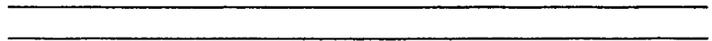


17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Triflusal: otra alternativa tromboembólica

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

ARACELI ÁLVAREZ JIMÉNEZ

ASESOR: C.D. JOSÉ TRINIDAD JIMÉNEZ VÁZQUEZ



MEXICO, D.F.

2002

**IMPRESO CON
FALTA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque mi vida no ha sido vana,
porque me has permitido el privilegio de vivir, de estudiar,
de conocer las cosas bellas de la vida, de rodearme de gente que me ama.
Gracias por guiarme, por protegerme, por estar conmigo, por amarme como soy,
porque cuando te llamo siempre estás ahí para mí.

A mis padres, por todo el esfuerzo y sacrificios que hicieron,
por haberme dado todo, por preferir olvidarse de sus necesidades para
cubrir las mías, por criarme con paciencia y corregirme con amor, por enseñarme
a tener ideales altos y a valorar la sencillez como la verdadera grandeza.

A mis hermanos: Dalia[†], Rodrigo, Raúl, Guadalupe y Manuel
por su apoyo, cariño y amor



A mi hermana Rosa María, por haber sido un soporte más en mis estudios,
porque más que mi hermana has sido una segunda madre para mí,
gracias por darme parte de tu vida, gracias por cuidarme,
por enseñarme que aunque la vida es difícil es necesario luchar y nunca desistir

A Angélica, Citlali, Blanca, Elizabeth y Ana Laura por su amistad, su compañía,
por la confianza que siempre me mostraron, porque siempre que necesité un
consejo estuvieron a mi lado, apoyándome y orientándome... ¡nunca las olvidaré!

A todos mis compañeros, en especial Alejandro, Nelly, Juan, Omar, Hilda, Ana
María, Oscar, Gerardo, Dulce, Catalina, Yanín, Virginia, Adriana, Lorena, Nelly
Estibaliz, Sandra, Damaris

A mis profesores: Ramón, José, Margarita, Porfirio, René, por enseñarme que la
superación sólo se logra con el estudio y preparación continuos



ÍNDICE

	página
INTRODUCCIÓN	
I. ATEROSCLEROSIS	1
I.1. Diagnóstico	4
I.2. Factores etiológicos	4
I.3. Patogenia	6
I.4. Prevención	10
II. INFARTO AL MIOCARDIO	11
II.1. Clasificación	12
II.2. Etiología	12
II.3. Fisiopatología	13
II.4. Cuadro clínico	14
II.5. Diagnóstico diferencial	15
II.6. Diagnóstico	15
II.7. Tratamiento	18
III. TRIFLUSAL	20
III.1. Indicaciones	25
III.2. Farmacocinética y farmacodinamia	25
III.3. Contraindicaciones	26



	página
III.4. Restricciones, embarazo y lactancia	26
III.5. Uso en niños	27
III.6. Uso en ancianos	27
III.7. Reacciones secundarias y adversas	27
III.8. Interacciones con otros medicamentos	27
III.9. Advertencias especiales	28
III.10. Alteraciones en las pruebas de laboratorio	28
III.11. Dosis y vía de administración	28
III.12. Sobredosis o ingesta accidental	29
III.13. Presentación	29
CONCLUSIONES	38
GLOSARIO	40
REFERENCIAS	43



INTRODUCCIÓN

En las últimas 5 décadas, las enfermedades cardiovasculares han pasado a ocupar el primer lugar como causa de morbilidad y muerte en la población mundial

La mala calidad de la dieta, los hábitos de vida, la falta de ejercicio físico, el sedentarismo, la obesidad, el estrés y el consumo de tabaco o el alcohol; todo aunado, lleva a un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca y cardiopatías

Sin embargo, con los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento, se ha logrado la sobrevivencia de personas con esta patología, y por lo tanto, no es raro encontrarlos en el consultorio dental

Se han empleado diversas medidas para prevenir el infarto al miocardio agudo y especialmente el reinfarto, una de ellas es la administración de antiagregantes plaquetarios.

El uso de antiplaquetarios se basa en la idea de que las plaquetas desarrollan un papel en el infarto agudo al miocardio al participar en la formación de trombos que obstruyen la circulación.

