 1 mg/dL se logra una disminución del 6% en el riesgo de muerte

por enfermedad coronaria y de infarto al miocardio. El consumo de 30 g de alcohol (1 onza) por día incrementa las HDL en 4 mg/dL en promedio.^{8,9}

Adicción a la nicotina

El tabaquismo es la principal causa de muerte por cáncer, enfermedad cardiovascular y pulmonar.¹⁰ Alrededor de 90% de los pacientes con enfermedad arterial periférica son fumadores o han dejado el tabaco de manera reciente. El tabaquismo constituye un factor de riesgo mayor para la progresión de la aterosclerosis de las extremidades inferiores, mientras que el tabaquismo moderado (de 10 a 15 cigarros al día) duplica el riesgo de la enfermedad, en comparación con los no fumadores; este riesgo se incrementa en relación con el número de cigarros fumados al día. Los pacientes que fuman más de 20 cigarros al día presentan un riesgo cuatro a nueve veces mayor de padecer la enfermedad.¹¹

Hipertensión arterial (HAS)

La hipertensión arterial incrementa el riesgo de enfermedad arterial periférica cuatro veces en las mujeres y 2.5 en los hombres. De acuerdo con las recomendaciones del ATP III, el objetivo es lograr una TA <140/90 mmHg y <130/80 mmHg en los pacientes diabéticos y en aquellos con enfermedad renal.¹¹

Diabetes mellitus

Un efecto directo deletéreo en el paciente diabético sobre la función endotelial es el incremento en la vasoconstricción y la formación de trombos. Es difícil especificar si la inflamación crónica da lugar a resistencia a la insulina o si la resistencia a la insulina genera un estado de inflamación crónica,¹² si bien lo más probable es que sucedan ambas.

El conjunto de condiciones asociadas a diabetes tipo 2, como: hiper glucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina pueden inducir de manera independiente estados proinflamatorios a través de la activación de macrófagos.¹²

La obesidad secundaria a nutrición inadecuada causa infiltración de macrófagos en el tejido adiposo en el que las adipocinas estimulan que los macrófagos proximales secretan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α e IL-6, las que inducen resistencia a la insulina en diversos tejidos e intolerancia a la glucosa.

Sin embargo, tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia inducen inflamación de manera independiente a través de la secreción de IL-6 y magnifican las respuestas inflamatorias agudas.^{12,13,14}

La hiperglucemia interviene en la generación de proteínas de fase aguda y en la respuesta inflamatoria, mientras que el tratamiento encaminado a incrementar la sensibilidad a la insulina y disminuir la glucosa reduce el nivel de dichas proteínas.^{15,16} La hiperinsulinemia y la hiperglucemia alteran, además, la función de los macrófagos.^{17,18,19}

Es probable que la inflamación observada en los estados de resistencia a la insulina no solo contribuya al desarrollo acelerado de enfermedades inflamatorias y sus complicaciones, sino que también aumente las respuestas psiconeuroinmunes, las que generan un impacto negativo en el bienestar emocional y en la calidad de vida de estos pacientes.²⁰

La enfermedad arterial periférica se presenta en cerca de 40% de los pacientes diabéticos mayores de 40 años de edad y se calcula que por cada 1% que se incrementa la HbA1C, el riesgo de enfermedad arterial periférica aumenta hasta 26%. La resistencia a la insulina también se considera un factor de riesgo para enfermedad arterial periférica, aún en los no diabéticos, incrementando el riesgo entre 40 y 50%.¹¹

La insuficiencia arterial es más agresiva en el paciente diabético que en el no diabético, lo cual se prueba por el hecho de que el riesgo de amputación es 5 a 10 veces mayor que en la población que no padece diabetes.¹¹ Por lo anterior, la *American Diabetes Association* emitió un consenso en el que recomienda la evaluación arterial del paciente diabético al menos cada cinco años.

