

FG. 8 FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR. TRASTORNOS HEMODINÁMICOS Y VASCULARES

I. INTRODUCCIÓN

II. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

A. FASES DE LA HEMOSTASIA

- 1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN**
- 2. HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO PLAQUETARIO**
- 3. HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA**
- 4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO**

B. PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Ó DIÁTESIS HEMORRÁGICA

III. ENFERMEDAD TROMBO-EMBÓLICA

A. FORMACIÓN DE TROMBOS Y EMBOLOS: TROMBOSIS/EMBOLIA

TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

B. TROMBOSIS VENOSA. TVP Y TEP: ETEV

C. TROMBOSIS ARTERIAL. REPERCUSIONES DEL BLOQUEO DEL RIEGO. ISQUEMIA. INFARTO

- 1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ANGINA E IAM**
- 2. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES ACV Ó ICTUS**
 - a) ISQUÉMICOS**
 - b) HEMORRÁGICOS**
- 3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Ó EAP**

III. TRASTORNOS HEMODINÁMICOS

A. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

B. FP DEL EDEMA

C. SHOCK

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, en nuestro país, la primera causa de muerte, tanto en varones como en mujeres. Aparte de este hecho, ocasionan una elevada morbilidad, por lo que su importancia sociosanitaria (necesidad de utilización de recursos clínicos y terapéuticos costosos y de limitada disponibilidad) y socioeconómica (causa de incapacidades transitorias o permanentes, invalideces, etc.) es notable. Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres.

Según la OMS, en 2012, las ECV fueron responsables del 31% de las muertes totales a nivel mundial.

Las ECV más importantes: Cardiopatía isquémica (Infarto de miocardio), Accidentes cerebro vasculares (Ictus), Arteriopatías periféricas, Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, Cardiopatías reumática y congénitas.

Antes de comentar las ECV se explican procesos fisiológicos básicos como la Hemostasia y la formación de trombos (coágulos).

II. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

Hemostasia es el sistema ó conjunto de mecanismos fisiológicos encargados de el equilibrio adecuado en los componentes de la sangre para que se mantenga fluida, circulando por el sistema cardiovascular y **detener los procesos hemorrágicos** producidos por múltiples causas (traumatismos, patologías diversas) formando un coágulo para evitar la pérdida sanguínea.

Se habla de Hemostasia artificial, cuando se aplica algún medio para detener hemorragia, medio físico: compresión, vendajes, etc. ó fármacos hemostáticos.

En la Hemostasia intervienen principalmente 3 elementos: Los **Vasos sanguíneos**, las **Plaquetas** y las proteínas llamadas **Factores de coagulación plasmáticos**.

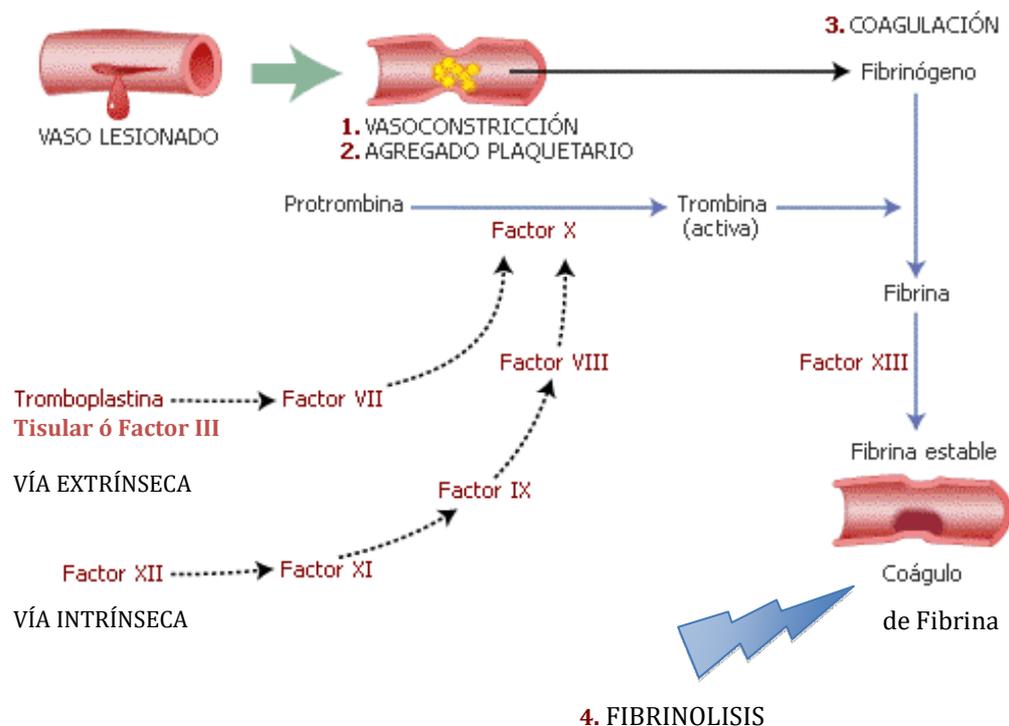
A. FASES DE LA HEMOSTASIA

1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN. El vaso se contrae y reduce la hemorragia

2. HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO PLAQUETARIO Ó TROMBO PLAQUETARIO. Las plaquetas se unen y taponan la zona lesionada formando un Agregado plaquetario ó Trombo hemostático primario, que da lugar a una Hemostasia provisional.

3. HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA. Se forma el coágulo de fibrina, una proteína fibrilar que da lugar a una Red que consolida el agregado de plaquetas y constituye el Trombo hemostático secundario ó coágulo.

4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO. Se degrada el coágulo de fibrina una vez cumplida su función y se repara la pared del vaso.



1. FASE VASCULAR: VASOCONSTRICCIÓN

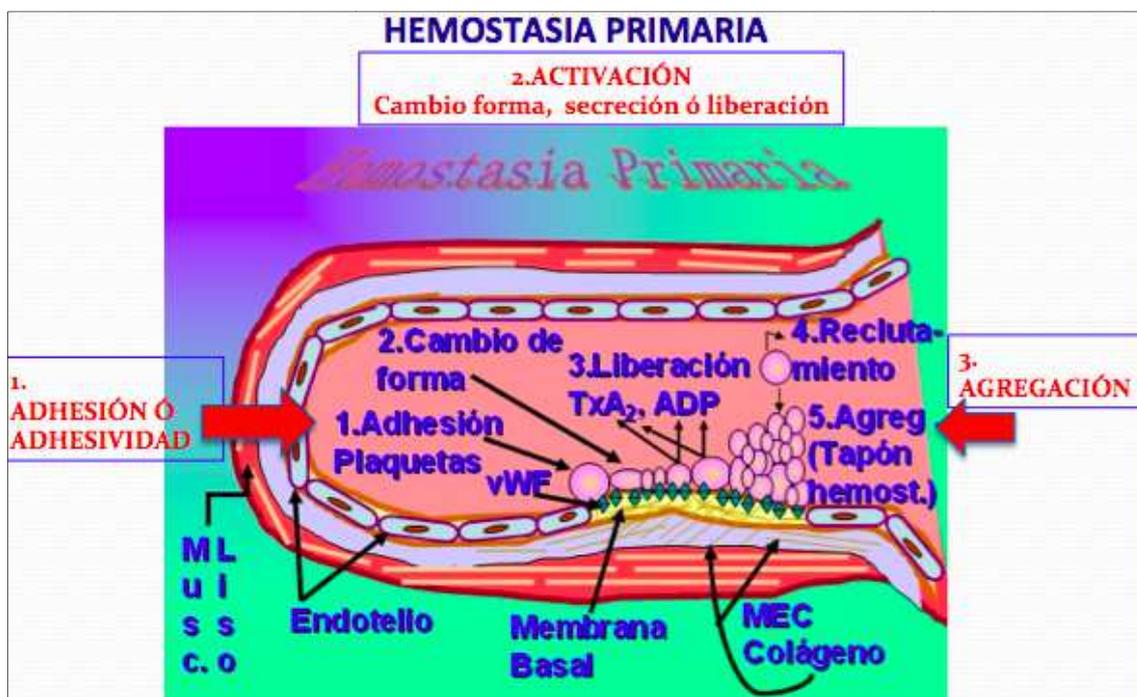
Cuando se produce la lesión de un vaso se desencadena una **vasoconstricción** refleja que disminuye su diámetro, reduce el flujo de sangre y retrasa la hemorragia. Es una respuesta inmediata producida por el Sistema nervioso (fibras simpáticas del vaso) y

también intervienen varias sustancias liberadas en el lugar donde se ha producido el daño, como *serotonina* de plaquetas, *endotelina* liberada por las células endoteliales del vaso, péptido con marcada acción vasoconstrictora, *Tromboxano A₂* del endotelio y plaquetario y *Angiotensina II tisular* generada a nivel endotelial (por la ECA *enzima convertidora de Angiotensina* endotelial)

- ❖ Tener en cuenta que el endotelio era considerado clásicamente como el revestimiento interior de los vasos, como una barrera física. Pero actualmente se considera el endotelio vascular como un órgano con múltiples funciones. Secreta diversas sustancias que regulan el tono vascular, el crecimiento celular, las interacciones de leucocitos y plaquetas, control de la trombo-génesis con función anti-trombótica en condiciones normales.

2. HEMOSTASIA 1ª: FORMACIÓN DEL AGREGADO Ó TROMBO PLAQUETARIO. Se desarrolla en 3 fases:

- 1ª **Adhesión plaquetaria:** Unión de las plaquetas a la pared del vaso sanguíneo.
- 2ª **Activación de los trombocitos:** cambio de forma, liberación contenido de los gránulos plaquetarios.
- 3ª **Aggregación plaquetaria:** Unión de las plaquetas entre sí



- 1ª **Adhesión plaquetaria** Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero en áreas de **lesión endotelial** sí lo hacen a componentes del tejido conjuntivo subendotelial esencialmente al colágeno. En los segundos siguientes a la lesión, **las plaquetas se adhieren a las fibrillas de COLÁGENO del subendotelio vascular** (MEC: matriz extracelular). La VC lo favorece, haciendo que las plaquetas circulen más cerca de la pared vascular. Las plaquetas se unen **directamente** al colágeno mediante una glicoproteína de su membrana llamada GP Ia (ó GP Ia IIa) y se unen **indirectamente** al colágeno mediante una glicoproteína de su membrana llamada Ib y una proteína “adhesiva” que es el **Factor VIII Von Willebrand ó F VIII vW** que es capaz de consolidar la

adhesión inicial de las plaquetas al colágeno oponiéndose a las poderosas fuerzas que ejerce la corriente sanguínea.

Si las condiciones lo requieren (ej. flujo sanguíneo de alta velocidad) el F VIII vW también puede unirse a otra glucoproteína de la membrana plaquetaria GP IIbIIIa (que interviene principalmente en la agregación posteriormente)

Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y hay un **reclutamiento de plaquetas adicionales** que son aportadas por el flujo sanguíneo; se unen primero a la placa de plaquetas adheridas y, después una a otra en la fase siguiente de agregación



- ❖ El F VIII vW se considera además de una proteína adhesiva, una parte del Factor VIII de coagulación porque en la circulación sanguínea cumple otra función, que es formar un conjunto con el Factor VIII coagulante ó F VIII C, el deficitario en la Hemofilia A, transportándolo y estabilizándolo. Hay una patología hereditaria denominada *Enfermedad de Von Willebrand* que en su forma más leve (y más frecuente) produce defecto de Hemostasia 1ª por fallo en la adhesividad debido a déficit de FVIIIvW y en su forma más grave, además, un defecto añadido de coagulación por déficit 2º de Factor VIII C, como en la Hemofilia A, pero aquí el déficit de F VIII C es 2º, adquirido, ya que disminuye al ser inestable por la falta de FVIII vW que es su “transportador”
- ❖ Hay Patologías de la función plaquetaria por defectos congénitos de las Glucoproteínas de la membrana como la Enfermedad de Bernard Soulier en la que hay un defecto de la GP Ia y fallo de la adhesividad plaquetaria.

• 2ª Activación de los trombocitos

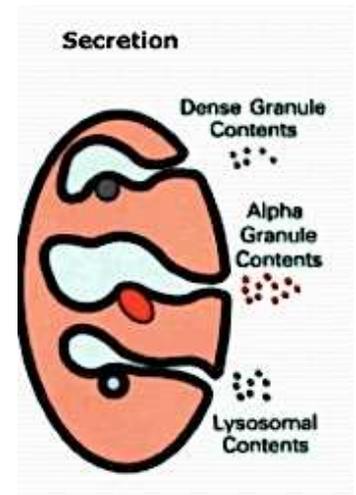
- **Cambio de forma:** Las plaquetas circulantes se encuentran inactivas, es decir en estado “de reposo” y adoptan una forma discoide. Tras la adhesión sufren una **transformación de su forma discoidea a esférica y un aumento de pseudópodos**; estos cambios morfológicos favorecen el contacto entre las plaquetas.
- **Liberación ó secreción del contenido de los gránulos plaquetarios:** Se sintetizan y



se liberan diferentes sustancias, de los **gránulos alfa** y de los **gránulos densos ó delta** de las plaquetas, con diversa funciones, entre ellas la de favorecer la agregación y el proceso de coagulación.

Gránulos alfa: factor de von Willebrand, factor 4 plaquetario que es un factor de crecimiento de fibroblastos, fibrinógeno plaquetario, etc.

Gránulos densos ó delta: Contenido principal calcio, ADP, serotonina, Tromboxano A₂. Contienen Polifosfato que ha servido para diseñar un Kit Diagnóstico



- **3ª Agregación plaquetaria: Unión de las plaquetas entre sí**
Las plaquetas activadas se unen entre sí mediante **fibrinógeno**, que sería como un “puente” entre las plaquetas, a través de las glucoproteínas de membrana **GP IIb/IIIa**.

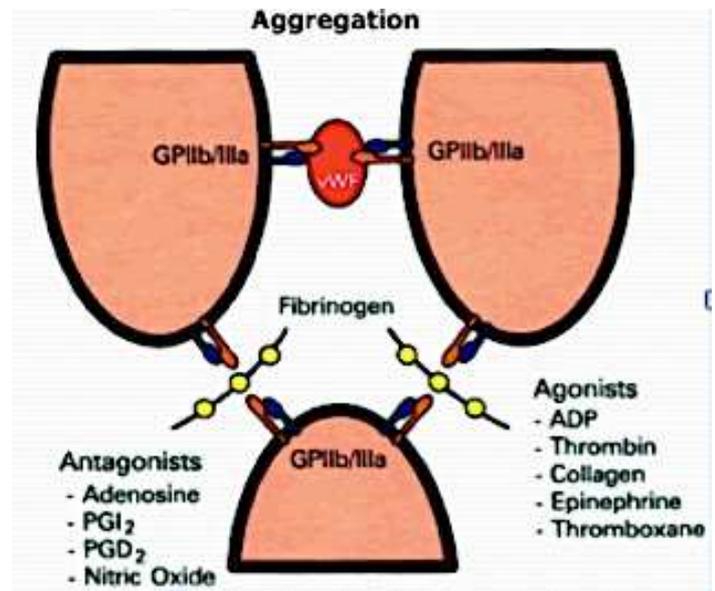
El **fibrinógeno** (de origen plasmático o plaquetario) es la proteína que se une **mayoritariamente** al receptor **GPIIb/IIIa**

Existen **otros ligandos** de la **GPIIb/IIIa** que también participan, aunque en menor grado, en la interacción plaqueta-plaqueta, como el **FVW** ó **la fibronectina** (otra proteína adhesiva del vaso)

Las principales sustancias Inductoras de la agregación ó **Vías de agregación** son:

- **ADP**, potente agonista de la agregación
- **TROMBOXANO A₂**, Deriva del **ácido araquidónico (A.A.)** un ácido graso liberado a partir de los fosfolípidos presentes en la membrana, con intervención de la enzima **ciclooxigenasa (COX)**. El ácido araquidónico liberado se transforma, mediante la ayuda de la enzima ciclooxigenasa, en **endoperóxidos cíclicos**; la mayor parte de los endoperóxidos cíclicos dan lugar, mediante la intervención de la tromboxano-sintetasa, a **tromboxano A₂ (TXA₂)**

- **La aspirina inhibe a la ciclooxigenasa (COX)** y por lo tanto la formación de TXA₂, dificultando la agregación plaquetaria. Esta es la base de **su mecanismo de acción como antiagregante plaquetario**, con efecto anti-trombótico por lo que se da como tratamiento de **Profilaxis** a personas que han sufrido un infarto ó tienen factores de riesgo.



- **FAP Factor Activador de Plaquetas, (PAF)** es un derivado de fosfolípidos de membrana, proviene de plaquetas, granulocitos y macrófagos; liberado por el **colágeno y la trombina**, estos pueden estimular **la liberación de FAP**,

3. HEMOSTASIA 2ª Ó COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA

COAGULACIÓN. COÁGULO Ó TROMBO. TROMBO ARTERIAL Y VENOSO

Coagulación es el proceso por el cual se forma un **coágulo sanguíneo** ó **trombo hemostático secundario**. Comienza en respuesta a una lesión en un vaso sanguíneo. El **Coágulo ó Trombo sanguíneo** es una **masa compuesta por una red de fibrina, una proteína fibrilar insoluble, plaquetas y otras células**, que puede oponerse a la fuerza del flujo sanguíneo y evitar la hemorragia.

La **composición del Trombo ó coágulo sanguíneo varía según el lugar de la lesión** y por tanto de su formación.