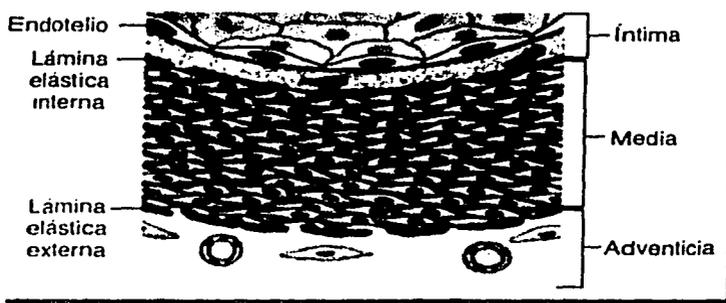
Uno de los medicamentos usados en la actualidad es el triflusal, motivo por el cual realizo esta tesina



I. ATEROSCLEROSIS

La pared arterial normal consta de 3 capas: a) una interna, la túnica íntima, compuesta por células endoteliales; b) una capa media de células musculares lisas, y que sirven para modificar el diámetro de los vasos de acuerdo con el aporte sanguíneo, tienen una gran cantidad de calmodulina (proteína reguladora); y c) una capa externa, la adventicia, compuesta por una red laxa de fibras elásticas y con terminaciones nerviosas, sirve como soporte de los nervios y vasos. La capa íntima y media están separadas por la lámina elástica interna, y la capa media y la adventicia por la lámina elástica externa. La túnica íntima de las arterias está constituida por endotelio y un espacio subendotelial compuesto por una matriz extracelular. En las arterias musculares la íntima es más fina y en las arterias de pequeño calibre y arteriolas está constituida por endotelio y el subendotelio. La túnica media en las arterias elásticas está compuesta por elastina, que proporciona elasticidad y permite mantener un flujo sanguíneo continuo. En las arterias musculares el principal componente son las células musculares lisas que tienen prolongaciones para conectarse con células vecinas y facilitar la contracción. Todas estas capas participan en la hemostasia (1).

La arteriosclerosis es un término para denominar el engrosamiento de la pared arterial. Un tipo de arteriosclerosis es la aterosclerosis, que afecta a las grandes arterias. La aterosclerosis afecta principalmente a la íntima, es una forma nodular localizada de arteriosclerosis (2).



Componentes de la pared vascular (Tomado de Robbins Patología Estructural y Funcional)

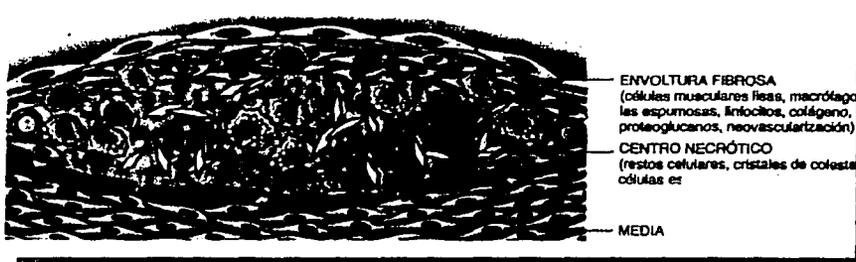
La palabra aterosclerosis deriva del griego athera que significa "atole" (3). La aterosclerosis se caracteriza por unas lesiones de la íntima que se llaman ateromas o placas fibroadiposas, que sobresalen a la luz de la arteria, debilitan la capa media (4) y la pared del vaso, lo cual favorece la trombosis o la ruptura de la pared, o la formación de aneurismas

Afecta principalmente a las arterias elásticas (aorta, carótidas, ilíacas) y a las arterias musculares (coronarias, poplíteas). El proceso comienza en la niñez, pero los síntomas aparecen cuando ya hay daño a los órganos. El infarto de miocardio, el ictus y los aneurismas de la aorta son las principales complicaciones (4).

Las lesiones se clasifican como lesiones tempranas (lesiones iniciales y estrías grasas), lesiones intermedias, placas fibrosas y lesiones complicadas. Las lesiones iniciales (estrías grasas e intermedias) son localizadas, pequeñas y no obstructivas; consisten en depósitos de lípidos en los macrófagos de la íntima;



contienen lípidos y tejido fibroso. El lípido es generalmente oleato de colesterol intracelular. Las estrías grasas pueden verse en la aorta y las arterias coronarias. Las placas fibrosas son zonas sobresalientes de engrosamiento de la íntima. Aparecen primero en la aorta abdominal, arterias coronarias y arterias carótidas y aumentan progresivamente con la edad. La placa fibrosa es elevada, en cúpula y de consistencia firme. Consiste en un núcleo de lípidos extracelulares (con cristales de colesterol) y residuos celulares, cubierto por una capa que tiene células musculares lisas, macrófagos y colágena. La lesión complicada es una placa fibrosa calcificada con grados variables de necrosis, trombosis y ulceración. Estas lesiones se asocian con los síntomas. Al aumentar la necrosis y la acumulación de residuos, la pared arterial se debilita de forma progresiva, lo que puede ocasionar la ruptura de la íntima, con formación de aneurismas y hemorragia. Cuando la placa se moviliza en la luz se pueden formar émbolos. Si las placas se hacen más gruesas y se forman trombos, se producen estenosis y alteraciones en la función de los órganos (2).