El riesgo de isquemia del miembro pélvico se incrementa por un factor de 3 en los pacientes con diabetes y el riesgo se incrementa 20 a 25% por cada 0.1 unidades que disminuye el índice tobillo-brazo. La principal causa de muerte en los pacientes con claudicación intermitente es la enfermedad cardiovascular; con un rango anual de eventos (infarto al miocardio, EVC y muerte por causa cardiovascular) de 5 a 7%.¹¹

Los pacientes con síndrome metabólico presentan elevación de los niveles de fibrinógeno, de factor de von Willebrand, del factor VII de la coagulación y del PAI-1, lo que les confiere un estado procoagulante, que aunado a la inflamación endotelial aumenta el riesgo de eventos isquémicos.^{21,22} Es decir, la diabetes mellitus constituye

un fuerte factor de riesgo de aterosclerosis y un estado de trombofilia secundaria lo que aumenta el riesgo de aterotrombosis, lo que explica la alta incidencia de eventos isquémicos en esta población.

Contaminación ambiental

En relación a la contaminación ambiental, la cual no es única de nuestras grandes ciudades mexicanas, la inhalación de partículas a los pulmones provoca inflamación pulmonar y sistémica como consecuencia de la liberación de citocinas y la generación de sustancias oxidativas. Esas moléculas dañinas exacerbán la inflamación y el estrés oxidativo, lo que provoca un daño vascular directo, aterosclerosis y disfunción autonómica. La contaminación ambiental provoca, además, un incremento rápido y significativo del fibrinógeno, la viscosidad plasmática y la actividad plaquetaria así como la liberación de potentes factores vasoconstrictores,²³ constituyendo una trombofilia secundaria.

Hiperhomocisteinemia

Esta patología se manifiesta por niveles elevados de homocisteína en el plasma, lo que predispone al desarrollo de trombosis tanto en el territorio arterial como venoso. La hiperhomocisteinemia se produce como consecuencia de la deficiencia congénita de la enzima beta sintetasa así como en personas con polimorfismos del gen metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la posición 677. La frecuencia del estado heterocigoto en la población general es del 0.4 al 1.4%. También existe el estado de hiperhomocisteinemia adquirido, secundario a deficiencias nutricionales, enfermedad maligna, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica.²⁴ El mecanismo a través del cual la hiperhomocisteinemia genera trombosis es multifactorial, tales como aumento de la trombomodulina, disminución de la capacidad de la proteína C activada e incremento en la agregación plaquetaria.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia es de 30% en la población con afección vascular. La hiperhomocisteinemia representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y constituye un indicador de enfermedad arterial periférica más que de enfermedad arterial coronaria.¹¹ La homocisteína promueve la aterogénesis tanto a través del daño oxidativo endotelial y la proliferación de células del músculo liso vascular como de la modificación oxidativa de las LDL, lo cual promueve la formación de células espumosas.¹¹

La hiperhomocisteinemia constituye una de las trombofilias primarias, las cuales se relacionan con mutaciones de los genes que codifican para los anticoagulantes naturales. Dentro de las trombofilias primarias se mencionan: la deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y S, factor V de Leiden (Cambridge, Hong Kong, Liverpool), resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de protrombina 20210A, síndrome de la plaqueta “pegajosa”, entre otras.^{24,25}

Dentro de las causas adquiridas o secundarias de trombofilia se encuentran las enfermedades inmunitarias (síndrome antifosfolípido, LES, Behcet), enfermedad maligna (10% de los casos de trombosis venosa idiopática), obesidad, aterosclerosis y tabaquismo, inmovilización, viajes prolongados, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, embarazo, puerperio, cirugía mayor, trauma, síndrome nefrótico, fibrilación auricular, cocaína, catéter venoso central, estancia en UCI, etc.²⁴ Dichas trombofilias pueden afectar con distinta frecuencia tanto al territorio arterial como venoso, mientras que en toda trombosis arterial se debe entonces de considerar la aterosclerosis preexistente (aterotrombosis) y reconocer así sus distintos factores de riesgo (dislipidemia, tabaquismo, HAS, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, etc.).

Inmunológicas

La sospecha del síndrome antifosfolípido se lleva a cabo mediante el reconocimiento de sus correspondientes criterios diagnósticos. A nivel molecular ocurren las siguientes alteraciones: activación de células endoteliales, oxidación del endotelio, modificación en la producción endotelial de prostaglandinas, aumento tanto en la activación como agregación plaquetaria, disfunción de la β 2 GLP-1, inhibición en la activación de las proteínas C y S, activación del complemento, disminución de la anexina V y anticuerpos contra las células endoteliales. Como auxiliares diagnósticos del síndrome antifosfolípido se utilizan: el VDRL falso positivo, la determinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina.²⁶