- **Sistema arterial:** en las arterias, considerado un “sistema de alto flujo”, se forma **TROMBO “BLANCO”** ó **ARTERIAL** compuesto predominantemente por **plaquetas** y que posee menor proporción de fibrina y hematíes.
- **Sistema venoso y corazón:** en las venas y cavidades cardíacas, considerados “sistemas de flujo medio” se forma un **TROMBO “ROJO”** Ó **VENOSO**, muy rico en **fibrina** y **hematíes** atrapados y contienen relativamente pocas plaquetas

Relación Endotelio Vascular/Plaquetas

SISTEMA DE ALTO FLUJO

Agregación Plaquetaria

Adhesividad Plaquetaria

LESION

Inflamación

Dr. R. Altman. Centro de Trombosis de Buenos Aires

Relación Endotelio Vascular/Plaquetas

SISTEMA DE FLUJO MEDIO

Agregación Plaquetaria

Fibrina

Adhesividad Plaquetaria

LESION

Inflamación

Dr. R. Altman. Centro de Trombosis de Buenos Aires

TROMBO “BLANCO” ó **ARTERIAL:** hay una gran participación de la **adhesividad y agregación plaquetarias**. Esto supone la necesidad de utilizar **terapéutica antiplaquetaria** ó **ANTIAGREGANTE**, **inhibir la formación del agregado plaquetario** para hacer la **prevención** en caso de trombosis patológica.

Ejemplos:

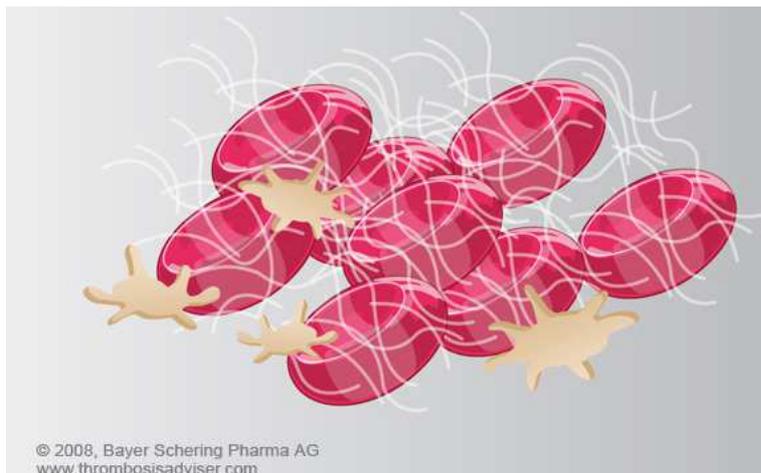
- Trombosis en arterias coronarias que da lugar a isquemia del miocardio y por tanto a la Angina e Infarto de miocardio;
- Trombosis en arterias cerebrales que da lugar a isquemia cerebral e Ictus isquémico, un tipo de accidente cerebro-vascular ACV
- ❖ **Isquemia:** *falta de riego ó aporte de sangre* a un tejido.
- ❖ La isquemia puede tener como consecuencia un **Infarto: necrosis** de un tejido



TROMBO “ROJO” SISTEMA VENOSO Y CORAZÓN:

trombos muy ricos en fibrina y hematíes atrapados y contienen relativamente menos plaquetas y es lógico pensar que para hacer **prevención** deberá recurrirse al tratamiento

ANTICOAGULANTE, inhibir la coagulación ó formación de fibrina



Ejemplos:

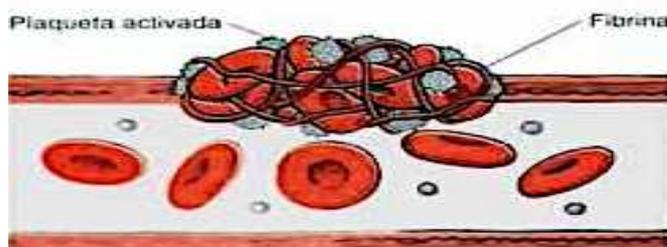
- Trombosis venosa en miembros inferiores. El trombo puede además desprender un fragmento ó émbolo que circula hasta la circulación pulmonar con obstrucción de ramas de la arteria pulmonar: embolia pulmonar.
- Trombos intra-cardíacos en personas con anomalías de válvulas cardiacas ó prótesis valvulares, en pacientes con fibrilación auricular ó post-infarto de miocardio. La consecuencia principal es causar embolismo por lo que debe hacerse profilaxis de trombosis.

MECANISMO DE LA COAGULACIÓN

La coagulación es un proceso que conduce a un **cambio en el estado físico del plasma**. Este cambio del plasma consiste en la gelificación del mismo, es decir, en un paso de su estado líquido a estado de gel. La **gelificación del plasma** se produce debido a la **transformación** de una de las **proteínas solubles** que contiene, llamada **fibrinógeno** (Factor I de coagulación) **en otra insoluble**, conocida como **fibrina**

La fibrina se estructura en forma de red que engloba las plaquetas y también incluye a otras células sanguíneas principalmente hematíes.

Por tanto **Coágulo ó Trombo** lo hemos definido como: masa compuesta por una red de fibrina, plaquetas y otras células principalmente hematíes, capaz de detener la hemorragia.



- ❖ Un **trombo sanguíneo** es un coágulo de sangre que permanece adherido a la pared de un vaso
- ❖ Un **émbolo sanguíneo** es un trombo que se ha desprendido de la pared vascular y es arrastrado por la corriente sanguínea.

La lesión en la pared del vaso, como ocurre en un traumatismo, en la rotura de una placa de aterosclerosis u otras causas, conduce no sólo a la adhesión plaquetaria a la superficie expuesta y a la consiguiente agregación plaquetaria, sino también a una marcada **ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN**

El objetivo final de la coagulación es **formar fibrina a partir de la proteína plasmática Fibrinógeno (Factor I)** y el mecanismo de formación es una **reacción en cadena llamada CASCADA DE LA COAGULACIÓN** que consiste en una serie de activaciones sucesivas de unas sustancias plasmáticas llamadas **FACTORES DE COAGULACIÓN**.

Cuadro II. Factores que participan en la coagulación

FACTOR	SINÓNIMO
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor hístico, factor tisular.
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina, factor lábil
Factor VI	No asignado
Factor VII	Proconvertina, autoprotrombina I
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica
Factor IX	Factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma, autoprotrombina II, factor antihemofílico B.
Factor X	Factor de Stuart-Prower, trombocinasa, autoprotrombina III.
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasm
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa, fibrinolisasa
Prekaliceína	Factor de Fletcher
Cininógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc

Los factores de coagulación son plasmáticos mayoritariamente, presentes en el plasma. El que no es plasmático es el **Factor III ó tisular (También llamado Factor Hístico ó Tromboplastina hística)** que es liberado por los tejidos, también el **endotelio y los macrófagos.**

Factores activados= se añade una “a”, ej. II (Protrombina)->IIa (Trombina)

Naturaleza química de los factores:

- **Proteicos:** la mayoría de los factores son proteínas (Glucoproteínas)
- **Lipídicos:** el Factor III ó tisular (también denominado Factor hístico ó Tromboplastina tisular) es una lipoproteína que está en casi todas las membranas celulares. También intervienen en la coagulación unos factores plaquetarios que se denominan **Fosfolípidos plaquetarios**, de los que el más importante es el **Fosfolípido plaquetario 3 ó Flp 3**
- **Metálicos:** el **Calcio**, se corresponde con el Factor IV. **Se requieren iones Ca^{2+} en la mayoría de las reacciones de generación de trombina; por ello los agentes quelantes del Ca^{2+} [p. ej., citrato, ácido etilendiaminotetraacético ó EDTA] se usan in vitro como anticoagulantes**

CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN PLASMÁTICOS

Los Vitamina K dependientes: II, VII, IX y X; dependen para su síntesis en el hígado de la presencia de esta vitamina en el hepatocito; la vitamina K permite que las proteínas que se han sintetizado para la coagulación sufran una modificación química (carboxilación) que las convierte en proteínas que actúan como factores de coagulación activos, con actividad biológica. Cuando hay deficiencia de vitamina K (o fármacos que son anti-vitamina K, impiden su

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X
Cofactores	V VIII: C
Activadores del sistema de contacto	XI XII Prekaliceína Kininógeno
Fibrino-formación	Fibrinógeno XIII

acción) hay carencia de estos factores activos, se inhibe la coagulación.

Cofactores: V y VIII (VIII coagulante)

La mayoría de los factores se comportan como enzimas ó proteasas capaces de activar a otros en cadena=cascada de la coagulación. Un factor por ej. el X se activa a X_a por la proteasa que es el IX_a que actúa como proteasa activando al X porque lo rompe enzimáticamente y así en secuencia, el X_a actúa fragmentando al II a II_a y el II_a activa al I a I_a

Otros, V y VIII: C son cofactores, necesarios para que se desarrolle una reacción, intervienen formando un conjunto con otros factores facilitando su acción.

➤ **Factores y cofactores se sintetizan en el hígado y endotelio (VIII)**

Activadores del Sistema contacto. XII, XI, Precalicroína y Kininógeno de alto peso molecular ó HMWK. Actúan en conjunto con el factor XII ó factor contacto. Activan la vía intrínseca de la coagulación e intervienen en el proceso de *inflamación*

Fibrino-formación: Fibrinógeno y Factor XIII ó estabilizante de la fibrina.

El Fibrinógeno da fibrina al actuar sobre él la Trombina.

El F XIII estabiliza la fibrina formada, creando enlaces entre las fibras que convierten a la fibrina en insoluble y al coágulo en definitivo, estable e irreversible.

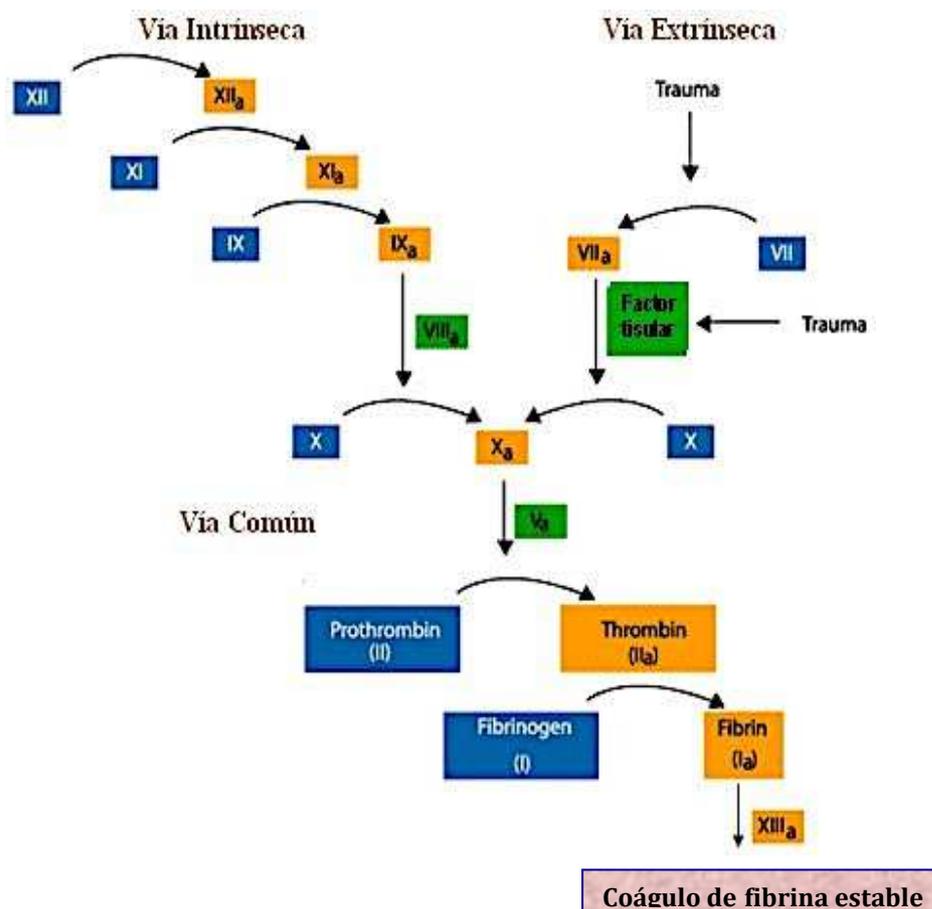
DINÁMICA DE LA COAGULACIÓN. CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Existen dos vías para la activación de la coagulación, ambas de forma secuencial

A) La vía intrínseca o de contacto

B) La vía extrínseca o del factor tisular (FT)

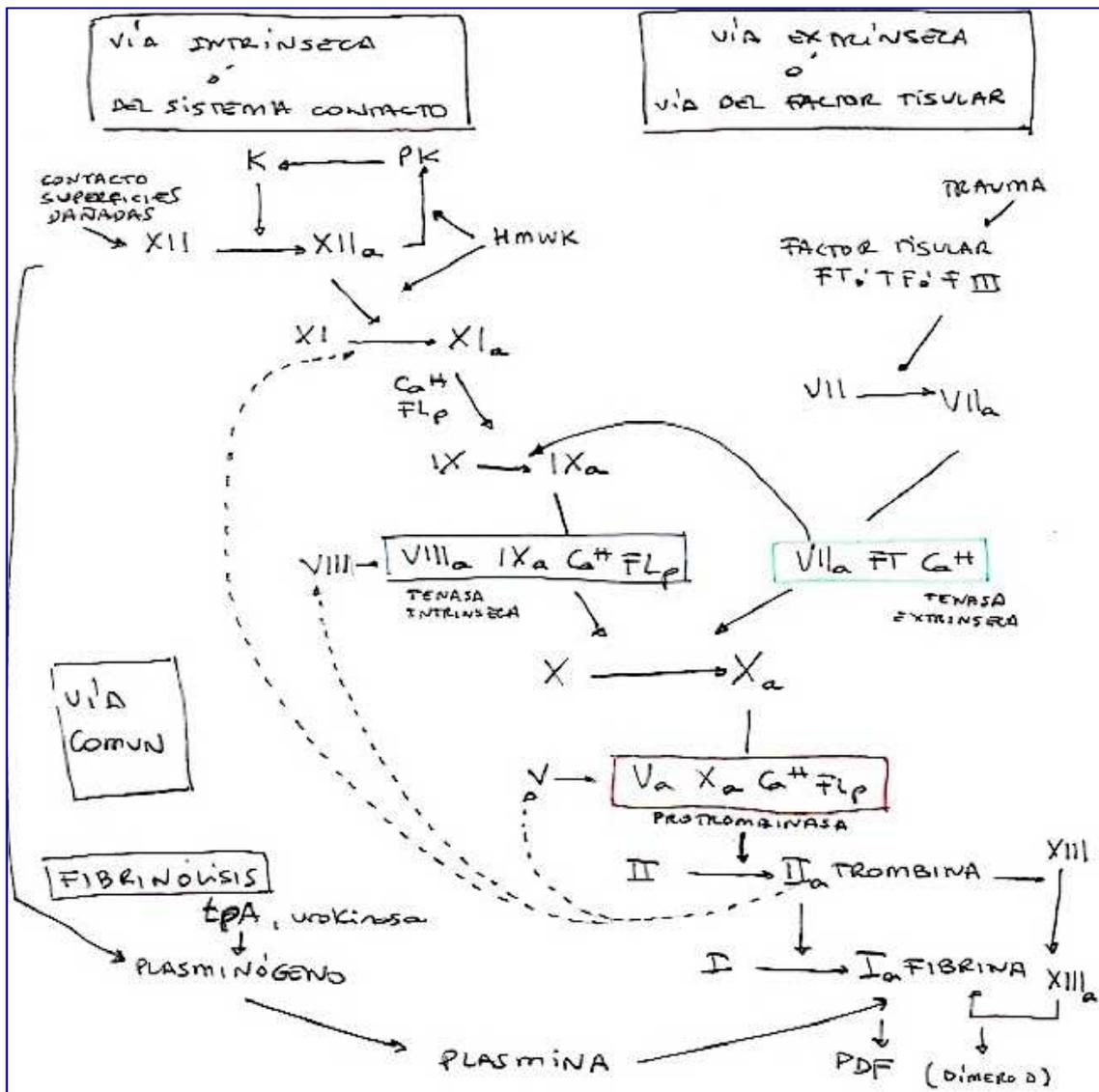
- Ambas vías convergen en la vía común y son capaces de **activar al factor X mediante un complejo llamado COMPLEJO ACTIVADOR DEL FACTOR X Ó TEN ASA**, hay una intrínseca y otra extrínseca, La finalidad de ambas vías es la **activación del factor X** para la posterior generación de trombina.



C) La Vía común tiene lugar a partir del Factor X, forma parte tanto de la vía intrínseca como de la extrínseca y en ella se produce:

- **La formación de Trombina**, por la acción de un complejo llamado **Protrombinasa** ó "complejo activador de la protrombina" en el que está el Factor X como proteasa y a continuación:
- **La formación de Fibrina**, por la acción de la trombina

ESQUEMA DEL MECANISMO DE LA COAGULACIÓN



A) VÍA INTRÍNSECA

Se llama intrínseca ya que el estímulo inicial es intravascular.

Se produce un contacto anómalo de la sangre dentro de los vasos que inicia la activación del factor XII (factor Hageman ó contacto). La **sangre se pone en contacto** con **superficies alteradas** ó de carga negativa: son casos de este contacto anómalo el contacto con colágeno, plaquetas activadas, placas de ateroma ó arterioesclerosis en una arteria, existencia de prótesis vasculares...