Componentes de la placa ateromatosa (Tomado de Robbins Patología estructural y Funcional)



Las lesiones tienen una distribución irregular, o sea, existen lesiones a edades diferentes y en grados variables. La aterosclerosis es más frecuente en los brazos que en las piernas. En las arterias coronarias, las lesiones son más frecuentes en las ramas principales y a corta distancia de sus orificios. El grado de estenosis o estrechamiento es variable, suele estar afectada toda la íntima. Las lesiones afectan principalmente las bifurcaciones (2).

1.1. DIAGNÓSTICO DE LA ATEROSCLEROSIS

La mejor forma de diagnosticarla es mediante una angiografía coronaria en la que pueden observarse deformaciones en la luz del vaso. La evaluación de los cambios en el electrocardiograma provocados con la prueba de esfuerzo resulta útil para el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria con estenosis. También se utilizan técnicas de imagen con isótopos radioactivos, en los cuales se observan defectos de la perfusión. Las calcificaciones en las arterias mediante la radiografía no siempre indica aterosclerosis. A pesar de que existen diversas pruebas, la detección de la aterosclerosis se realiza cuando aparece alguna complicación clínica debida a una gran disminución del flujo de un vaso. Tampoco existe análisis de sangre para su detección. El indicador más fiable de aterosclerosis es la cardiopatía isquémica (CI), la cardiopatía coronaria o la aterosclerótica (2).

1.2. FACTORES ETIOLÓGICOS

La aterosclerosis es un trastorno multifactorial (5).



FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS

Aumento de la edad

Sexo masculino

Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura (antes de los 55 años, en un progenitor o un hermano)

Hiperlipidemia

Consumo de cigarrillos (consumo actual de más de 10 cigarrillos al día)

Hipertensión

Colesterol HDL bajo (menor de 0.9 mmol/L (35 mg/dL))

Diabetes mellitus

Hiperinsulinemia

Obesidad abdominal

Lipoproteína (a) elevada

Historia personal de enfermedad cerebrovascular o de enfermedad vascular periférica oclusiva

Estrés

Inactividad física

(2)

Eliminando o revirtiendo un factor de riesgo o varios factores se puede disminuir la aparición de consecuencias clínicas de la aterosclerosis o su progresión. Las lesiones ateroscleróticas avanzadas responden más favorablemente cuando los niveles del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) disminuyen a los niveles del colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad). La reversión de los factores de riesgo es posible en personas asintomáticas, lo cual se logra reduciendo el tabaquismo, modificando la dieta, disminuyendo la presión arterial y el consumo de colesterol, reducción del sobrepeso y el ejercicio regular (2).

Ahora se mencionará la manera en que se forma el ateroma



1.3. PATOGENIA

Se destacan dos hipótesis para explicar la causa de la aterogénesis. Una teoría sostiene que hay proliferación de las células de la íntima, debido a que pasan proteínas y lípidos desde la sangre a la pared de las arterias. Otra teoría defiende que la organización y el crecimiento repetido de los trombos provoca la formación de las placas. La teoría actual, conocida como respuesta a una lesión, considera que la aterosclerosis es una reacción inflamatoria crónica de la pared de las arterias que inicia como una lesión del endotelio (4).

Según esta idea, las células endoteliales de la íntima están sometidas a lesiones repetidas, lo que provoca una pérdida de la función normal de las células y que actúa como una barrera a la permeabilidad. En casos graves, las células pueden descamarse. Ejemplos de "agresiones" al endotelio son la hipercolesterolemia, el estrés mecánico de la hipertensión y las lesiones inmunológicas que se producen por el trasplante cardíaco o renal. La disminución de las células endoteliales provoca la exposición del subendotelio. Lo anterior desencadena la adhesión de monocitos y plaquetas y la migración de los primeros al interior de la íntima para convertirse en macrófagos; además de la agregación plaquetaria y la formación de pequeños trombos, y la liberación de los productos secretorios de plaquetas y macrófagos, entre ellos factores de crecimiento y citocinas (como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, interleucina 1, factores estimuladores de colonias), y de componentes del plasma, entre ellos lipoproteínas y hormonas como la insulina. Esto podría estimular la proliferación de células musculares lisas de la íntima en estos lugares de lesión. Entonces se origina un depósito de matriz conjuntiva y la acumulación de lípidos. Los