Enfermedad maligna

Las alteraciones en el sistema de la coagulación en el paciente oncológico son: existencia de dos factores procoagulantes que se expresan en una variedad de células

tumorales: el factor tisular y el procoagulante del cáncer; niveles plasmáticos aumentados del inhibidor del factor tisular, cambios en el sistema fibrinolítico y anomalías plaquetarias.²⁷

Viaje prolongado

La última recomendación profiláctica del *American College of Chest Physicians* es para viajes mayores a ocho horas.²⁹

Uso de hormonales

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de trombosis sobre todo ante las siguientes situaciones: durante el primer año de su consumo, pacientes mayores de 35 años de edad, dosis de estrógeno y tipo de progestágeno, concurrencia de tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, trombofilia primaria o secundaria.^{30,31} Mientras que la terapia hormonal sustitutiva disminuye de manera significativa los anticoagulantes naturales e incrementa la protrombina.^{30,32}

Embarazo y puerperio

El estado de hipercoagulabilidad en la paciente embarazada es resultado del incremento en los niveles de fibrinógeno y de varios factores de la coagulación (II, VII, VIII, IX, X y XII), así como la disminución en los niveles de anticoagulantes naturales. Existe además resistencia adquirida a la proteína C y disminución en la fibrinolisis. Si se padece además una trombofilia primaria se aumenta de manera considerable el riesgo de trombosis tanto durante el embarazo como en el puerperio.³³

Síndrome nefrótico

En este síndrome disminuyen los factores IX, X y XII a través de sus pérdidas renales, así como aumento en la síntesis hepática de los factores II, VII y X secundario a la hipoalbuminemia.³⁴ El síndrome nefrótico se relaciona de manera particular con trombosis de la vena renal.³⁵

Fibrilación auricular

Durante esta arritmia se genera la triada de Virchow, con el consiguiente riesgo de trombosis intracavitaria y posterior embolismo tras la integración de los siguientes factores: estasis sanguínea, daño estructural de la pared vascular y aumento del factor de von Willebrand.³⁶

Cocaína

Los efectos vasculares de la cocaína se atribuyen sobre todo al vasoespasio secundario a la estimulación adrenérgica, y al aumento del riesgo de trombosis tras provocar un aumento en el tromboxano con la subsecuente activación plaquetaria.^{35,37}

Inflamación vascular

En toda lesión aterosclerótica existe infiltrado de células T en las que predominan las células CD4. Las células *natural killer* son predominantes en las lesiones tempranas y su activación puede acelerar el proceso de aterosclerosis. Las células T activadas llevan a la producción de interferón- γ , el cual aumenta la síntesis de factor de necrosis tumoral e interleucina-1. El sinergismo de estas últimas guía a la producción de varias moléculas inflamatorias y citotóxicas, lo que promueve la aterosclerosis.² La citocina-ligando CCL2 es un potente agonista para los monocitos, células dendríticas, células T de memoria y basófilos. La CCL2 se encuentra tanto en los macrófagos como en las partículas LDL oxidadas de las placas ateroscleróticas lo que genera el reclutamiento de las células espumosas en la pared del vaso lesionado. Un polimorfismo en el promotor de CCL2 (la sustitución de G por A en la posición -2518) se asocia con incremento en la transcripción del gen de CCL2 y los pacientes homocigotos para este polimorfismo presentan mayor riesgo para enfermedad coronaria que los heterocigotos.³⁸ Como resultado de la gran producción de citocinas a partir de las células T, se pueden detectar en la circulación niveles elevados de interleucina-6 y proteína C reactiva.³⁹

Actualidades en el manejo farmacológico

A continuación se mencionan las actualidades que en cuanto al manejo farmacológico se han desarrollado de manera reciente tanto para un mejor control de los factores de riesgo para la aterosclerosis como para la inflamación endotelial, la aterosclerosis y la trombosis pura.