El orden de intervención en cascada de los factores por esta vía sería:

XII -> XI -> IX -> VIII -> X -> V -> II -> I

Proceso

- **Activación de F XII a XIIa** por contacto con superficie alterada
 - ❖ En el inicio de esta vía intervienen los factores de sistema contacto: **el factor XII ó Hageman, el cininógeno ó Quininógeno ó Kininógeno de alto peso molecular ó HMWK y la Precalicroína ó PreKalicreína y el factor XI**
La calicroína procede de la activación de la precalicroína, y ésta es llevada a cabo por **el propio factor XIIa, con la ayuda del Kininógeno del alto peso molecular.**
De esto se desprende que **la activación del factor XII es, realmente, un fenómeno circular** en el que los factores que intervienen se activan entre sí.
- **Activación del Factor XI a XIa** por acción el XIIa
- **Activación del Factor IX a IXa** por acción del XIa junto a Calcio y Fosfolípidos plaquetarios
- **Activación del Factor X a Xa** por acción del conjunto de factores **IXa, VIIIa, Calcio y Fosfolípidos plaquetarios** llamado **Complejo activador del factor X por vía intrínseca ó TEN-ASA INTRÍNSECA.**
 - ❖ El Factor VIII se corresponde con **La fracción coagulante del Factor VIII ó Factor VIII: C** e interviene en la reacción como **COFACTOR.**
Es el deficitario en la HEMOFILIA A
Aumenta marcadamente su eficiencia si sus moléculas son previamente degradadas parcialmente por trombina a **VIIIa**, siendo esta "activación" una retroalimentación positiva del sistema

Hasta aquí es la parte específica de la vía intrínseca. A partir del Factor X tiene lugar la vía común, por tanto exponemos ahora la vía extrínseca en su parte específica y luego la vía común a las dos.

B) VÍA EXTRÍNSECA Ó DEL FACTOR TISULAR

Se inicia con el contacto de la sangre o plasma con sustancias tisulares, el denominado "**Factor Tisular**" **FT ó TF (Tissue Factor) ó F III.**

Orden de intervención de los factores

Factor III-> VII-> X-> V-> II-> I

Proceso

- **Activación del Factor VII a VIIa por el factor III ó FT**
Los tejidos cuando se produce un daño tisular ó traumatismo, también el endotelio y los macrófagos, liberan **factor III ó Tisular FT** que al unirse al **factor VII** y **Ca⁺⁺** lo activa a **VIIa**
- **Activación del factor X a Xa** por acción de un conjunto de factores: el **Factor III ó FT, VIIa y Calcio** llamado **Complejo activador del factor X por vía extrínseca ó TEN ASA EXTRÍNSECA**

Hasta aquí la **parte específica** de la vía extrínseca

En el mecanismo de la **hemostasia in vivo**, las investigaciones han demostrado **que el factor de la coagulación que inicia el mecanismo de la hemostasia es el Factor Tisular (FT), inicia la coagulación sanguínea y forma rápidamente el complejo FT/VIIa**

La principal función del FT es unirse en complejo con el factor VII e iniciar la coagulación.

El Factor VIIa, activa al Factor X y al Factor IX (interrelación con vía intrínseca)

Por tanto ésta vía es fundamental teniendo más importancia que la intrínseca en la activación de la coagulación **in vivo** y explicando mejor las patologías.

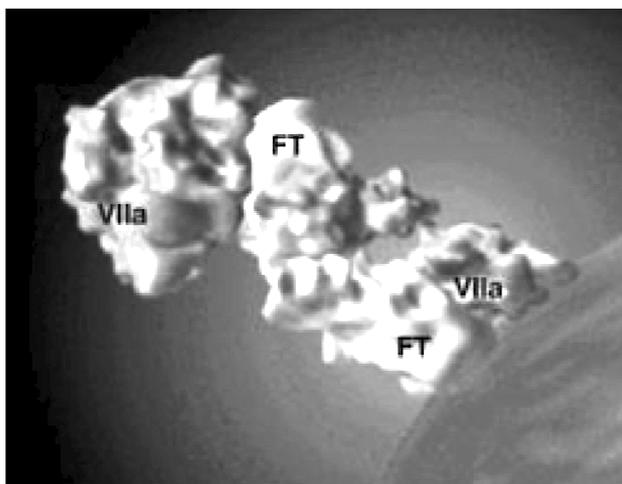


Fig. 2 Estructura cristalóide del complejo iniciador de la coagulación; Factor Tisular/Factor VIIa.

C) VÍA COMÚN

Tiene lugar a partir del Factor Xa

a) **Formación de Trombina**, por acción de un complejo **PROTROMBINASA** ó "**Complejo activador de la protrombina**": **factor Xa, factor Va y Ca⁺⁺ fijados sobre FL plaquetarios**, como factor f3p, **sobre la Protrombina**, Factor II

El calcio aglutina los factores sobre la capa de fosfolípidos, lo cual permite la interacción entre la enzima Xa y el sustrato, la protrombina ó Factor II, facilitado por el cofactor Va.

La degradación de la molécula del Factor II ó Protrombina genera, finalmente, un fragmento que es la trombina ó Factor IIa.

b) **Formación del coágulo de fibrina** por acción de la Trombina

- **El fibrinógeno ó factor I es degradado por la trombina en monómeros de fibrina Ia** y se desprenden unos pequeños péptidos, fibrinopéptidos A y B,
- **Los monómeros se agregan entre sí formando los polímeros de fibrina** lo que da origen a los cordones **de la red ó malla de fibrina** que constituye el **coágulo (reversible)**

La trombina es una enzima proteica que actúa sobre el Fibrinógeno para eliminar los péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno (fibrinopéptidos A y B) formando una molécula de monómero de fibrina que tiene la capacidad automática de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibrina para formar las fibras de fibrina

La Trombina además actúa retroactivamente, activa los cofactores VIII y V, activa al factor XI y activa a las plaquetas. Estas últimas proporcionarán la superficie necesaria para que se lleve a cabo amplificación de la hemostasia

- **Estabilización de la fibrina** por acción de **el Factor XIII ó estabilizante de la fibrina**; también llamado fibrinolisasa, activado por IIa, crea nuevas uniones

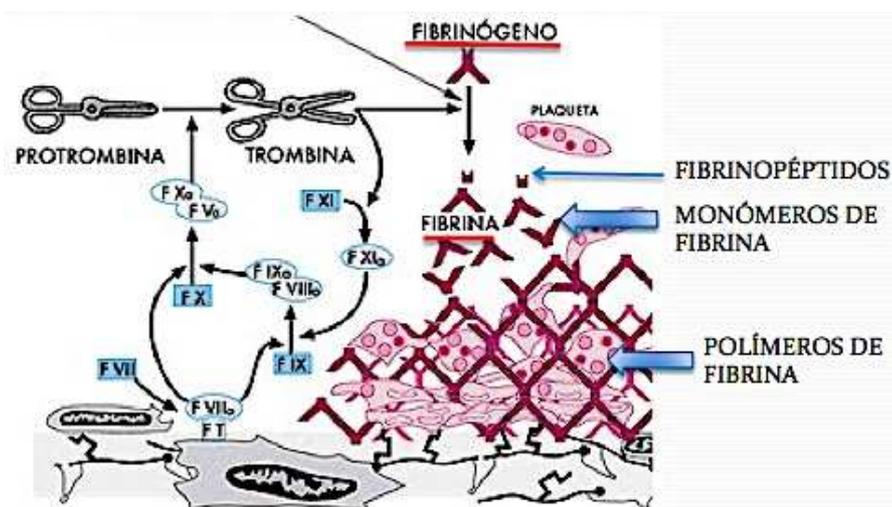


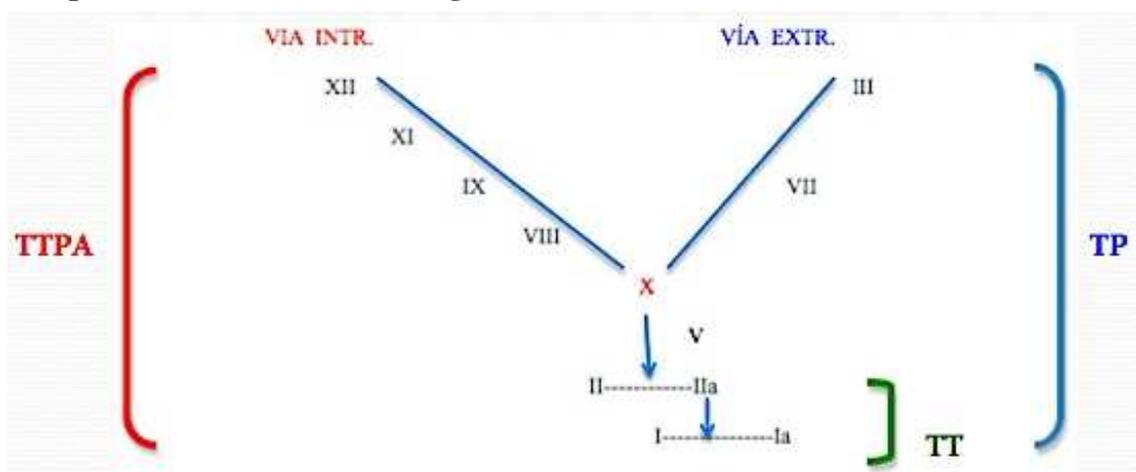
Figura 1. (www.bio.puc.cl/vinsalud/boletin/42riesgo.htm)

peptídicas, covalentes, entre cadenas de polímeros contiguos. Formará enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina de las cadenas de fibrina cercanas entre sí y los estabilizará: **coágulo insoluble y resistente**

- **Finalmente se produce la Retracción del coágulo**

Las plaquetas liberan una proteína contráctil, trombostenina hace que el coágulo se retraiga, engloba células sanguíneas y exuda una cierta cantidad de suero. Las plaquetas, acaban formando una masa irreversiblemente fundida de plaquetas, metamorfosis viscosa, que constituye el **definitivo tapón hemostático**.

Para la exploración in vitro, en el Laboratorio, de la Coagulación es útil la valoración de la cascada con las vías intrínseca y extrínseca. El esquema básico para la valoración y para explicar las alteraciones en los tiempos de coagulación: el Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT) es el siguiente:



Los corchetes de color indican **LOS TRES PRINCIPALES TIEMPOS DE COAGULACIÓN: TP Tiempo de Protrombina, TTPa Tiempo de tromboplastina parcial activada y TT Tiempo de Trombina, Y LA VÍA QUE EXPLORAN**. Estos tiempos se realizan añadiendo determinados reactivos al plasma problema para activar una vía y detectando el tiempo que tarda en aparecer fibrina.

TP Tiempo de Protrombina ó test de Quick. Valora la vía extrínseca. Se explora añadiendo al plasma un reactivo de Tromboplastina tisular. Actualmente se expresa mediante un índice llamado **INR= Ratio ó Índice Normalizado Internacional** para estandarizar la valoración en todos los Laboratorios a nivel internacional, independientemente de los reactivos utilizados. El INR de una persona con coagulación normal es $INR = 1$. Si se le ha puesto tratamiento anticoagulante, su coagulación está disminuida, el INR debe estar entre 2 y 3 serían valores terapéuticos. Está en valores terapéuticos cuando el resultado está por debajo de 4, **el INR habitual en terapia anticoagulante es de 2,0 - 3,0**

En algunos casos concretos que requieren una anticoagulación más intensa, el INR se eleva hasta 4,0.

$INR = (\text{Tiempo de protrombina del paciente} / \text{Tiempo de protrombina normal})^{ISI}$

ISI: Índice de Sensibilidad Internacional.

TTPa Tiempo de tromboplastina parcial activada. Valora la vía intrínseca. Se realiza añadiendo al plasma una tromboplastina cálcica, compuesto de cefalina y caolín, que activa el sistema contacto.

TT Tiempo de Trombina. Explora la fase final de fibrino-formación. Se explora añadiendo Trombina al plasma y viendo si se produce paso de fibrinógeno a fibrina.

➤ Nuevos conceptos en la Coagulación

En base a observaciones clínicas de que en los pacientes, la deficiencia de factores contacto como factor XII, el Kininógeno de alto peso molecular y la Precalicleína, no causan hemorragia y del XI poco predecible y no grave, en la actualidad está demostrado que estos factores intervienen principalmente en la respuesta inflamatoria, en la fibrinólisis y en la generación de Kininas más que en la coagulación sanguínea.

En el mecanismo de la hemostasia in vivo, las investigaciones se enfocaron en descifrar **qué factor de la coagulación inicia el mecanismo de la hemostasia**, proponiendo que el Factor Tisular (FT) es el que inicia la coagulación sanguínea y forma rápidamente el complejo FT/VIIa.

Si bien las vías de coagulación son útiles para comprender los mecanismos y la evaluación de laboratorio de los trastornos de la coagulación, la coagulación in vivo se produce, predominantemente, a través de la vía extrínseca.

MECANISMO DE COAGULACIÓN CON DOS FASES

- **Fase de inicio ó iniciación de la coagulación**

Fase rápida pero transitoria

- **Fase de amplificación y propagación.**

Fase lenta y continua

Fase de inicio ó iniciación de la coagulación

Fase rápida pero transitoria: Se forma Trombina de forma rápida pero transitoria porque es inhibida por el Inhibidor del factor tisular ó IVFT.

El proceso de coagulación se inicia cuando se rompe la estructura vascular y el FT extravascular entra en contacto con la sangre, el Factor VII circulante rápidamente se pone en contacto con el FT y el factor VII se convierte a factor VIIa.

Este complejo **FT/VIIa** puede activar a sus dos sustratos los **factores IX y X**.

El complejo FT/ VIIa tiene una mayor predilección sobre el factor X formando el **complejo protrombinasa (Factor Xa, Va) generando trombina**

La generación de trombina a partir del FT/VIIa (Fase rápida pero transitoria) es suficiente para activar **los cofactores VIII y V, activar al factor XI y activar a las plaquetas** (Figura 3) Estas últimas proporcionarán la superficie necesaria para que se lleve a cabo la fase de amplificación de la hemostasia

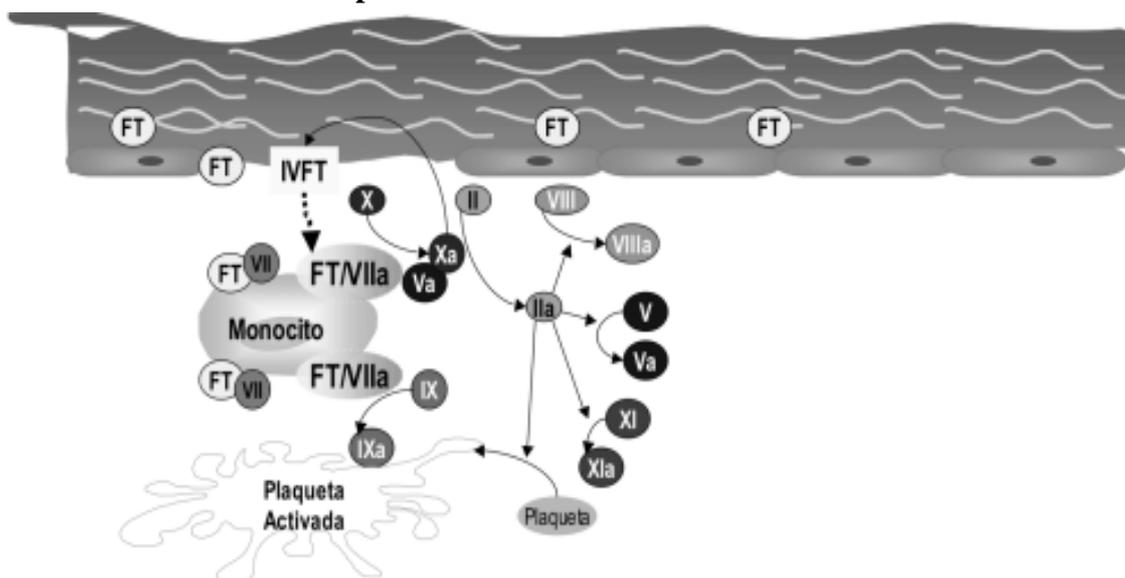


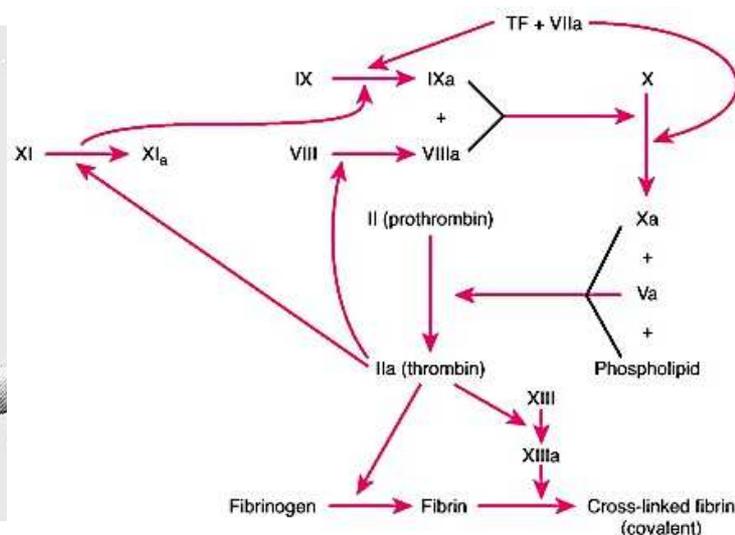
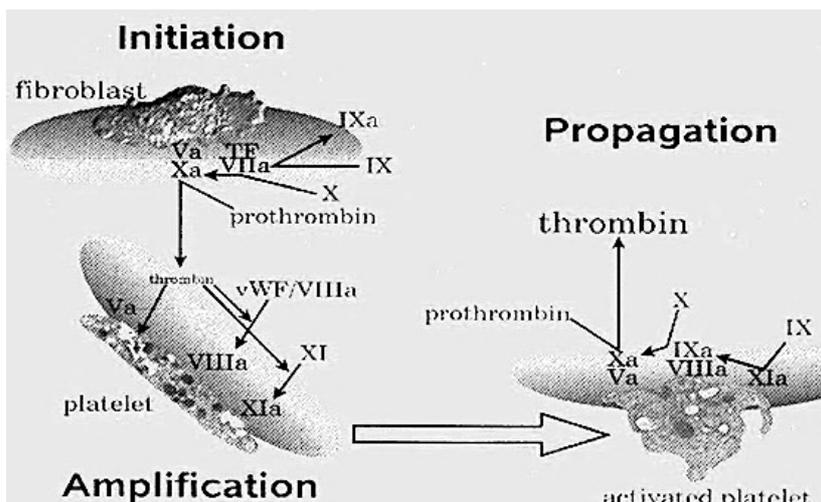
Fig. 3. Iniciación de la coagulación. El FT de origen extravascular se expresa cuando existe un daño vascular, el FT se une rápidamente al factor VII y lo activa para formar el complejo FT/VIIa éste a su vez activa a sus sustratos factores X e IX sobre una superficie celular (monocito), el factor Xa se une a su cofactor el Va y genera trombina en dosis bajas por la presencia del IVFT que inhibe esta vía de iniciación. La pequeñas dosis de trombina que se generan son suficientes para activar a los factores VIII, V, XI y las plaquetas.