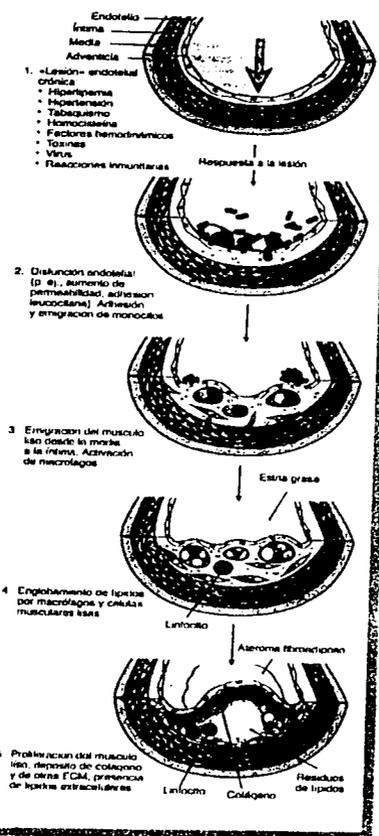


macrófagos derivados de los monocitos también pueden acumular lípidos. Las células endoteliales y los macrófagos elaboran una proteína que mantiene unidos los monocitos. La primera anomalía celular de la aterogénesis puede ser la adhesión de los monocitos a las células endoteliales alteradas y su migración a través de la pared arterial para transformarse en macrófagos fijos. La agresión crónica o repetida puede causar una lesión que produce un aumento paulatino de las células musculares lisas, macrófagos, tejido conectivo y lípidos. Las áreas de mayor riesgo son las de mayor fricción en las células endoteliales, como lo son las ramificaciones de los vasos. A medida que progresa la lesión y la íntima se hace más gruesa, se altera el flujo, lo que hace que las células endoteliales tiendan a formar una lesión complicada. Sin embargo, una lesión única ocasionaría efectos mínimos (2).

Otras teorías incluyen la hipótesis monoclonal, en la que se cree que las lesiones de la íntima son consecuencia de la multiplicación de las células musculares lisas, como ocurre en los tumores benignos, quizá inducidos por una sustancia química exógena o un virus (6).

La teoría lisosómica afirma que una alteración de la función de los lisosomas contribuye al desarrollo de aterogénesis. Debido a que las enzimas lisosómicas producen la degradación de los componentes celulares se le ha relacionado con el envejecimiento celular y la acumulación de lipofuscina o "pigmento del envejecimiento". Esta teoría no es muy creíble (2).

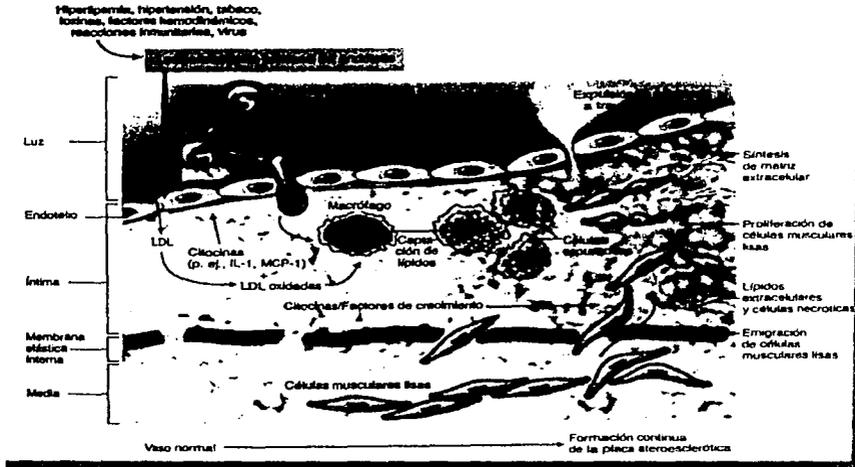
Actualmente existe interés por saber si las infecciones pudieran contribuir al desarrollo de aterosclerosis, esta se basa en que en algunas placas se han aislado virus herpéticos, citomegalovirus y chlamydia pneumoniae (4).



Respuesta a una lesión 1 Normal 2 Lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas 3. Emigración de monocitos (desde la luz) y de células musculares lisas (desde la medea) a la íntima 4 Proliferación de la íntima de células musculares lisas. 5. Placa completamente desarrollada (Tomado de Robbins Patología Estructural y Funcional)



En resumen, se considera a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared del vaso a diversos fenómenos que se inician en la infancia. Existen muchos mecanismos que contribuyen a la formación y evolución de la placa, como las alteraciones en la función del endotelio, el depósito y oxidación de los lípidos, la proliferación de células musculares lisas, el depósito de matriz extracelular y la trombosis (4).



Dibujo de la secuencia de los fenómenos que ocurren en la aterosclerosis. La hiperlipemia y otros factores de riesgo producen una lesión endotelial, que provoca la adhesión de plaquetas y monocitos y la liberación de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que da lugar a emigración y proliferación de las células musculares lisas. Estas producen gran cantidad de matriz extracelular, como colágeno y proteoglicanos. Las células espumosas de los ateromas proceden de los macrófagos y de las células musculares lisas. Los lípidos extracelulares provienen desde la luz del vaso, especialmente si hay hipercolesterolemia. (Tomado de Robbins. Patología Estructural y funcional)



1.4. PREVENCIÓN

La angina de pecho y el infarto de miocardio son el resultado de estadios avanzados de aterosclerosis. La prevención de la aterosclerosis se obtiene reduciendo los factores de riesgo, principalmente modificando la dieta y el estilo de vida.