Fármacos con distintas acciones en el proceso de la aterosclerosis-aterotrombosis

Niacina

La niacina (ácido nicotínico o vitamina B₃) es el fármaco más efectivo para incrementar las HDL en 20 a 35%. La niacina inhibe la recaptura hepática de la apoproteína A-I e incrementa los niveles plasmáticos de pre- β HDL. El

tratamiento con niacina mejora la función endotelial y la actividad de la óxido nítrico sintetasa. Dentro de los efectos adversos de la niacina se encuentran: enrojecimiento facial, dispepsia y elevación de los niveles séricos de ácido úrico y glucosa, por lo que debe ser utilizada con precaución en los pacientes diabéticos.⁶

Fibratos

La terapia con fibratos incrementa las HDL de 10 a 25% por activación del receptor activador de peroxisomas (PPAR α) que estimula la expresión hepática del gen de apolipoproteína A-I. El gemfibrozil disminuye en 34% el riesgo de enfermedad coronaria y en 24% el riesgo de evento cerebrovascular.⁶

Estatinas

Además de la disminución que provocan las estatinas en la concentración de las LDL, aumentan las HDL en 2 a 15% por incremento en la síntesis de apolipoproteína A-I.⁶ En cuanto a los efectos antitrombóticos de las estatinas se encuentran: inhibición de la generación de trombina, estimulación de la fibrinolisis (incremento del tPA o disminución del PAI-1), inhibición de la actividad plaquetaria, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular, disminución de la viscosidad sanguínea y actividad antiinflamatoria.⁴⁰

Las estatinas son los principales fármacos con efecto positivo en el proceso de la aterosclerosis a través de sus acciones pleiotrópicas, con lo que reducen los procesos mencionados entre los que destacan: mejoría en la disfunción endotelial, disminución en la oxidación de las LDL, inhibición de la agregación plaquetaria y estabilización de la placa aterosclerótica a través de un cambio en la conformación lipídica de la misma y protección de su capa fibrosa contra la erosión, todo lo anterior de manera independiente a su efecto en el perfil de lípidos.⁴¹

La rosuvastatina destaca por los efectos citados y por algunos otros: disminuye los marcadores de inflamación como proteína C reactiva, IL-6, FNT- α e IL-8, la activación de monocitos e inhibe la adhesión de fibrinógeno a la GP IIb/IIIa, con lo que disminuye la agregación plaquetaria.^{42,43}

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas mejoran el síndrome de resistencia a la insulina a través de la activación del PPAR γ (peroxi-

some proliferator activated receptor) para regular el gen de transcripción en los tejidos sensibles a la insulina. Las tiazolidinedionas mejoran tanto el perfil de lípidos como la función vascular del endotelio; sin embargo, se asocian con ganancia de peso y edema.⁶

Antagonistas del receptor de angiotensina

Los “sartanes” inhiben el receptor de angiotensina AT1 mientras estimulan el AT2 y son agonistas del PPAR γ en distintos grados, de acuerdo al fármaco utilizado, con diferencias en sus potencias sobre AT1/AT2 y probablemente también sobre los PPAR γ , por lo que de manera reciente se estudian sus efectos en el síndrome metabólico y la disfunción endotelial, de manera independiente a sus efectos antihipertensivos.^{44,45}

Agentes con acción en la fase plaquetaria de la coagulación

Se utilizan actualmente tanto para la prevención primaria como secundaria de la enfermedad aterosclerótica y aterotrombótica; en la formación de la placa aterosclerótica también existe exposición del factor tisular al torrente sanguíneo. Por lo anterior, los siguientes agentes antiplaquetarios no tienen de manera actual indicación ni para la prevención primaria ni secundaria de la trombosis pura, en cuyo caso se indican los anticoagulantes como terapia antitrombótica, mismos de los que mencionan sus actualizaciones más adelante.

Ácido acetilsalicílico (ASA)

El ASA inhibe la COX-1 de manera irreversible mediante acetilación, con lo que previene la formación de tromboxano A₂ y así disminuye uno de los varios agonistas plaquetarios que existen, por lo que no inhibe por completo la función plaquetaria. La aspirina (75 a 325 mg al día) reduce el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto al miocardio y EVC en un 25%.^{40,46,47}

Clopidogrel

Los metabolitos de las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel inhiben de manera selectiva el ADP que induce la agregación plaquetaria. La ticlopidina ha sido abandonada por sus efectos adversos, neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel altera de manera irreversible al receptor P₂Y₁₂, mismo que requiere ser activado para que se lleve a cabo la agregación pla-

quetaria. La dosis de mantenimiento es de 75 mg al día.⁴⁰

Prasugrel

El prasugrel es un reciente inhibidor irreversible del receptor P₂Y₁₂, con rápida y completa absorción por vía oral. Fue aceptado por la FDA el 10 de julio del 2009 para su uso en pacientes con angina inestable e infarto al miocardio que se someten a intervención coronaria percutánea.^{48,49}