- **Fase de amplificación y propagación.**

Fase lenta y continua

Se lleva a cabo sobre las plaquetas. El factor IXa se une al factor VIIIa (que fue activado por la trombina) y forman el complejo Xasa que actúa sobre su sustrato el factor X a Xa.

El factor Xa se une a su cofactor el factor Va formando el complejo protrombinasa (Xa/Va/ Fosfolípidos y calcio) que activa a la protrombina para formar trombina. En fase de amplificación o fase lenta y continua no participa el IVFT y por lo tanto, se generan dosis altas de trombina.



REGULACIÓN Y CONTROL DE LA COAGULACIÓN. Factores reguladores o inhibidores de la coagulación

Debido a que la cascada es una serie de reacciones que van acelerándose y amplificándose, es lógico haya mecanismos reguladores.

El hígado, que actúa como un filtro, retirando de la sangre los factores activados e inactivándolos.

ANTICOAGULANTES ENDÓGENOS ó inhibidores fisiológicos de la coagulación son enzimas o antiproteasas capaces de inactivar o inhibir factores de la coagulación.

Los inhibidores más importantes que ayudan a mantener la fluidez de la sangre:

- **Antitrombina III, ATIII ó Antitrombina AT.** Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, no es vitamina K dependiente, es el principal inhibidor de la coagulación.

Inhibe a la IIa y también a otros factores como Xa (también IXa, XIa y XIIIa)

Se activa por la heparina, presente en el endotelio de los vasos sanguíneos. La heparina, acelera la actividad de la Antitrombina. Éste es el principio de su acción anticoagulante, la **AT III** se considera **cofactor de la heparina.**

- **La Proteína C** inactiva a los factores VIIIa y Va y **la Proteína S** que aumenta la actividad de la proteína C, es su cofactor. Vitamina K dependientes
- **y el Inhibidor de la vía del factor tisular FT (IVFT)**

ANTICOAGULANTES EXÓGENOS: TERAPIA ANTICOAGULANTE.

Son sustancias químicas usadas como fármacos que inhiben ó retrasan la coagulación.

Son fundamentales como **tratamiento anticoagulante, para el tratamiento y la prevención de las trombosis y embolias ó Enfermedad trombo-embólica.** Se emplean primariamente para **prevenir la formación de trombos y evitar la progresión y extensión de los ya formados.**

ANTICOAGULANTES EXÓGENOS USADOS IN VIVO

- **La heparina:** es un anticoagulante *parenteral*. Se usa para tratamiento y profilaxis en fase aguda, post-quirúrgica... Hay varios tipos de preparados: Heparina no fraccionada y Heparina de bajo peso molecular. Su mecanismo de acción es activar la función de la Antitrombina ó AT, cofactor de heparina, inhibiendo la trombina y otros factores.
- **Cumarinas:** los Anticoagulantes del tipo de la cumarina, ó derivados cumarínicos son *anticoagulantes orales* (ACO) y se usan como tratamiento de fondo tras haber utilizado heparina en fases agudas. Su mecanismo de acción es anti- vitamina K ó **Antagonistas de la vitamina K**, porque su administración bloquea la acción de la vitamina K en el hepatocito e impide la síntesis hepática de los factores vitamina K dependientes **ACTIVOS**. Impiden la acción de la vitamina K para producir la transformación química (carboxilación) que hace que los factores proteicos sean activos como factores de coagulación. Este efecto de inhibir dichos factores de coagulación se utiliza como tratamiento para **impedir que estos pacientes formen trombos. La finalidad es disminuir la coagulabilidad de la sangre, hacerla más fluida, entre unos límites que no entrañen riesgo hemorrágico ni riesgo trombótico**



El preparado más usado:

Acenocumarol: Sintrom®

El aparato determina en instantes Tiempo de Protrombina (TP) y el INR (Índice Normalizado Internacional).

Requieren un control de laboratorio inicial para el ajuste de dosis, ya que la acción del fármaco variable individualmente, la dosis es individual para cada persona y los organismos no responden igual a una dosis de anticoagulante; tiene además muchas interacciones, con la dieta ej. Alimentos que tengan vit. K, actividad física etc. por lo que requiere un ajuste individual. Luego control mensual. El control se realiza mediante Tiempo de Protrombina, con un **INR de 2 - 3** adecuado como valor terapéutico. Se puede realizar la prueba en sangre venosa ó en muestra de sangre capilar.

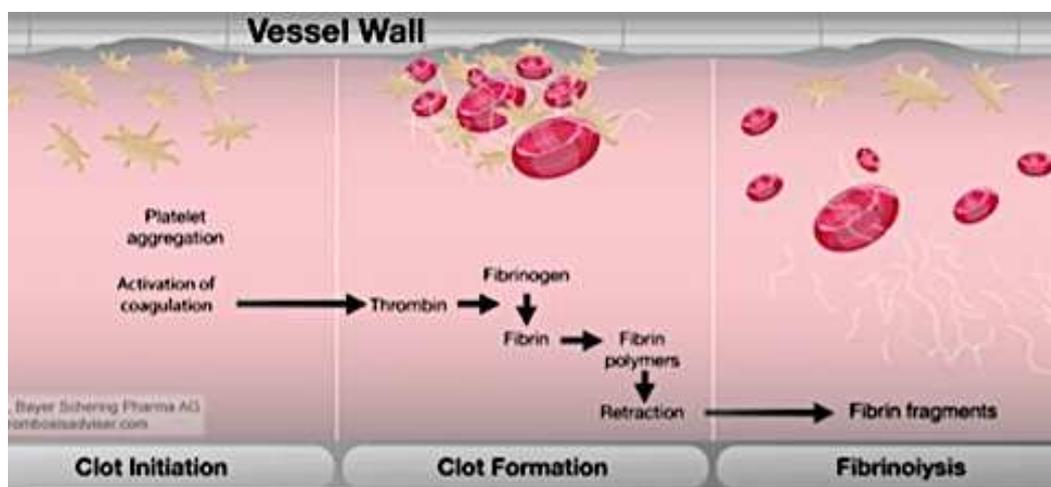
- **Nuevos anticoagulantes orales:** ya esta en uso clínico uno de ellos, **rivaroxabán (Xarelto®)** un nuevo anticoagulante oral, inhibidor directo del factor Xa. La ventaja es que no requiere monitorización periódica del INR ni ajuste de dosis.

4. FIBRINOLISIS: DEGRADACIÓN DEL COÁGULO

Sistema fibrinolítico: el encargado de **degradar el coágulo, degradar la fibrina**

Bajo circunstancias normales, un equilibrio fino entre la coagulación y la fibrinólisis evita la trombosis y las hemorragias.

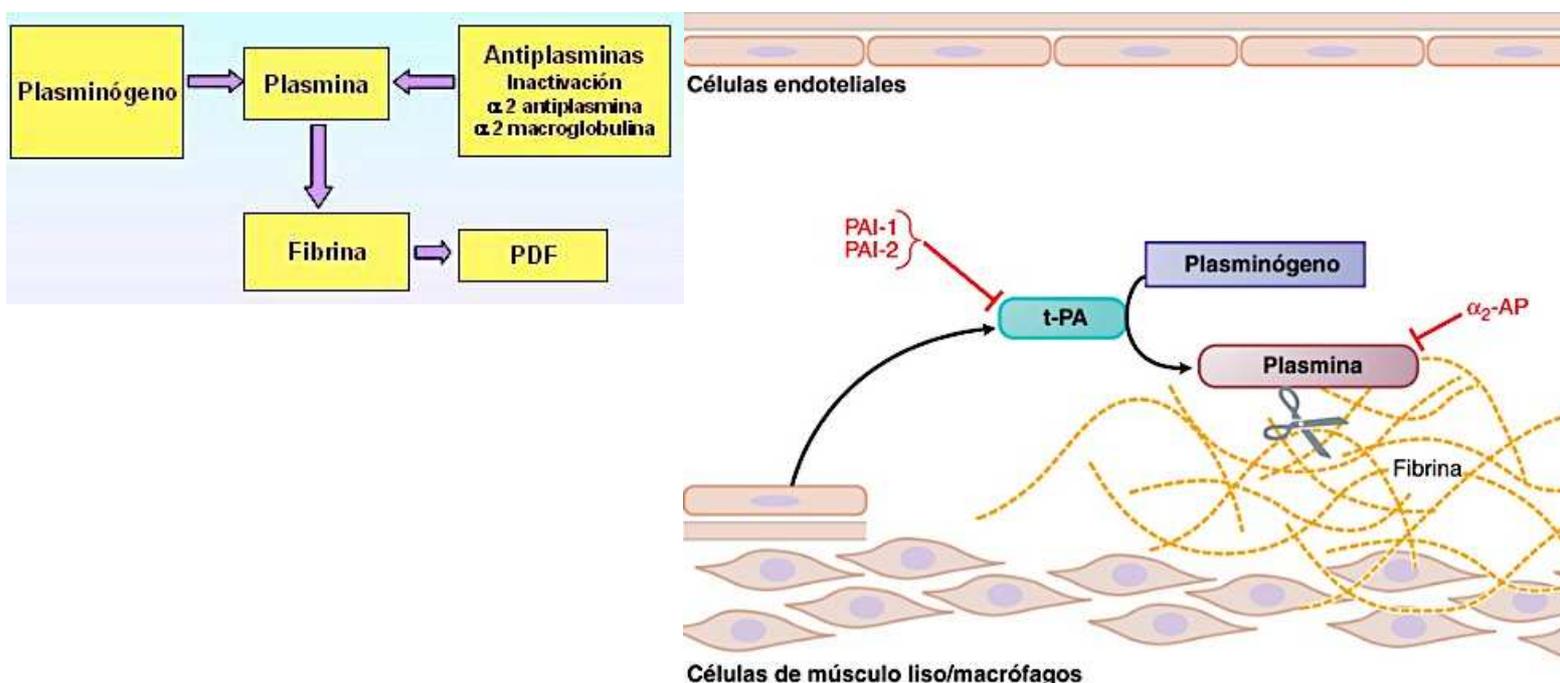
El depósito y la lisis de fibrina deben estar equilibrados, para mantener transitoriamente y eliminar después el



coágulo hemostático y reparar la pared vascular lesionada; la producción, en las células endoteliales, de activador del plasminogeno (PA) induce también la angiogénesis y reparación.

El sistema fibrinolítico degrada la fibrina por medio de la **Plasmina**, una enzima proteolítica que procede de la activación de una pro-enzima que es el **Plasminógeno** del plasma.

Las células del endotelio vascular lesionadas liberan activadores del plasminógeno: el **tPA** ó **activador tisular del plasminógeno es el principal activador fisiológico**, difunde desde las células endoteliales y convierte al **plasminógeno**, absorbido en el coágulo de fibrina, en **plasmina**. La plasmina es la enzima que realiza la **proteólisis de la fibrina** y disuelve el coágulo dando origen a **productos de degradación de la fibrina** solubles que son arrastrados por la circulación denominados **PDF** ó productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno



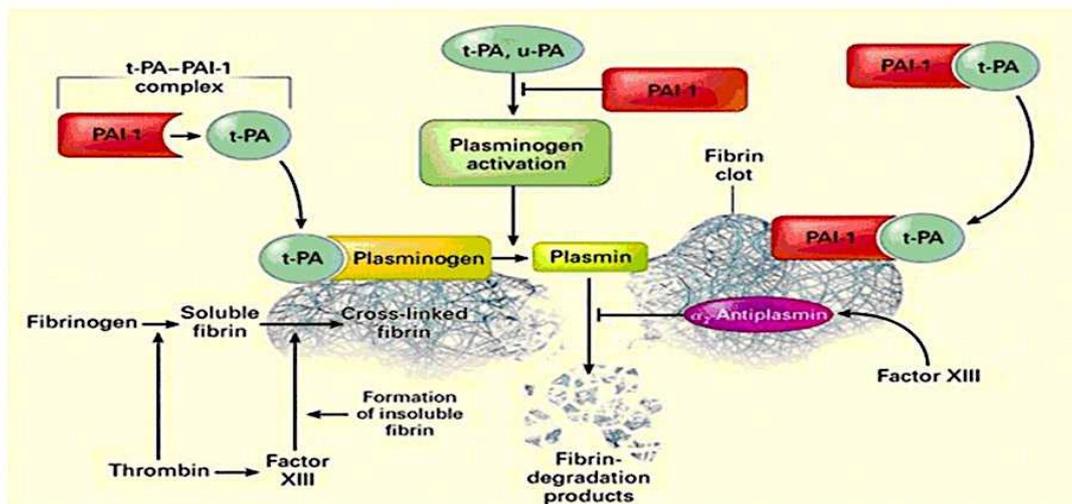
El sistema fibrinolítico está sometido también a una regulación y control. Mediante inhibidores de la plasmina ó anti- plasminas, como la alfa-2 antiplasmina e inhibidores del Activador del Plasminógeno PAI; p. ej., PAI-1

Existen varios activadores del sistema fibrinolítico:

- Los dos activadores de plasminógeno más importantes son activadores llamados extrínsecos (externos al plasma): el activador de plasminógeno de tipo tisular o **t-PA** de origen endotelial, se sintetiza en el endotelio y el de tipo urinario o **u-PA** ó **Urokinasa** que se sintetiza en el riñón.
- Otra vía fisiológica de activación de plasminógeno es de activadores endógenos, en la que participan los factores de la fase de contacto del sistema de coagulación como fragmentos del factor XII ó Hageman
- El tercer grupo de activadores son los activadores exógenos (externos al organismo) Está compuesto principalmente por proteínas del estreptococo. El más común es la **estreptoquinasa**, aislada del estreptococo beta hemolítico, usada en la terapia trombolítica ó fibrinolítica.

- **TERAPIA FIBRINOLÍTICA Ó TROMBOLÍTICA:** La terapia fibrinolítica se ha desarrollado ampliamente debido a que las enfermedades tromboembólicas son una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo occidental.

Fibrinolisis



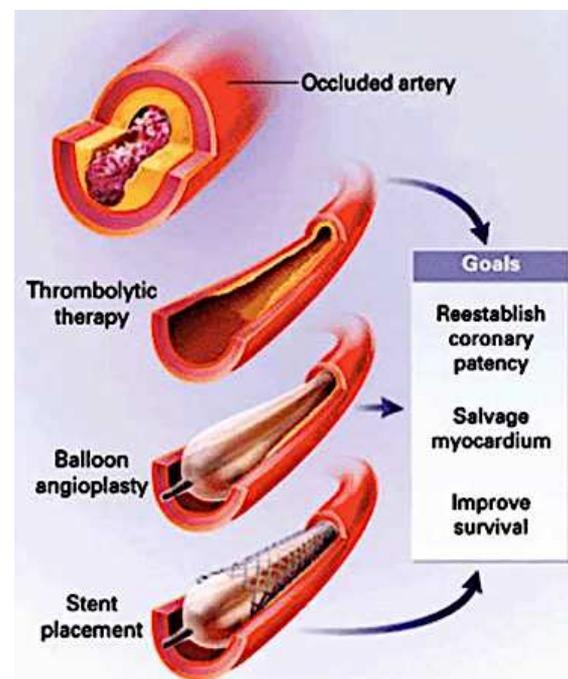
Proceso de desintegración o lisis del coágulo de fibrina por acción de la plasmina.

Depende del activador tisular del plasminógeno (t-PA).

Los fármacos fibrinolíticos aceleran el proceso endógeno de fibrinolisis efecto tiempo dependiente.