No existe ningún método eficaz en el tratamiento de la aterosclerosis, más que reduciendo la hiperlipidemia grave o la hipertensión. De hecho no existe tratamiento para la aterosclerosis, sólo para sus complicaciones (2).



II. INFARTO DE MIOCARDIO

La aterosclerosis puede ser asintomática pero cuando presenta síntomas, entonces se habla de cardiopatía, enfermedad vascular cerebral o enfermedad vascular periférica, isquémicas ⁽⁵⁾. La cardiopatía isquémica implica una disminución del riego sanguíneo en relación con las necesidades del miocardio. Las tres manifestaciones más importantes de la cardiopatía isquémica son la angina de pecho, el infarto de miocardio y la muerte súbita ⁽¹⁾. Es la primera causa de muerte en los países desarrollados, en los hombres después de los 40 años y en las mujeres después de los 65 años. Uno de cada tres hombres y una de cada diez mujeres desarrollan la enfermedad antes de los 60 años ⁽⁵⁾.

Los protocolos tradicionales a seguir para realizar el tratamiento dental en estos pacientes con angina de pecho o infarto de miocardio se basaban en la clasificación de riesgo ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y en la espera mínima de un período de 6 meses postinfarto para poder realizar un manejo más seguro. Sin embargo, los avances en las técnicas de diagnóstico y en los tratamientos médicos y quirúrgicos en estos enfermos han permitido poder realizar con seguridad los tratamientos odontológicos y de cirugía bucal en un período de tiempo menor desde que se sufrió el infarto ⁽⁵⁾.

El infarto es la necrosis miocárdica isquémica generalmente causada por una reducción brusca del riego coronario a un segmento del miocardio ⁽²⁾



2.1. CLASIFICACIÓN

- Infarto con onda Q. También llamado transmural. Indica que la lesión se extiende desde el endocardio hasta el epicardio. Presenta ondas Q anormales y pérdida de la onda R ⁽⁷⁾
- Infarto sin onda Q. Denominado no transmural o subendocárdico. Consiste en una lesión limitada al subendocardio. Presenta cambios en el segmento S-T y en el T. El segmento S-T sufre un desnivel hacia arriba o hacia abajo, seguido de la inversión de la onda T ⁽⁷⁾

2.2. ETIOLOGÍA

Puede ser causado por una oclusión trombótica junto con aterosclerosis coronaria grave. La progresión de la lesión ateromatosa hasta la formación de un trombo puede facilitarse por factores como el tabaquismo, la hipertensión y la acumulación de lípidos. De este modo se produce infarto cuando se fisura, rompe o se ulcera una placa ateromatosa y bajo ciertos factores se forma un trombo que obstruye una arteria coronaria ⁽²⁾.

También puede deberse a oclusión arterial coronaria en un paciente sin aterosclerosis en los siguientes casos:

- embolia de arteria coronaria posterior a endocarditis infecciosa o maránica, o sea, relacionada con el abuso de drogas o afección de la colágena vascular
- anomalías congénitas
- espasmo coronario



- enfermedades sistémicas (inflamatorias)
- traumatismos

(8)

La cantidad de miocardio dañado por la oclusión coronaria depende del territorio que irriga el vaso afectado, de si existe oclusión total o parcial del vaso, de si existe lisis temprana y espontánea del trombo, de la cantidad de sangre que puede aportar la circulación colateral y de la demanda de oxígeno del miocardio dañado (2).

Los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio son los que tienen antecedentes de angina inestable, angina de Prinzmetal, aterosclerosis, hipercoagulabilidad, embolias coronarias, enfermedades colagenovasculares y por abuso de cocaína (2).

2.3. FISIOPATOLOGÍA

El infarto se produce por un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno. Aparece si hay trombosis, espasmo o un episodio embólico (9).

La aterosclerosis coronaria es frecuente en los sitios donde se ramifican los vasos. Las lesiones ateroscleróticas aparecen al inicio como "estrías adiposas", o sea, células con gran cantidad de lípidos, monocitos o macrófagos, adheridos al endotelio y que penetran la íntima. Las placas fibrosas tienen además tejido conectivo y fibras de músculo liso en proliferación. Las lesiones más avanzadas, llamadas placas complicadas, presentan degeneración fibrocalcificada con lípidos



intracelulares y extracelulares, calcio, tejido fibroso. A menudo se encuentran en la superficie trombos ricos en plaquetas. La aterogénesis se relaciona de manera directa con la trombosis (8).