Ticagrelor

Es un nuevo agente oral que actúa como inhibidor directo y reversible del receptor P₂Y₁₂. En los pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel reduce de manera significativa el rango de muerte por causas vasculares, infarto al miocardio y cerebral sin un aumento en el riesgo de sangrado mayor pero con incremento en el riesgo de sangrado no relacionado con el procedimiento coronario.^{50,51}

Dipiridamol

El dipiridamol es un inhibidor de la fosfodiesterasa, el cual inhibe la función plaquetaria a través de un complejo mecanismo de acción que incrementa el AMPc/GMPc con la consecuente inhibición del transportador de adenosina y de fosfodiesterasas.⁴⁰ En la actualidad se comercializa en combinación con ASA y está indicado en la prevención secundaria de EVC isquémico y se administra dos veces al día.

Cilostazol

El cilostazol es un potente inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa-3 que inhibe agonistas plaquetarios.⁴⁰ El cilostazol se indica de manera principal en la enfermedad arterial periférica.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Su efecto antiplaquetario es reversible, por lo que se administran por vía intravenosa continua. Entre los más utilizados se encuentran el abciximab, tirofiban y eptifibatide.⁴⁰

Anticoagulantes

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada realiza su actividad anticoagulante a través de un pentasacárido con alta afinidad por

la antitrombina III aumentando su poder inhibitorio sobre las enzimas de la cascada de la coagulación.⁵²⁻⁵⁵

Heparinas de bajo peso molecular

Estas tienen su origen en la heparina no fraccionada y al igual que ésta actúan a través de su afinidad por la antitrombina III. Dentro de las ventajas que ofrecen en relación a la heparina no fraccionada son una mayor biodisponibilidad, su administración subcutánea y una mayor vida media con respuesta sobre la coagulación predecible de acuerdo al peso del paciente.⁵⁶⁻⁶³

Fondaparinux

El fondaparinux es una heparina sintética que inhibe de forma selectiva al factor Xa tras su unión con la antitrombina. Su acción depende de los niveles de antitrombina endógena.⁴⁰

Antagonistas de la vitamina K

Los llamados factores “vitamina K dependientes” (II, VII, IX y X) requieren de ésta última para adquirir su actividad biológica. La vitamina K induce una conversión postranslacional de residuos de glutamato tras lo cual se une el calcio a ciertas proteínas, con lo que los factores de la coagulación sufren un cambio conformacional requerido para unirse a varios cofactores activos.⁶⁴⁻⁶⁷

Rivaroxabán

El factor Xa cataliza la conversión de protrombina a trombina. El rivaroxabán constituye el primer inhibidor oral directo del factor Xa, al cual inhibe de manera específica y altamente selectiva.

Actualmente se recomienda su uso para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla.⁶⁸⁻⁷¹

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es un reciente inhibidor directo de la trombina, a la que se une de manera directa y reversible. Este se elimina principalmente por vía renal (80%) sin participación del CYP450, por lo que presenta una baja interacción con medicamentos y alimentos. Su administración es oral a dosis fija y no requiere monitoreo por estudios de laboratorio.

El etexilato de dabigatrán se recomienda para la prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa

en reemplazo total de cadera y de rodilla. En recientes estudios muestra adecuado efecto y perfil de seguridad para su uso en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en aquellos con enfermedad tromboembólica venosa establecida.⁷²⁻⁷⁸

¿Qué podríamos tener en el futuro?

Una mayor utilización del ultrasonido intravascular en las salas de hemodinamia para la detección de placas ateroscleróticas en pacientes con coronariografía normal.