El tratamiento con fármacos fibrinolíticos tiene como fin potenciar la trombolisis, restaurando el flujo de un vaso (arterial o venoso) ocluido recientemente por un trombo (el tratamiento para ser eficaz debe hacerse en un plazo de tiempo, aproximadamente en las primeras 12 horas del episodio de trombosis por ej. de un infarto)

Está dirigido al tratamiento del trombo más que a la causa de la trombosis. Se diferencia por ello del tratamiento anticoagulante, el cual se emplea primariamente para prevenir la formación de trombos y evitar la progresión y extensión de los ya formados. Los fármacos fibrinolíticos son proteasas que actúan como activadores directos o indirectos del plasminógeno, dando lugar a la conversión de esta proenzima en su forma activa plasmina, que a su vez cataliza la degradación de fibrina o fibrinógeno y la disolución del coágulo.



La estreptoquinasa, la uroquinasa y el tPA recombinante (alteplasa) se han usado con fines terapéuticos para inducir fibrinolisis en pacientes con trastornos trombóticos agudos.

➤ FIBRINÓLISIS EN EL LABORATORIO: EL DÍMERO D (D-D)

Uno de los PDF generados por la plasmina es el **Dímero D** ó **DD** (dos dominios D de fibrina de moléculas próximas unidos, que la plasmina no puede romper; tener en cuenta que una molécula de fibrina tiene un dominio E central y dos dominios D externos)

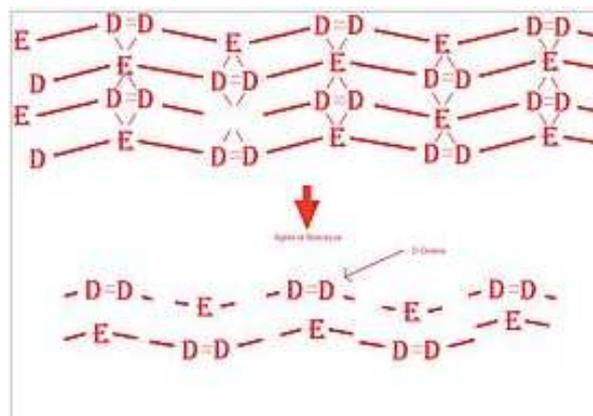
Se determina en el laboratorio para valorar la existencia de Trombosis,

Un aumento en sus valores puede indicar un incremento en la formación de coágulos.

Un valor bajo ó normal de DD permite descartar en un 95% Trombosis.

Se usa en urgencias principalmente por ese *valor predictivo negativo*: si no está elevado, estando normal ó bajo, *excluye trombosis*.

Sobre todo se usa para **TVP** ó **Trombosis venosa profunda**, **TEP** **Tromboembolismo pulmonar** y **CID** **Coagulación intravascular diseminada**. En estas patologías esta elevado el DD



Representación mostrando cómo se forma el dímero-D. La plasmina degrada los enlaces entre los dominios E y D (enlace simple en la imagen) pero no puede degradar los enlaces entre los dominios D (enlace doble de la imagen).

B. DIATESIS HEMORRAGICAS Ó PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Enfermedades por alteración de uno de los tres elementos de la hemostasia normal:

- 1. Fallo de los vasos sanguíneos: **VASCULOPATÍAS**
- 2. Fallo de las plaquetas: **PÚRPURAS TROMBOCITOPENICAS Y PÚRPURAS TROMBOCITOPÁTICAS**
- 3. Fallo de los factores plasmáticos de la coagulación: **COAGULOPATÍAS**

Se caracterizan por la aparición de **hemorragias**, a veces espontáneas ó por traumatismos mínimos.

Púrpura: Es la aparición de múltiples hemorragias cutáneas o mucosas en forma de petequias (manchas hemorrágicas puntiformes), equimosis (“cardenal ó morado”) o ambas. Es típica de alteraciones **vasculares o plaquetarias**

1. **Vasculopatías**: las más frecuentes son las Adquiridas como la Púrpura senil por fragilidad de los vasos por la edad, por infecciones, inmunes como P. Schonlein-Henoch

2. **Púrpuras trombocitopenicas**: Se deben a Trombopenia ó Trombocitopenia (Plaquetopenia), recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm³ ó 150 x 10⁹/L. Etiología: por fármacos, infecciones, inmunes (PTI Púrpura trombopénica idiopática)...

Púrpuras trombocitopáticas: menos frecuentes; se deben a trombocitopatía ó alteración funcional plaquetaria, congénita ó adquirida.

3. **Coagulopatías**: Son trastornos debido al déficit de factores de coagulación funcionantes. Dos grandes grupos:

a) **C. Congénitas**: Son déficit aislados de *un solo factor*. Su *incidencia es baja*.

El **90-95 %** son Hemofilias y enfermedad de von Willebrand, por orden de frecuencia:

1º **Hemofilia A**: déficit de **factor VIII: C**. Herencia ligada al sexo, al cromosoma X

2º **Enf. de Willebrand**: déficit de **factor Willebrand VIII:vW**. Herencia autosómica.

Es un trastorno plaquetario con una coagulopatía secundaria, déficit 2º de VIII: C

3º **Hemofilia B**: déficit de **factor IX**. Herencia ligada al sexo, al cromosoma X

* Existe una Hemofilia C que consiste en una deficiencia del factor XI pero es muy poco frecuente y a diferencia de la A y B no tiene herencia ligada al sexo, afecta a hombres y mujeres por igual.

5-10 % restante: Defectos del fibrinógeno y de otros factores II, V, VII, X, XI, XIII

b) **C. Adquiridas**: *son las más frecuentes*, son déficits de *múltiples factores*. Causa más frecuente: **Enfermedades hepáticas**, otras: Déficit de vitamina K, etc.

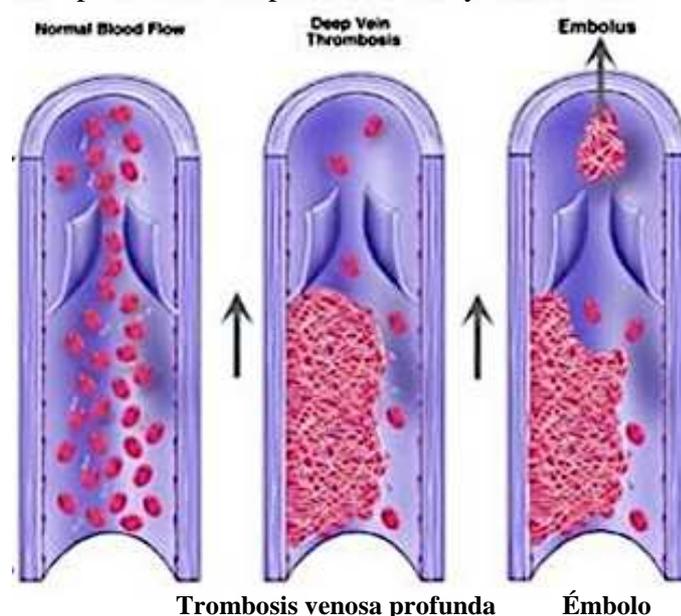
III. ENFERMEDAD TROMBO-EMBÓLICA

Aunque los coágulos de sangre son esenciales para la reparación de tejidos dañados, los coágulos pueden también poner a los pacientes en riesgo de desarrollar **Trombosis: formación de un coágulo anormal en el interior de un vaso sanguíneo**

- ❖ Un **trombo sanguíneo** es un coágulo de sangre que permanece adherido a la pared de un vaso
- ❖ Un **émbolo sanguíneo** es un trombo que se ha desprendido de la pared vascular y es arrastrado por la corriente sanguínea.



TROMBOSIS ARTERIAL



Trombosis venosa profunda

Émbolo

A. FORMACIÓN DE TROMBOS Y ÉMBOLOS

TROMBOSIS Y EMBOLISMO VENOSO

Las tres causas fundamentales que pueden conducir a la formación de trombos (Tríada de Virchow, autor que las determinó) serían:

- a) **Alteración de los vasos sanguíneos**
- b) **Alteración de los factores de coagulación**
- c) **Reducción de la velocidad de flujo sanguíneo**

a) Alteración de los vasos sanguíneos

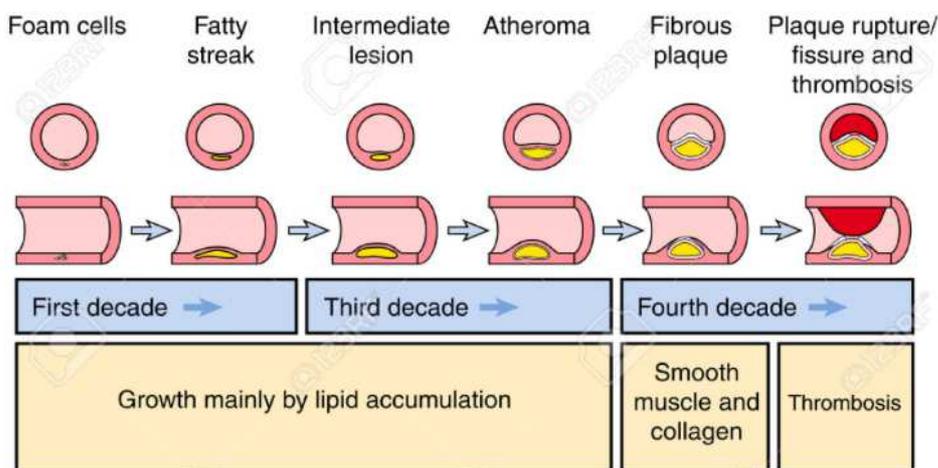
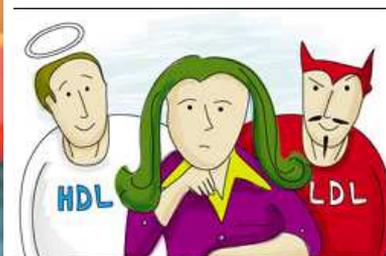
Entre las alteraciones más frecuentes:

- **Arterioesclerosis: inflamación crónica, endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias que genera una estenosis ó estrechamiento de la luz arterial.**

En arterias de gran y mediano calibre (arterias musculares de tamaño mediano y las grandes arterias elásticas) es frecuente que a la producción de arterioesclerosis contribuya la formación de **placas de Ateroma ó aterosclerosis**, por inclusión de moléculas lipídicas, de LDL Low Density Lipoproteins ó Lipoproteínas de Baja Densidad LBD, en células de la pared arterial y formación de “células espumosas” con apariencia vacuolada por la captación de lípidos; pueden formarse a partir de macrófagos ó de células musculares lisas e inician la placa de ateroma. Esta placa puede ser inestable, romperse y presentar algo riesgo de trombosis. La aterosclerosis es la causa más frecuente de producción de arterioesclerosis.



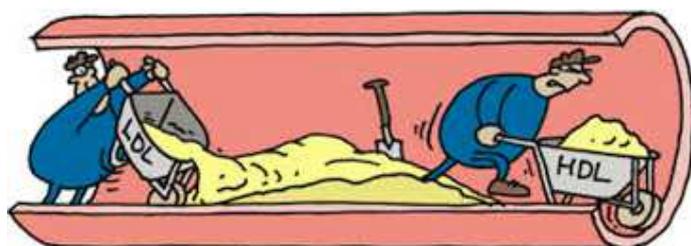
LDL Low Density Lipoproteins
HDL High Density Lipoproteins



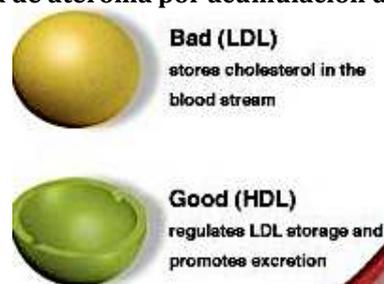
Perfil lipídico	Valores alvo
Colesterol Total	< 190 mg/dL
Colesterol LDL	< 115 mg/dL
Colesterol HDL	>40 mg/dL (homem) >45 mg/dL (mulher)
Triglicéridos	< 150 mg/dL

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> - First published online: 23 May 2016

Células espumosas Estria grasa Placa de ateroma Placa fibrosa Placa inestable, ruptura, Trombosis



Placa de ateroma por acumulación de LDL



- o **Lesión arterial ó traumatismo:** puede producirse una lesión ó ruptura traumática, por heridas, patologías, agentes químicos, toxinas etc.

b) Alteración de Factores de coagulación

Por alteración de los factores ó la regulación del proceso. Por ej. enfermedad hepática en la que los factores de coagulación activados no se eliminan en el hígado y permanecen circulando.

c) Reducción de la velocidad de flujo sanguíneo

Hay muchos factores que pueden ralentizar el flujo sanguíneo. Puede ser por patología venosa crónica, tener un vendaje ó inmovilización prolongada etc. que producen retención ó estasis sanguíneo. Es especialmente importante el periodo post-quirúrgico. También las poliglobulias ó policitemias, con aumento de recuento de hematíes y Hematocrito, pueden aumentar la viscosidad sanguínea, enlentecimiento de la circulación y trombosis.

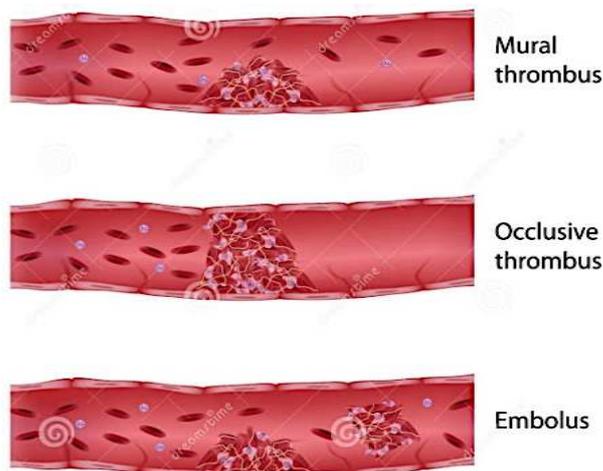
TRASTORNO POR HIPERCOAGULABILIDAD Ó TROMBOFILIA es una enfermedad hereditaria o adquirida que aumenta el riesgo de formación excesiva o inadecuada de trombos. Se producen algunos de los factores mencionados anteriormente que dan lugar a trombos. La clínica más frecuente= Enfermedad Tromboembólica venosa ETE ó ETEV, que incluye Trombosis venosa profunda TVP y Tromboembolismo pulmonar TEP. La ETE *es la tercera patología vascular en frecuencia, después de la enfermedad isquémica cardíaca y el ictus cerebral*

El trastorno de Hipercoagulabilidad **HEREDITARIO** más frecuente es la **Mutación Factor V Leiden, se determina en el laboratorio de hematología.** Es una mutación en un importante factor de coagulación de la sangre, **el factor V, que se hace resistente a un inhibidor de la coagulación endógeno, la proteína C activada ó PCA.** El Factor no se inhibe y hay desplazamiento del equilibrio de la coagulación en sentido de una coagulación notablemente incrementada. Son pacientes jóvenes que presentan trombosis ó embolismo. En Europa, un 6 al 8 % de la población son portadores de esta mutación. **Los trastornos de Hipercoagulabilidad ADQUIRIDOS son más frecuentes,** incluyen:

- Venostasis , cualquier situación de inmovilización durante tiempos prolongados
- Cirugía, permite la exposición de la sangre al factor tisular.
- Enfermedades hepáticas
- Cáncer
- Embarazo
- Contraceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo
- **Síndrome Antifosfolípido**, una alteración autoinmune que se caracteriza por:
 - o **trombosis** en venas o arterias,
 - o pérdidas fetales recurrentes, **abortos de repetición**
 - o **trombocitopenia**,
 - o **evidencia en las pruebas de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos (aFL)** interfieren con la coagulación, lo que conduce a la formación de coágulos o trombosis. Los aFL (son de dos tipos anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) están presentes en un 15% a 20% de todos los casos de TVP y en un tercio de los ataques cerebrales nuevos que se producen en personas de menos de 50 años.

CLASIFICACIÓN DE TROMBOSIS Y EMBOLIAS

- **TROMBOSIS** según el grado de oclusión por el trombo de la luz del vaso:
 - **Trombosis ocluyente u oclusiva:**
Obstrucción completa del vaso
 - **Trombosis Mural:** Obstrucción parcial.
- **EMBOLIA:** cuando el trombo ó una porción del mismo se desprende y se traslada por la circulación a un punto distinto del origen se denomina émbolo. Por tanto **émbolo sanguíneo** es un trombo que se ha

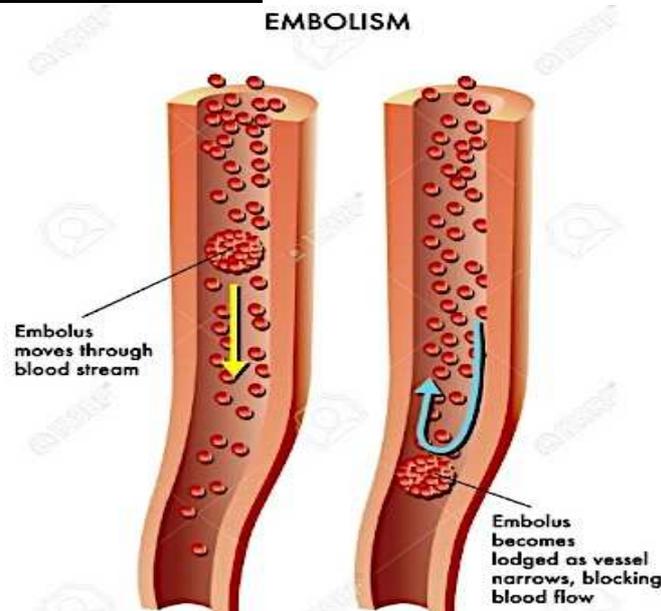


desprendido de la pared vascular y es arrastrado por la corriente sanguínea.