2.4. CUADRO CLÍNICO

El 50% de los infartos es desencadenado por ejercicio físico (el dolor no cede con el reposo), estrés emocional, enfermedades médicas o quirúrgicas (2). Puede comenzar en cualquier momento, pero se presenta con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana (4 de la madrugada hasta el mediodía), que corresponde al momento de menor actividad adrenérgica, mayores niveles plasmáticos de fibrinógeno y mayor adherencia plaquetaria. (10).

Se presenta por dolor intenso retroesternal, profundo y visceral, opresivo o compresivo, similar al que se presenta en la angina, pero más intenso y prolongado hasta por más de 30 minutos. Se localiza en la porción central del tórax, en el epigastrio o en ambos (2). Puede irradiarse a brazos (izquierdo), cuello, ángulo de la mandíbula, dientes, abdomen, espalda o lengua (5). En ocasiones el dolor comienza en la muñeca, el codo o el hombro, y raras veces en los dientes (10).

Puede acompañarse de debilidad, sudoración, náuseas, vómito, mareo, hipo, diarrea, ansiedad, disnea, palidez, frialdad de las extremidades, cianosis, tos. El paciente con dolor torácico intenso puede apretar el puño y moverlo hacia el esternón, el llamado signo de Levine (10).



Suele aumentar la frecuencia cardiaca. La presión arterial por lo común es normal, pero puede estar aumentada por la ansiedad o disminuída por insuficiencia cardiaca. La frecuencia respiratoria suele elevarse también ⁽¹⁰⁾. De las 24 a las 48 horas puede haber fiebre (arriba de 39°C) ⁽⁸⁾.

También puede haber un cuarto (S₄) y un tercer (S₃) tonos cardíacos o roce pericárdico. Cuando el infarto afecta el ventrículo derecho puede haber distensión de las venas yugulares. La presión arterial es variable, en los infartos transmurales suele disminuir de 10 a 15 mmHg ⁽²⁾.

En un 15 a 20% de los infartos es indoloro, éste se presenta con mayor frecuencia en mujeres, pacientes con diabetes mellitus o de mayor edad y ocurre como pérdida brusca de la conciencia, estado de confusión, sensación de gran debilidad, arritmias, signos de embolia o un descenso de la tensión arterial ⁽²⁾. El dolor torácico asociado con infarto por lo común no se alivia con nitroglicerina ⁽¹⁰⁾.

2.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor del infarto puede ser semejante al de la indigestión, la pericarditis aguda, la embolia pulmonar, la disección aguda de la aorta o la costocondritis ⁽⁷⁾.

2.6. DIAGNÓSTICO

1. Se establece por medio de la realización de una historia clínica completa (antecedentes, exploración física).



2. Valoración mediante un electrocardiograma. En este estudio es posible observar una elevación del segmento ST durante horas, seguida de una inversión de la onda T en los primeros días y ondas Q más tarde (8).

3. Determinación de los índices específicos de necrosis tisular e inflamación. Existe leucocitosis polinuclear después del dolor torácico. Los niveles son de 12 000 a 15 000 leucocitos por microlitro. Permanecen elevados durante 3 a 7 días. Además se eleva la velocidad de sedimentación eritrocitaria en las 48 horas posteriores al infarto, permaneciendo elevadas de 1 a 2 semanas (2).

La mioglobina carece de especificidad, como marcador diagnóstico, pero está aumentada en las 2 a 4 horas siguientes al comienzo de los síntomas, llega a un nivel máximo y es eliminada con rapidez por los riñones (10).

4. Cambios en las enzimas séricas. Tras el infarto al miocardio se liberan a la sangre grandes cantidades de enzimas procedentes del músculo cardíaco necrótico. Existe una elevación de la Creatín fosfocinasa (CK) a las 8-24 horas posinfarto; sin embargo puede conducir a un diagnóstico erróneo, ya que suele elevarse tras una inyección intramuscular y en enfermedades musculares, ictus, cirugía y convulsiones e inmovilización prolongada. También hay un aumento de la Deshidrogenasa Láctica (LDH), se eleva de las 24 a las 48 horas, dura elevada de 7 a 14 días (2). Existen tres isoenzimas de la CK: MM, MB y BB (10). La isoenzima MB de la CK es más específica debido a que no existe en cantidades importantes en otros tejidos. Aumenta en las 4 a 8 horas siguientes al comienzo del infarto y llega a un nivel máximo entre las 12 y las 28 horas, normalizándose después de 72 a 96 horas (10). La isoenzima LDH₁, predomina en el corazón, se incrementa antes



que la LDH total, siendo un indicador más sensible, tiene un nivel máximo entre las 48 y 72 horas y permanece elevada durante 10 a 14 días, sin embargo, sólo debe medirse después de haber comprobado la elevación de la CK o CK-MB (pasadas 48 horas). La cifra total de enzimas muestra una débil correlación con el tamaño del infarto (2).