El uso de antiinflamatorios específicos para la inflamación endotelial en pacientes con factores de riesgo sin enfermedad demostrable e innovación de medicamentos con mayor efecto pleiotrópico para su uso en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

El tratamiento con un inhibidor parcial de la CEPT (lo cual incrementa las HDL), el torcetrapib, se encuentra en estudio incluso con medición del grosor de la íntima-media carotídea y con ultrasonido intravascular.⁶

Los PPAR α pueden elevar las concentraciones de HDL. Las tiazolidinedionas (aprobadas para el manejo de la diabetes pero no para el perfil de lípidos) y una nueva clase de agentes conocidos como glitazares, activan a los PPAR α , sin embargo su papel sobre los niveles bajos de HDL aún permanece incierto.⁶

Moléculas de bioingeniería como la apolipoproteína A-I Milano, la cual mimetiza las propiedades de las HDL y causa regresión de la placa aterosclerótica en modelos animales, de la misma forma que lo ha demostrado el péptido mimético de apolipoproteína A-I; el DF4.⁶

EL mayor conocimiento de las acciones y funciones de los actuales antihipertensivos y antihiperglucemiantes sobre la inflamación vascular y los PPAR γ , con el fin de ampliar sus indicaciones y disminuir la polifarmacia en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y no así “la polipildora” con la que parece difícil individualizar la dosis y fármacos que requeriría cada paciente.

La innovación de recientes agentes con efecto antiagregante plaquetario con diferencias sutiles entre ellos alcanzará, con probabilidad a corto plazo, indicaciones específicas para su uso, de tal manera que el manejo antitrombótico podrá convertirse en un futuro en un campo de subespecialidad.

Nuevas indicaciones de los recientes anticoagulantes orales que no precisan de monitoreo por laboratorio, así

como con seguridad aparecerán más anticoagulantes orales con pequeñas diferencias entre ellos. Posterior disminución en el costo de los recientes agentes para su utilización de manera masiva con el probable desplazamiento de la warfarina por sus importantes interacciones tanto farmacológicas como alimenticias y el difícil mantenimiento de un INR (*International Normalized Ratio*) en rango terapéutico.

Al existir exposición del factor tisular al torrente sanguíneo desde la placa aterosclerótica además de la ya mencionada activación plaquetaria a partir de la colágena; podría quizás esperarse que en un futuro, los recientes fármacos inhibidores directos de la trombina pudieran tener a la enfermedad aterosclerótica como una de sus indicaciones, en virtud de que la trombina forma parte esencial de la fase plasmática de la coagulación y por otro lado constituye un fuerte agonista de la actividad plaquetaria.

CONCLUSIÓN

Existe una exposición creciente en la población mundial a factores de riesgo cardiovascular, con lo que la incidencia de los fenómenos vasculares a manera de aterotrombosis y trombosis pura se han convertido en el epicentro del paciente con múltiples enfermedades, lo que conlleva de manera implícita múltiples diagnósticos con múltiples fármacos, múltiples interacciones farmacológicas y múltiples médicos a la vez, lo que genera la necesidad de la intervención de la medicina interna como integradores de las demás especialidades médicas, donde además de realizar un preciso diagnóstico de los distintos factores de riesgo parece tarea esencial de la medicina interna el reconocimiento de las interacciones farmacológicas.

Parece indispensable el lograr en nuestro medio un impacto médico, educacional y social inmediato, que nos permita hacer saber la existencia de una medicina de alto nivel académico y humano, en donde la “información” televisiva no tenga otro interés más que el de informar de una manera correcta y precisa, sin motivar la autorreceta y el retraso de un oportuno diagnóstico.

“El objetivo de generar un conocimiento es provocar cambios en la población no tan solo para satisfacción de quienes lo entienden”.

L. Fernando García-Frade R.

REFERENCIAS

1. García-Frade Introducción. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1^a ed. México: Alfil, 2008.
2. Göran K. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2005;352:1685-1695.
3. Kon K. Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease. N Engl J Med 2008;358(9):976-977.
4. Bourlon R, Bourlon M, Bourlon C. Síndrome de resistencia a la insulina y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1^a ed. México: Alfil, 2008.
5. Camisi P, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. N Engl J Med 2007;356:830-40.
6. Ashen D, Blumenthal R. Low HDL Cholesterol Levels. N Engl J Med 2005;353:1252-60.
7. García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1^a ed. México: Alfil, 2008.
8. Barter P, Gotto A, Phil D, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol and Vascular Events. N Engl J Med 2007;357:1301-10.
9. Mozaffarian D, Katan M, Ascherio A, et al. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2006;354:1601-1613.
10. Schwartz R. Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295-303.
11. Navarro VH. Insuficiencia arterial periférica. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1^a ed. México: Alfil, 2008.
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796-1808.
13. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112: 1785-1788.
14. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest 2003;112: 1821-1830.
15. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27: 813-823.
16. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-2581.
17. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 2003;52:1799-1805.
18. Llorente L., De La Fuente H., Richaud-Patin Y., et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytoenzymology. Immunol Lett 2000; 74: 239-244.
19. Geerlings S.E., Hoepelman A.I.: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999;26: 259- 265.
20. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuro-immune response to activation of innate immunity. Eur J Pharmacol 2004;500: 399- 411.
21. García-Frade. Otras alteraciones en el síndrome metabólico. En: Clínicas Mexicanas de Medicina Interna. Síndrome metabólico y obesidad. Volumen 1. Díaz Greene. México, Alfil, 2008.