Embolia es la obstrucción brusca del flujo sanguíneo causada por un émbolo en el torrente circulatorio. El émbolo se comporta como una partícula extraña circulante que, llegada a un vaso de pequeño calibre, queda encajada obstruyendo el flujo de sangre.

Las embolias se pueden clasificar según el origen de los émbolos:

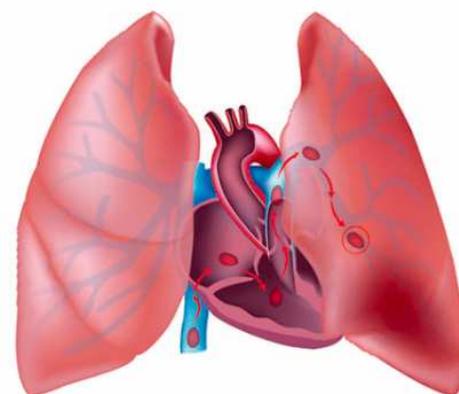
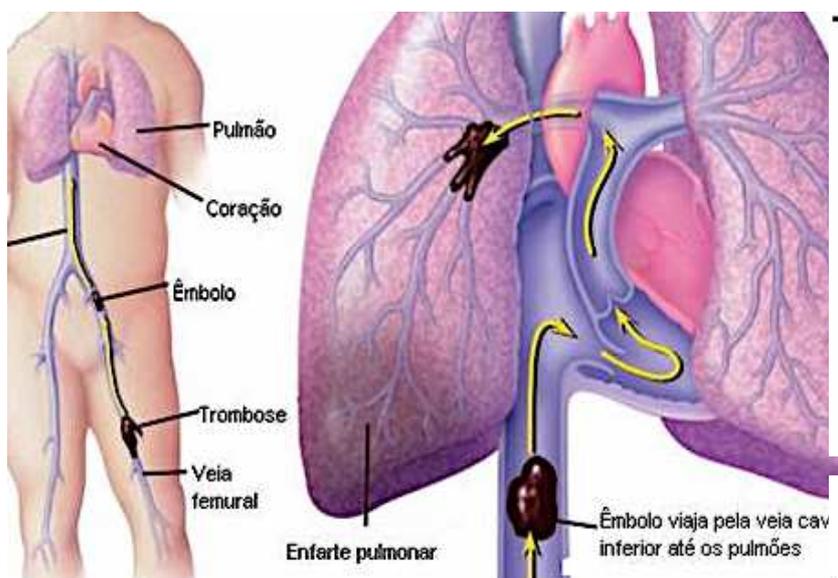
- La gran mayoría de los émbolos, el 90%, son de **origen trombótico**, es decir que tienen su origen en un coágulo, son **émbolos sanguíneos** y **embolia sanguínea**
- Con menos frecuencia **la embolia tiene su origen en otro componente** como aire, grasa u otros:
 - **Embolia grasa:** se produce cuando partículas de grasa se introducen en el torrente sanguíneo comportándose como un émbolo graso. Puede ocurrir en la fractura de un hueso largo, con liberación de contenido medular (médula ósea amarilla) a la circulación.
 - **Embolia gaseosa:** se produce cuando burbujas de gas se introducen en el torrente sanguíneo y se comportan como émbolos. Se puede presentar en los buceadores, en el proceso de descompresión cuando ascienden de forma rápida a la superficie, en fracturas torácicas, cirugías en tórax o cuello o por heridas profundas en el tórax...
 - **Embolismo séptico:** acúmulo de material purulento que puede contener bacterias



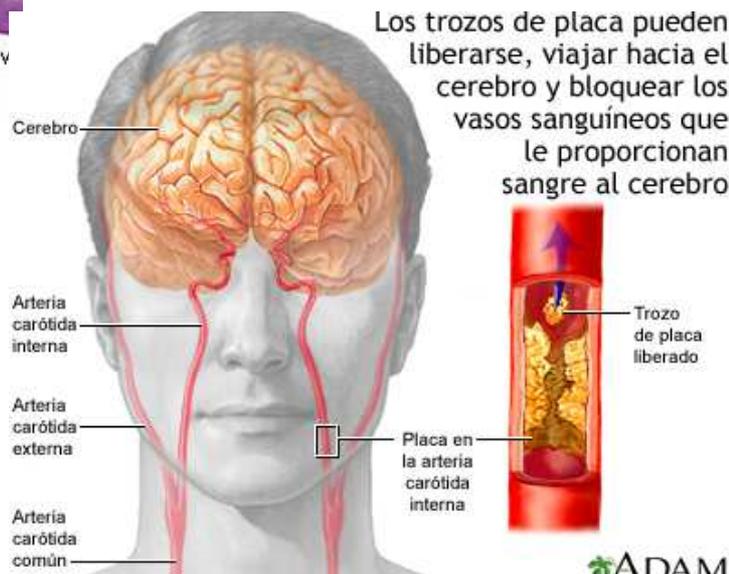
Las embolias se pueden clasificar según dónde tienen lugar:

- **Embolia ó embolismo pulmonar:** se produce por obstrucción de ramas de la Arteria pulmonar. Generalmente asociada a Trombosis venosa, especialmente en venas de miembros inferiores, en venas profundas ó **Trombosis venosa profunda ó TVP causando Trombo-embolismo pulmonar ó TEP**

Tromboembolismo Pulmonar - TEP



Los trozos de placa pueden liberarse, viajar hacia el cerebro y bloquear los vasos sanguíneos que le proporcionan sangre al cerebro



- **Embolia sistémica:** Se produce por émbolos que circulan por el circuito arterial, a partir de trombos ocasionados en cavidades cardiacas izquierdas, principalmente tras un infarto ó por una arritmia ó una valvulopatía, o bien originados en una arteria, por ejemplo trombosis en la arteria carótida puede causar embolia cerebral.

• TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

Los trombos pueden formarse dentro de arterias y de venas y están compuestos de cúmulos de plaquetas, fibrina y eritrocitos atrapados en el interior.

Ante el predominio de las plaquetas y la fibrina en los trombos, los fármacos antitrombóticos utilizados comprenden:

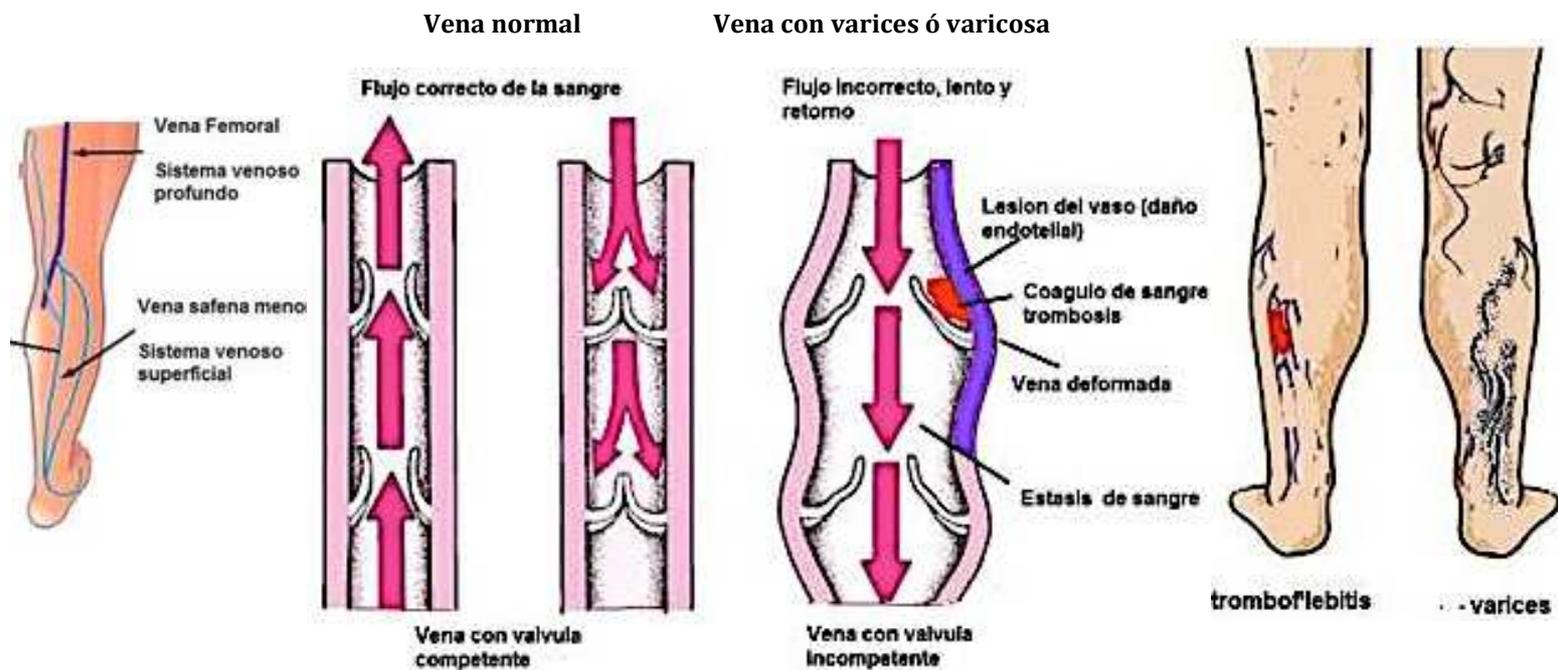
- antiplaquetarios, que inhiben la activación o la agregación de plaquetas, antiagregantes; para profilaxis de trombosis arterial
- anticoagulantes, que inhiben la formación de fibrina
- fibrinolíticos, que degradan la fibrina.

B. TROMBOSIS VENOSA

El tipo de trombo más frecuente es el denominado “trombo rojo” rico en fibrina. Se acompaña de inflamación del vaso afectado, **flebitis** ó inflamación de una vena. En el 90 % de caso se produce en venas de miembros inferiores

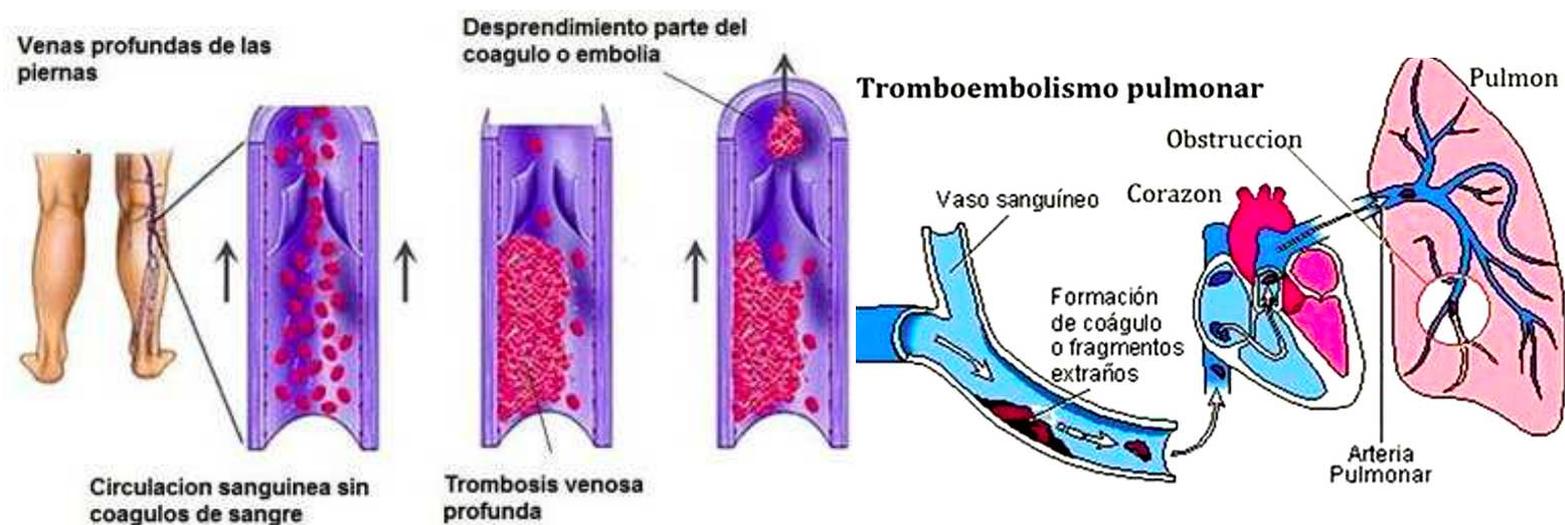
Hay dos patologías:

- **TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL** ó Tromboflebitis superficial: en venas superficiales. Las venas afectadas suelen ser venas varicosas ó con **varices**, que son **dilataciones venosas**, generalmente en las extremidades inferiores que se producen por alteración de las **válvulas venosas** semilunares que se vuelven **insuficientes** y no cierran bien dificultando el retorno venoso. Se acumula la sangre= **estasis venoso** y las venas se dilatan y se hacen tortuosas. Hay edema en la extremidad afectada.



- **TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA TVP Y TEP= ETEV**

Trombosis en el sistema venoso profundo de miembros inferiores, con dolor, edema etc. La **TVP** tiene como principal complicación producir una embolia pulmonar, patología que se denomina **TEP ó Tromboembolismo pulmonar**, con insuficiencia respiratoria. TVP y TEP son dos patologías estrechamente relacionadas que se consideran como **Enfermedad Tromboembólica venosa ETE ó ETEV** que según hemos comentado puede ser *la tercera patología vascular en frecuencia, después de la enfermedad isquémica cardiaca y el ictus cerebral.*



Para el Diagnóstico de laboratorio de TVP y TEP: **Determinación del Dímero D que estará elevado** indicando la existencia y degradación de coágulos de fibrina.

C. TROMBOSIS ARTERIAL

El tipo de trombo más frecuente en este caso es el “trombo blanco” rico en plaquetas.

Su causa más frecuente es la **arteriosclerosis**.

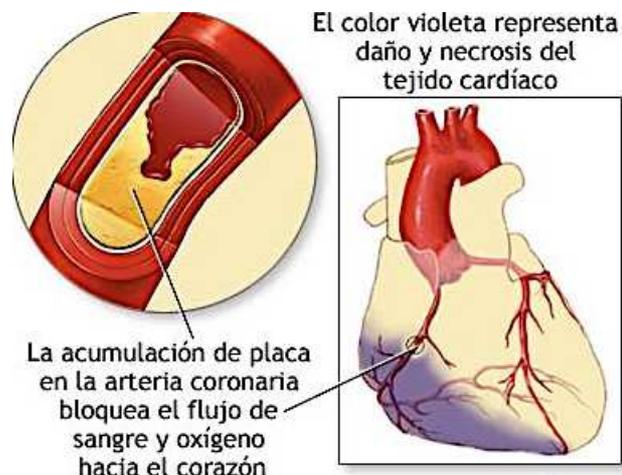
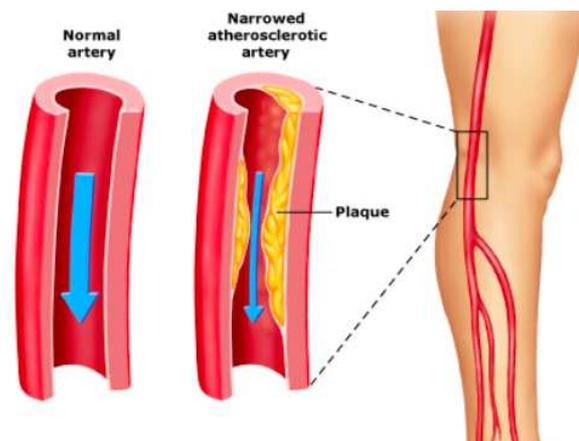
En la trombosis arterial (ó en la embolia) el trombo produce una obstrucción del flujo de sangre. La **REPERCUSIÓN Ó CONSECUENCIA DE LA OBSTRUCCIÓN Ó BLOQUEO DEL RIEGO SANGUÍNEO** es la producción de una **ISQUEMIA= falta de aporte de sangre a un tejido**.

Con ello hay **falta de aporte de nutrientes y especialmente de oxígeno a las células ó hipoxia**.

La **isquemia** puede ser

- **aguda**, por falta repentina de flujo sanguíneo
- **crónica** por disminución persistente de aporte.
- **Reversible: es transitoria** y se restaura el flujo de sangre
- **Permanente: la isquemia permanente da lugar a NECROSIS**, lesión irreversible del tejido que se denomina **INFARTO**.

La **localización** de trombosis arterial es variada: arterias coronarias, arterias cerebrales, carótidas, femorales, arterias de extremidades ó periféricas etc.



1. ISQUEMIA CARDIACA Ó CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Ó ENFERMEDAD CORONARIA

Consiste en la **disminución de riego ó aporte sanguíneo por las arterias coronarias al miocardio ó músculo cardíaco con isquemia de éste**.