5. Técnicas de imagen cardíaca. Existe la Gamagrafía de pirofosfato estañoso de tecnecio^{99m} (imágenes de "zonas calientes"), que suele ser positiva de los 2 a 5 días posinfarto, puede ser útil para localizar el infarto y proporciona una medida de su tamaño. La Gamagrafía con talio-201 revela un defecto ("zona fría") durante las primeras horas del desarrollo del infarto transmural, sin embargo no se puede distinguir entre una cicatriz y un infarto agudo, por lo que no es muy específica. Las imágenes con Sesta-Mibi marcado con tecnecio-99m, también revela una zona fría y se puede determinar el área de miocardio de riesgo. La ventriculografía isotópica con hematíes marcados con tecnecio-99m, muestra alteraciones de la movilidad de la pared, siendo útil para diagnosticar el infarto del ventrículo derecho, pero también es inespecífica ya que otras alteraciones cardíacas pueden alterarlo. La ecocardiografía bidimensional sirve para ver los movimientos de las cavidades cardíacas y ya que en casi todos los infartos existen alteraciones del movimiento de la pared, tiene valor, sin embargo, no es posible distinguir el infarto agudo de las cicatrices antiguas. El ecocardiograma puede ayudar a decidir si se administran o no trombolíticos, además de que es muy útil en el diagnóstico de los infartos del ventrículo izquierdo y derecho, aneurismas ventriculares, derrame pericárdico y trombos del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía con Doppler se utiliza para la detección de comunicación interventricular e insuficiencia mitral que son complicaciones del infarto del miocardio (2). La radiografía del tórax es eficaz para



el diagnóstico de cardiomegalia, edema pulmonar, derrames pleurales e insuficiencia cardiaca (8).

2.7. TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es prevenir la muerte por arritmia y reducir al mínimo la cantidad de tejido infartado (2).

Ya que el infarto tiene como primera manifestación el dolor, éste será una prioridad del tratamiento (7). Suele utilizarse morfina, meperidina o clorhidrato de hidromorfona. Puede utilizarse nitroglicerina sublingual aunque es ineficaz en las primeras horas del infarto. Los bloqueadores beta adrenérgicos son útiles también para aliviar el dolor (10). Se deben evitar los glucocorticoides y los AINES, a excepción de la aspirina (2).

La inhalación de oxígeno reduce el área de lesión isquémica (2).

La trombólisis evita que se produzca una lesión irreversible. Los agentes trombolíticos usados son: estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno (tPA) y complejo activador, estreptocinasa-plasminógeno anisoilado AP-SAC vía intravenosa. Está contraindicado en casos de accidentes vasculares cerebrales, procedimientos quirúrgicos o invasores recientes (en las últimas dos semanas), hipertensión importante (sistólica superior a 180 mmHg y diastólica superior a 100 mm Hg) y úlcera péptica aguda. Si existe reoclusión o isquemia, se debe de realizar la angioplastia coronaria (2).



El uso de anticoagulantes retrasa el proceso de oclusión coronaria. El uso de aspirina, agentes antitrombóticos, o ambos han permitido un tratamiento apropiado (2).



III. TRIFLUSAL

Los síndromes coronarios agudos, como lo son la angina inestable y el infarto agudo de miocardio, suelen producirse por la ruptura de una placa ateromatosa que permite que se ponga en contacto con los componentes de la sangre y se forme un trombo que obstruya la luz del vaso. Los factores que influyen son: tamaño y consistencia del núcleo del ateroma, espesor de su capa fibrosa e inflamación con macrófagos activados y linfocitos T. El tratamiento de estos síndromes se basa en el control de la formación y el crecimiento del trombo. Cuando se expone la matriz de la placa y se genera trombina por la cascada de la coagulación, actúa como un estímulo para que las plaquetas se activen, que también es promovida por el ADP que es liberado por los eritrocitos que fueron destruidos en el sitio en el que se rompió la placa. Entonces se libera araquidonato desde la membrana de las plaquetas, que por medio de la ciclooxigenasa y de la tromboxano sintetasa se convierte en tromboxano A₂. El tromboxano además de ser agregante plaquetario también produce vasoconstricción. Las plaquetas se extienden en la superficie de la placa, se agregan y forman un tapón, que es rico en fibrina y que se conoce como trombo blanco y que permite que los receptores de glicoproteínas de la superficie de las plaquetas interactúen con componentes de la placa ateromatosa.⁽¹¹⁾

Ya que el infarto agudo de miocardio se debe principalmente a la ruptura de una placa ateromatosa y la formación de un trombo que obstruye la luz del vaso, el objetivo del tratamiento es restaurar el flujo de sangre en la arteria y evitar que la zona de necrosis se extienda. Esto es posible mediante la fibrinólisis o la angioplastia primaria (PTCA). Ambos requieren el empleo de antiagregantes para



reducir el riesgo de una nueva oclusión. Usualmente se administra aspirina, pero tiende a aumentar el sangrado, especialmente gastrointestinal y cerebrovascular. La aspirina tiene la desventaja de inhibir todas las formas de ciclooxigenasa y aunque bloquea la síntesis de tromboxano A₂, no inhibe mucho la adhesión ni la secreción de las plaquetas (12); es por ésto que continúa la búsqueda de otros antiplaquetarios más seguros y eficaces, en especial para pacientes con resistencia, intolerancia o alergia a la aspirina.