22. Festa A., D'Agostino , Jr. , Jr.R., Tracy R.P., et al: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
23. Stone P. Triggering Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1716-18.
24. Vargas P, Mora T, Hurtado R. Trombofilia. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
25. Shafer A. The hipercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
26. Ariza R, Barile L. Enfermedad inmunitaria y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
27. de la Garza V, García-Frade L.F. Trombosis en el paciente oncológico. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
28. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-410.
29. Geerts W, Bergqvist D, Graham F, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
30. García-Frade. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
31. Walker I. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:467-479.
32. Warren M. A comparative review on the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obs Gynecol* 2004;190:1141-1167.
33. García-Frade. Embarazo y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
34. Asghar M. Renal vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(2):217-223.
35. García-Frade. Enfermedad vascular renal. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
36. Pelaez J. Fibrilación auricular y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
37. Zoghby Z, Sekhon I, Millar D, et al. Cocaine, loin pain, and renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:859-861.
38. Charo I, Ransohoff R. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-21.
39. Pai J, Pisched T, Ma J, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
40. García-Frade, Arredondo J. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1^a ed. México, Alfil, 2008.
41. Calabro P, Yeh E. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-546.
42. Kostapanos M, Haralampus J, Elisaf M. An Overview of the Extra-Lipid Effects of Rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:157-174.
43. Parson H, Bundy M, Dublin C, et al. Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010;3:19-26.
44. Erbe D, Gartrell K, Will S, et al. Activation of PPAR γ by Sartans. *Drug Dev Res*. 2006;67:579-581.
45. Siragy H. Angiotensin Receptor Blockers: How Important Is Selectivity?. *AJH* 2002;15:1006-1014.
46. Patrono C, García Rodríguez L, Landolfi R, et al. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
47. Schröder K. Acetylsalicylic Acid. Germany, Wiley-Blackewell, 2009.
48. Bhatt D. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361:940-42.
49. Bhatt D. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med Perspect* 2009;10:1056:1-3.
50. Schöming A. Ticagrelor-Is there need for a new player in the antiplatelet therapy field?. *N Engl J Med* 2009;361:1108-1111.
51. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
52. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
53. Subar M. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. *Clin Geriatric Med* 2001;17(1).
54. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
55. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:3355-3515.
56. Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;52(5):529-545.
57. Bergqvist D, Benoni G, Björkell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Eng J Med* 1996;335(10):696-700.
58. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
59. Comp P, Spiro T, Friedman R, Whitsett T, Johnson G, Gardiner G, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3):336-349.
60. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
61. Hull RD, Pineo GF, Valentine KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 Suppl 1:21-31.
62. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1088-1218.
63. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Ann Rev Med* 1999;50:129-47.
64. Pineo G, Hull R. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:69-85.

65. Owens C, Belkin M. Thrombosis and Coagulation: Operative Management of the Anticoagulated Patient. *Surg Clin N Am* 2005;85:1179-1189.
66. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57:288-96.
67. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Use and monitoring. *Med Clin North Am* 1998;82:601-11.
68. Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
69. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
70. Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
71. Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban – an oral direct Factor Xa inhibitor – and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
72. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice: focus on lepirudin. *Circulation* 2001;103:1479-84.
73. Weitz J, Hirsh J, Samara M. New Anticoagulant Drugs The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126.
74. Frenkel E, Shen Y, Haley B. The Direct Thrombin Inhibitors: Their Role and Use for Rational Anticoagulation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:119-145.
75. Eriksson B, Dahl O, Rosenthaler N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
76. Eriksson B, Dahl O, Rosenthaler N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
77. Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361.
78. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-62.