Incluye dos patologías:

ANGINA DE PECHO (“Angor pectoris”) ó **Cardiopatía coronaria ó arteriopatía coronaria** cuando la isquemia miocárdica es transitoria

- Una cardiopatía coronaria es un estrechamiento de los vasos que irrigan el corazón debido a la presencia de placas de ateroma.
- Se puede ocasionar que una parte del corazón se quede sin irrigación=isquemia, que en caso de angina es transitoria

Hay varios tipos:

Angina de pecho estable ó angina de esfuerzo: tiene lugar con esfuerzo físico, duración de varios minutos, puede percibirse como indigestión, revierte con reposo

Angina de pecho inestable. Junto a IAM dan el SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Tiene lugar en reposo. Duración de hasta 30 minutos. No cede con reposo. Puede progresar a infarto.

ANGINA de pecho: DOLOR

ANGINA de pecho



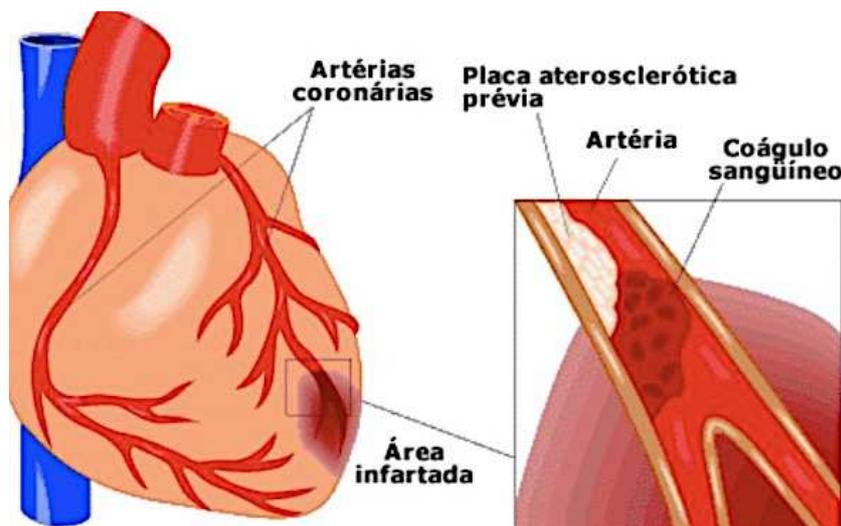
¿DONDE se localiza?	Retroesternal
¿DONDE se irradia?	Cuello, hombro, brazo
¿COMO es el dolor?	Opresivo
¿CUANDO aparece?	Esfuerzo, stress, frío
¿CUANTO dura?	Segundos / minutos
¿Con qué se acentua?	Ejercicio
¿Con qué se alivia?	Reposo, NTG
Síntomas acompañantes	Náuseas, vómitos, sudor

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ó IAM que se define como **Necrosis miocárdica de etiología isquémica** cuando la isquemia miocárdica es permanente

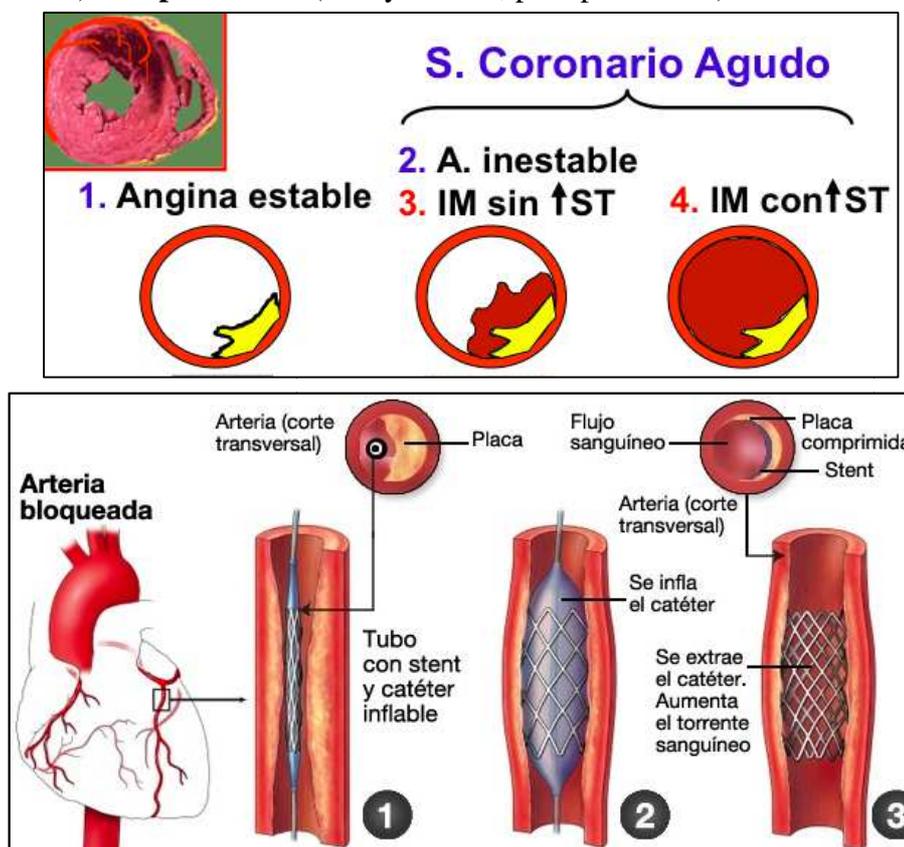
- La causa más habitual es un trombo, que bloquea la circulación de alguna arteria coronaria: Trombosis coronaria
- El trombo se ha formado en una arteria coronaria estrechada por placas de ateroma que se fisuran con relativa frecuencia y dejan al subendotelio expuesto y se activa la cascada de la coagulación.

El infarto se debe a la **lesión del miocardio por falta de aporte sanguíneo ó isquemia**. Existe una zona de tejido muerta ó **necrosis**

que es el área de **infarto**. El principal riesgo es de producir arritmias, alteraciones del ritmo cardiaco, la más grave la fibrilación ventricular, ritmo muy elevado irregular que lleva a falta de contracción cardiaca eficaz

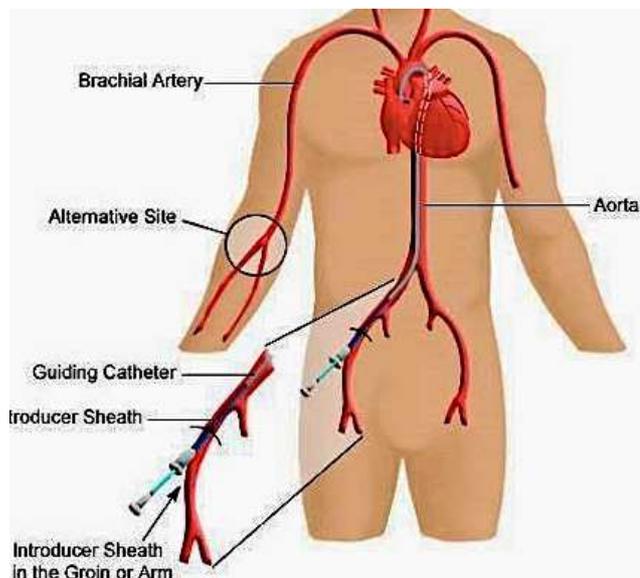


Diagnóstico de Laboratorio: **La elevación de TROPONINA en sangre indica MUERTE CELULAR. La nueva definición del infarto se basa fundamentalmente en las medidas de troponina cardíaca, proteína de los filamentos del sarcómero** Marcadores de daño miocárdico en la cardiopatía isquémica. son la enzima **creatinfosfoquinasa (CPK isoforma cardiaca CPK-MB)** y las **Troponinas (T e I TnT y TnI** ; *nuevas técnicas de troponina de alta sensibilidad ó hs-cTn) Tienen **importancia** no sólo **diagnóstica** (distinguen la angina inestable del infarto de miocardio) sino **pronóstica** (a mayor nivel, peor pronóstico)

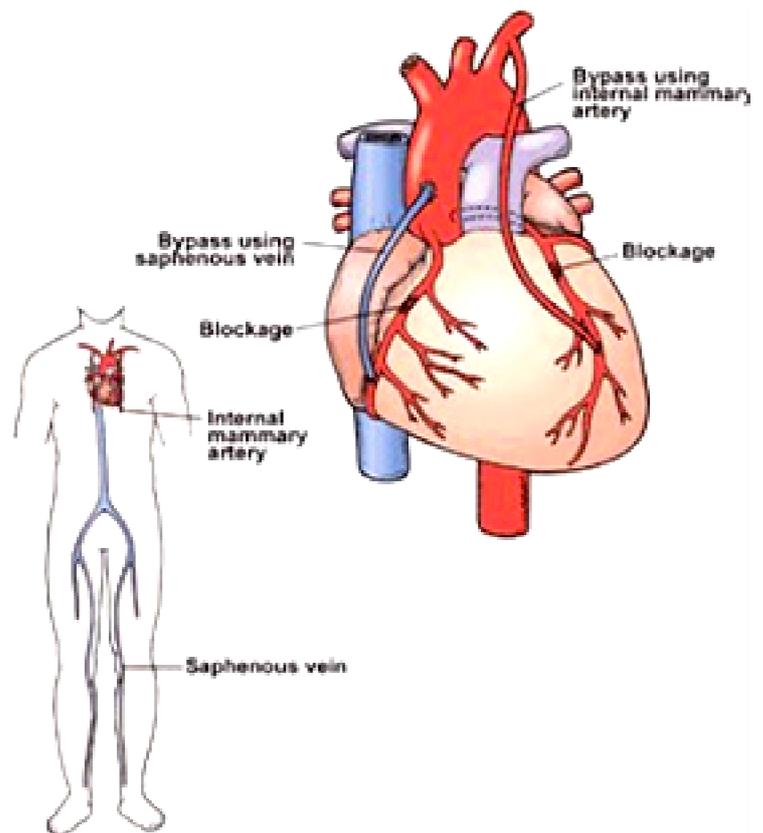


*Nuevos tests para determinar con alta sensibilidad los niveles de troponina, son gran aporte para el diagnóstico precoz, permiten excluir un infarto agudo de miocardio en apenas una hora. Son test con mayor sensibilidad que los que se usaban convencionalmente para medir troponina en sangre

1. CATETERISMO
2. ANGIOPLASTIA O DILATACIÓN DEL VASO Y
3. COLOCACIÓN DE UN STENT Ó "MUELLE" para mantener la dilatación y recanalización.



Si no es posible el tratamiento por cateterismo no invasivo, se realiza **Cirugía de Bypass aorto-coronario**. Se coloca un “puente” con una arteria (mamaria interna) ó una vena (safena) entre la aorta y zona distal a la obstrucción.

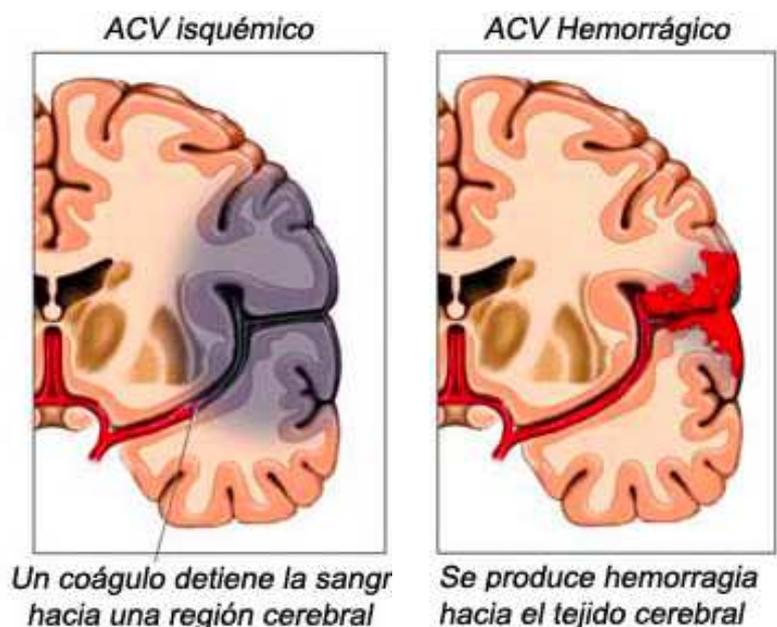


2. ACCIDENTES CEREBRO VASCULARES ACV O ICTUS

ACV o ictus: alteración brusca del flujo sanguíneo en vasos cerebrales que produce una lesión celular.

Según su etiología los ACV pueden ser:

- a) ISQUÉMICOS
- b) HEMORRÁGICOS



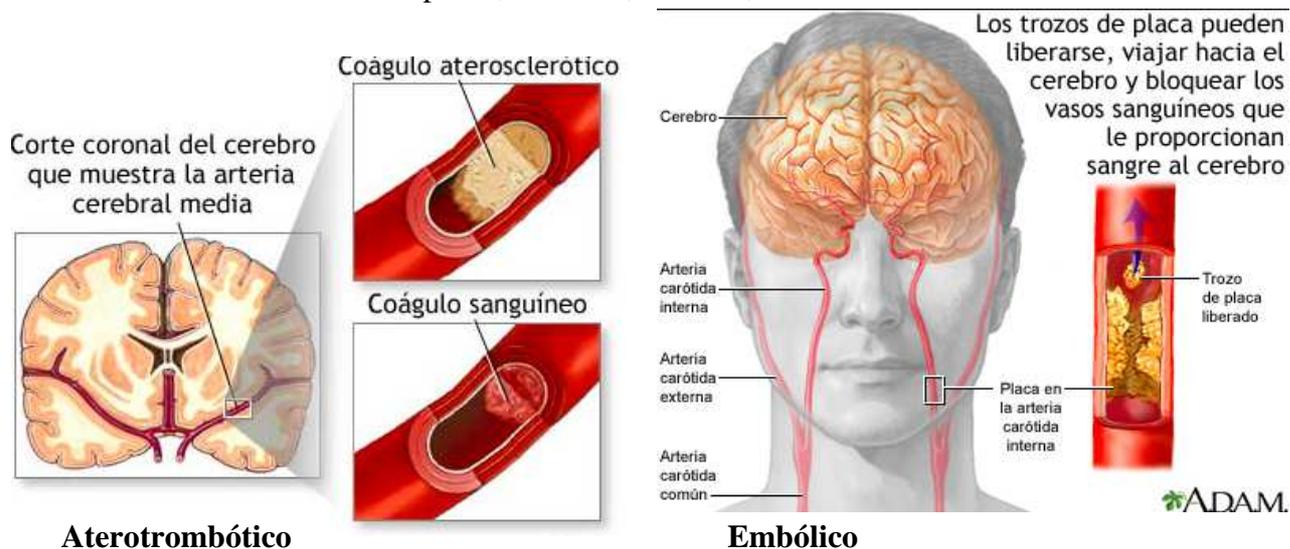
a) **ACV ISQUÉMICOS**. Supone el **80%**. Son interrupciones del riego sanguíneo en alguna parte del cerebro con isquemia cerebral que puede producir diversos déficits

1.- **AVC isquémicos de origen extravascular ó Hemodinámicos**. Se produce un estrechamiento debida a una **vasoconstricción**. La causa más frecuente es una **hipotensión** o **disminución del gasto cardiaco** (ACV “de bajo gasto”)

2.- **AVC isquémicos de origen intravascular.** La circulación de la sangre se ve obstruida por un coágulo o embolo dentro de una arteria:

-**Aterotrombótico ó Trombosis cerebral 55% de los ictus.** Se forma un coágulo en una arteria que irriga el cerebro, produciendo isquemia. Este fenómeno se ve favorecido por la presencia de placas de aterosclerosis en las arterias cerebrales.

- **Embólico ó Embolia cerebral.** El embolo no se forma en el cerebro sino que procede de otra parte del organismo (Ej. de Arterias carótidas con aterosclerosis) Las causas de que haya sustancias en la sangre que puedan obstruir las arterias cerebrales son diversas: cardiopatías, fracturas, tumores, fármacos.



b) ACV HEMORRÁGICOS

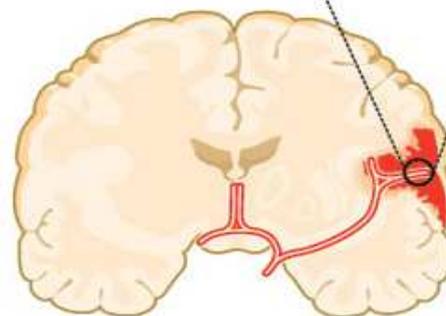
También se denominan **hemorragia cerebral o apoplejía** y se deben a la rotura de un vaso sanguíneo. **Suponen un 20% de los Ictus** En la mayoría de los casos la etiología es un **pico hipertensivo**, un **aneurisma congénito**, o un **traumatismo**. Hay dos tipos:

Ictus por hemorragia intracerebral, por rotura de una arteria cerebral, es el más frecuente.

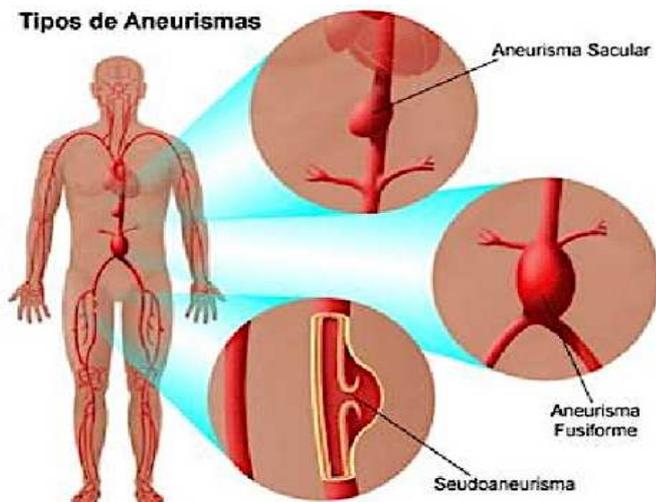
Ictus por hemorragia subaracnoidea ó subdural, por rotura de vasos en la zona cerebral más superficial; la h. subaracnoidea con frecuencia se debe a aneurismas; en la zona subdural se pueden producir colecciones de sangre en forma de hematomas, con frecuencia tras traumatismos,

AVC Hemorrágico

O sangramento ocurre dentro ou ao redor do cérebro.



Tipos de Aneurismas



➤ **Aneurisma** Es una **dilatación patológica de un segmento de un vaso** sanguíneo que habitualmente se produce a nivel arterial, en distintas localizaciones como el aneurisma cerebral que nos ocupa. También hay Aneurismas en la aorta ó aórticos etc.

3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ó EAP: es un estrechamiento u obstrucción de arterias (ilíaca, femoral, poplítea...) con falta ó interrupción de flujo arterial e Isquemia de **extremidades**. Etiología: en la EAP Crónica la Arteriosclerosis y en la EAP Aguda Trombosis y Embolia. Factores de riesgo para el daño vascular: Tabaco, Diabetes Mellitus, Hipertensión e Hiperlipidemia.

La clínica es de dolor (dolor incluyen la pantorrilla, el muslo y/o los glúteos) y claudicación, pérdida funcional (no pueden caminar, "claudicación intermitente: parar en los escarpates") pudiendo llegar a **isquemia crítica con necrosis y Gangrena**.

EAP es indicativa de enfermedad vascular sistémica:

Enfermedad cerebrovascular, Enfermedad carotídea, Enfermedad arterial coronaria, Enfermedad aórtica, Estenosis arterial renal, Enfermedad arterial visceral.

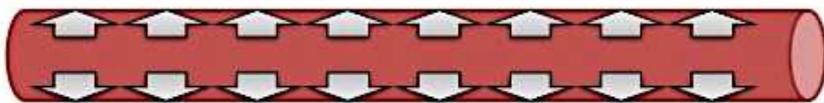


III. TRASTORNOS HEMODINÁMICOS

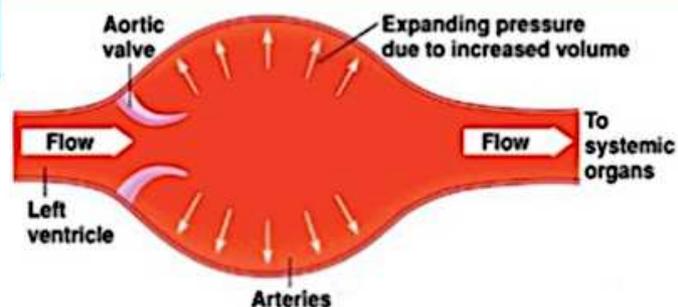
A. PRESIÓN ARTERIAL (PA) HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

PA es la fuerza que ejerce la sangre al salir del VI sobre la pared arterial (Tensión es la forma en que las arterias reaccionan a esta presión) Se expresa en **mm de Hg**.

La presión arterial (PA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.



Esta presión es **imprescindible** para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar.

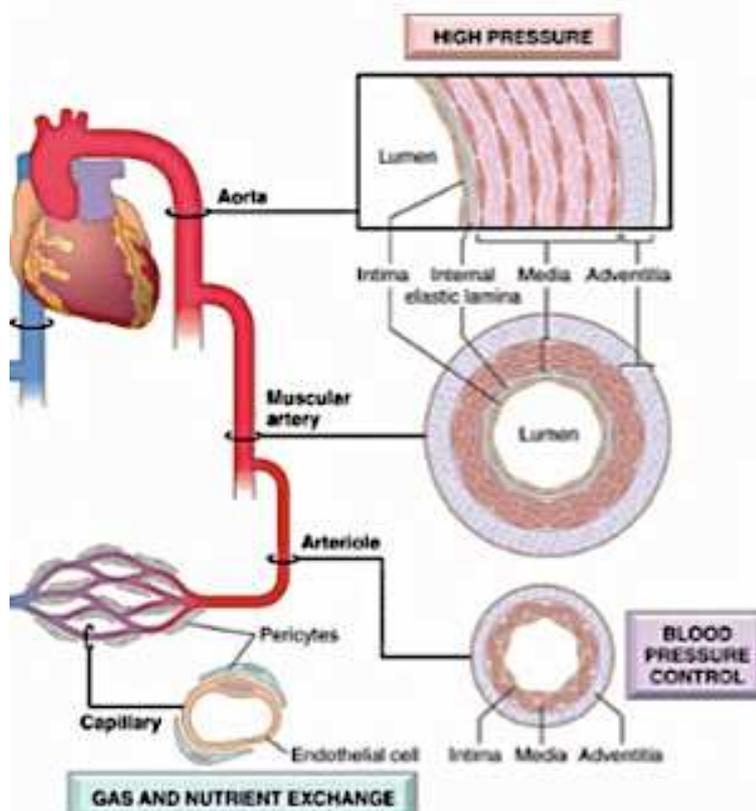


La presión arterial está determinada por el flujo de sangre y por la resistencia al mismo

El flujo de sangre depende directamente de la acción de bombeo del corazón. Se denomina **gasto cardíaco o volumen minuto** a la cantidad de sangre que el corazón bombea por minuto.

- o El gasto cardíaco es directamente proporcional a la **frecuencia cardíaca** y al **volumen sistólico** (volumen de eyección ó eyectado por los ventrículos en cada sístole).
GC= FC X VS

La resistencia que oponen los vasos a la circulación en su interior. Cuanto menor es el diámetro del vaso, mayor es la resistencia, por lo tanto, mayor es la presión. **Las arteriolas** juegan un papel muy importante en la regulación de la presión arterial, **Resistencias vasculares periféricas**, dado que su luz puede



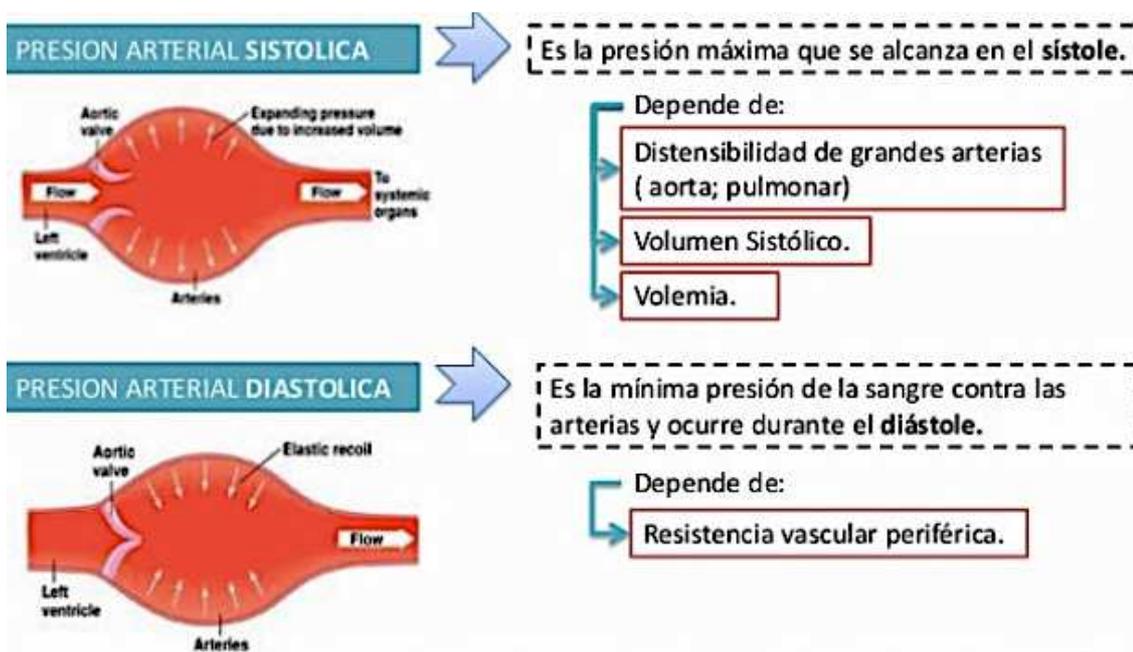
aumentar o disminuir marcadamente según el grado de **contracción de la musculatura lisa de sus paredes**.

$$\text{Presión sanguínea} = \text{Gasto cardíaco} \times \text{Resistencia periférica}$$

$$\text{Presión sanguínea} = \text{Volumen sistólico} \times \text{Frecuencia cardíaca} \times \text{Resistencia periférica}$$

- **PRESIÓN SISTÓLICA O MÁXIMA** se alcanza durante la **sístole** (120/140mmHg) La presión sanguínea aumenta en cada ciclo cardíaco durante la sístole ventricular, cuando el corazón expulsa la sangre.
- **PRESIÓN DIASTÓLICA O MÍNIMA** se alcanza durante la **diástole** (60/90 mmHg) La presión sanguínea disminuye durante la diástole, cuando el corazón está relajado

PRESIÓN DIFERENCIAL es la diferencia entre ambas o presión del pulso



Los valores de la PA pueden modificarse tanto por exceso como por defecto:

HIPERTENSIÓN ARTERIAL e **HIPOTENSIÓN ARTERIAL**

- La **HIPERTENSIÓN ARTERIAL** tiene gran interés porque esta elevación de la PA persistente es un importante **FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**.

Tabla 3.- Factores de Riesgo Cardiovascular

Factores de Riesgo Mayores

Hipertensión
 Fumador de Cigarrillos
 Obesidad (IMC >30 Kg/m²)
 Inactividad Física
 Dislipemia*
 Diabetes Melitus*
 Microalbuminuria ó TFG<60mL/min
 Edad (mayor de 55 en hombres y 65 en mujeres)
 Historia Familiar de Enfermedad Cardiovascular Prematura
 (Hombres menores de 55 ó mujeres menores de 65)

Daño en Órgano Diana

Corazón:

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Angina o infarto de miocardio primario
- Revascularización coronaria primaria
- Insuficiencia cardíaca

Cerebro:

- Ictus ó Accidente isquémico transitorio

Enfermedad Renal Crónica

Enfermedad Arterial Periférica

Retinopatía

SÍNDROME METABÓLICO



Es un conjunto de **factores de riesgo** que aumentan la probabilidad de padecer **enfermedades cardiovasculares y diabetes**. Incluyen:

- Obesidad abdominal
- Hiperglucemia o Resistencia a la insulina
- Dislipidemia
- Presión arterial elevada

Por ello hay criterios para establecer el límite entre normo e hipertensión.

- **HTA: Hallazgo repetido de cifras de**
 - **PAS \geq 140 mmHg ó**
 - **PAD \geq 90 mmHg**
- Eighth Joint National Committee en su Guía para el manejo de la HTA ó JNC 8. En la población general menor de 60 años recomienda tratamiento farmacológico para reducir: **la PAD por debajo de 90 mmHg y la PAS por debajo de 140 mmHg.**

Clasificación de los niveles de presión arterial (mm Hg)

Categoría	PA sistólica	PA diastólica
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	\geq 180	\geq 110
HTA sistólica aislada	\geq 140	< 90

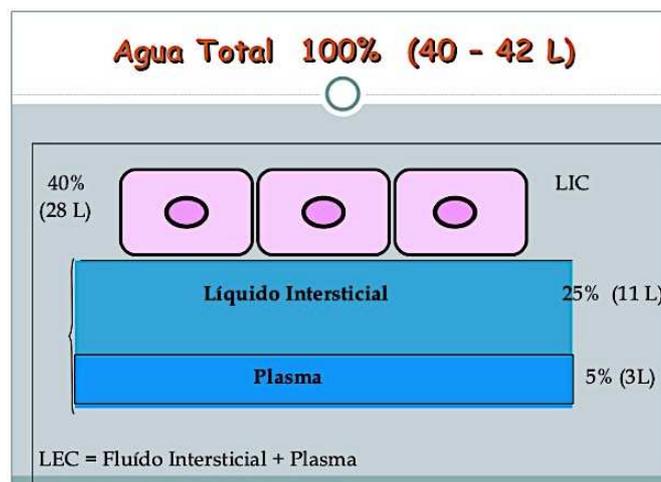
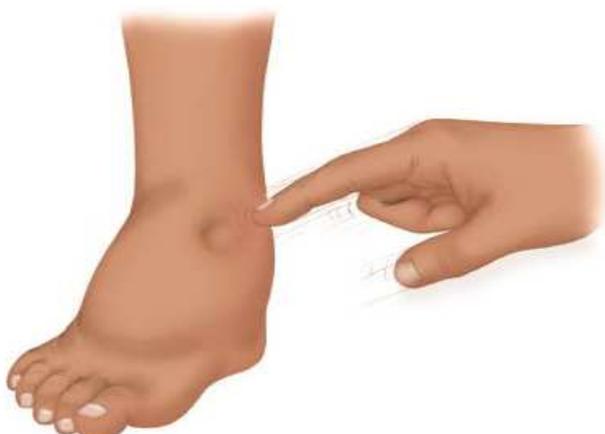
- La **HIPOTENSIÓN ARTERIAL** no tiene unos valores exactos, concepto más relativo, rango de normalidad es variable; Se puede plantear con **PAS inferior a 80mmHg y PAD inferior a 50mmHg.** (Viene más definida por la hipoperfusión de órganos y manifestaciones clínicas)

B. EDEMA

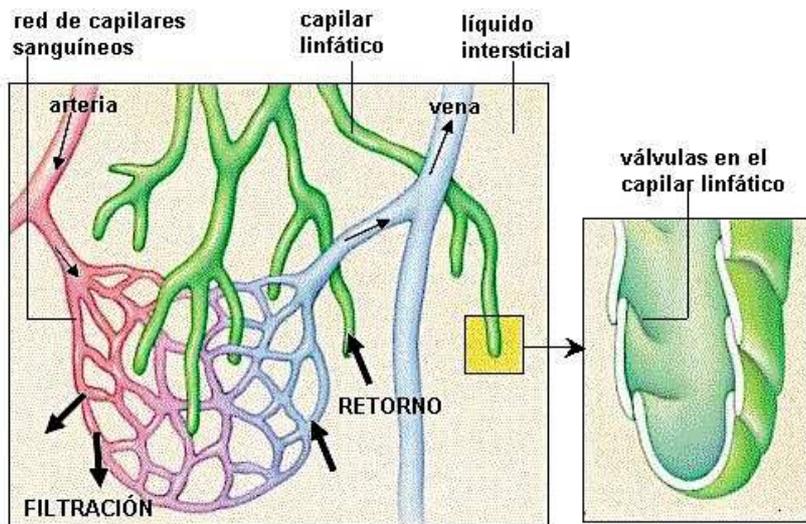
El edema (o hidropesía) es una **acumulación de líquido en el espacio intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.**

En condicione normales, el 60% del peso corporal es agua, el 40% intracelular y el 20% extracelular. Existe un intercambio entre ellos para mantener el equilibrio hídrico.

- El edema se forma, cuando se produce una **secreción excesiva de líquido hacia el espacio intersticial** o cuando el **sistema venoso y linfático no son capaces de recuperar esta secreción.**



- Etiología: Las causas que lo motivan son:
 - **Aumento de la presión hidrostática:** Aumento de presión venosa en varices, Insuficiencia cardíaca. Aumento presión arterial en HTA
 - **Aumento de la permeabilidad capilar:** inflamación, lesión del vaso por traumatismo o por quemaduras, etc.
 - **Disminución del nivel de proteínas plasmáticas y disminución de Presión oncótica.** Principalmente la disminución de la albumina que representa el 70% de la presión oncótica, en enfermedades como la cirrosis, quemaduras, síndrome nefrótico
 - **Bloqueo del drenaje linfático y Linfedema:** Neoplasias, extirpación de ganglios, traumatismos, inflamación vías linfáticas o por parásitos (filariasis)



Se denomina **ANASARCA** al edema generalizado, con frecuencia con derrame en cavidades serosas. Se produce en diversas patologías, la causa más frecuente es la Insuficiencia cardíaca, que produce un aumento en la presión hidrostática, la Insuficiencia renal y síndrome nefrótico y la Insuficiencia hepática que hacen disminuir la presión oncótica.

ASCITIS: acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal

HIDROPERICARDIO: derrame pericárdico, líquido en cavidad pericárdica.

HIDROTÓRAX: derrame pleural, líquido en cavidad pleural.

C. SHOCK: Equivale a **insuficiencia circulatoria.**

Definición: Trastorno de la perfusión sistémica que conduce a hipoxia tisular generalizada y disfunción de órganos

Elevada mortalidad, aumentando en un 15% por cada fallo de órgano adicional

Clasificación:

- **S. hipovolémico:** Disminución del volumen sanguíneo por hemorragias, grandes quemados, diarreas, vómitos, etc.
- **S. cardiogénico:** por fallo del corazón, debido a múltiples patologías IAM, miocardiopatías, valvulopatías, arritmias, etc. También se incluye aquí el **S. obstructivo** en el que el llenado cardíaco adecuado está dificultado, ej. taponamiento cardíaco, Neumotórax a tensión, TEP...
- **S. distributivo:** Existe pérdida del tono vascular periférico; vasodilatación, disminución de resistencias periféricas, con **hipovolemia relativa**. El más común es el **shock séptico**, pero también: **shock anafiláctico**, **shock neurogénico**, **shock por insuficiencia suprarrenal aguda...**