Los antiplaquetarios se dividen en:

I. Fármacos que interfieren la vía del fosfoinositol/tromboxano

1.1. Inhibidores de la ciclooxigenasa

Aspirina

Triflusal

Otros AINES

1.2. Inhibidores de la tromboxano-sintetasa

Dazoxiben

Ditazol

Picotamida

Ridogrel

1.3. Fármacos que modifican la composición fosfolipídica de la membrana

Dieta rica en ácido linoleico y eicosapentanoico

1.4. Antagonistas del receptor de tromboxano

Picotamida

Ridogrel



2. Fármacos que estimulan la vía del AMPc

2.1. Estimulantes de la adenilciclasa

Epoprostenol, Carbaciclina, Ciprostone, Iloprost

Prostaglandina E-1

Octimibate

Incrementadores de la tasa de adenosina

Dipiridamol

2.2. Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dipiridamol, Mopidamol

3. Fármacos que actúan a otros niveles

Ticlopidina Sulfpirazona

Pentoxifilina Dextranos

Suloctidil Bloqueantes de los canales de calcio

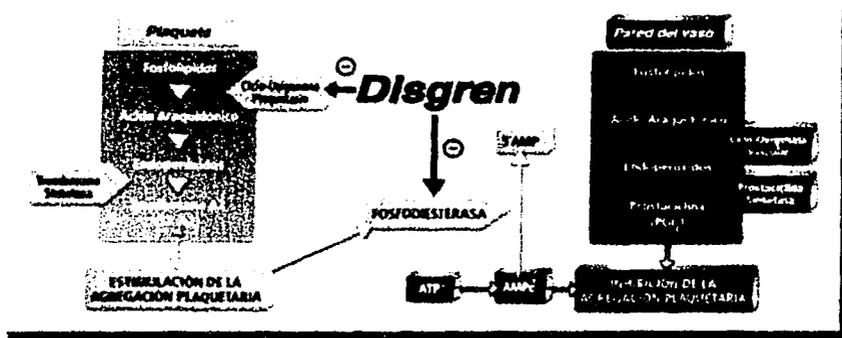
Antioxidantes (vitaminas E y C)

(13)

Se han hecho evaluaciones con algunos derivados de salicilatos, como el triflusal, que reduce la actividad de la fosfodiesterasa y la ciclooxigenasa plaquetarias sin afectar la ciclooxigenasa endotelial. El triflusal es tan eficaz como la aspirina para reducir la mortalidad y la reincidencia de infarto al miocardio, pero con menos daños cerebrovasculares y hemorrágicos ⁽¹¹⁾, pudiendo ser una excelente opción en el tratamiento de la fase aguda del infarto de miocardio, en especial en pacientes con riesgo de hemorragia o resistencia, intolerancia o alergia a la aspirina.⁽¹²⁾.

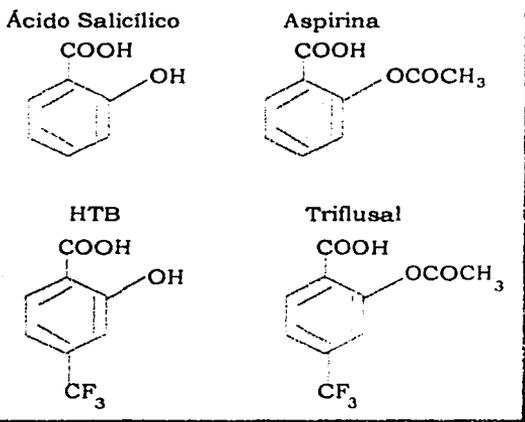


El triflusal (ácido 2- acetoxi-4-trifluorometilbenzoico) es un fármaco elaborado en los laboratorios Uriach, una compañía española que lo desarrolló hace casi 20 años. Es un antiagregante plaquetario, muy relacionado en su estructura química con los salicilatos, pero no es derivado del ácido acetilsalicílico (14). De hecho, el triflusal no posee actividad antiinflamatoria. A diferencia del ácido acetilsalicílico, el triflusal presenta un grupo trifluorometilo (CF₃). Inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosina, adrenalina, colágeno y ácido araquidónico (15). Su efecto antiagregante se lleva a cabo mediante la disminución de la síntesis de tromboxanos por medio de la inhibición de manera irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX). Además inhibe a la enzima fosfodiesterasa, lo cual no lo realiza el ácido acetilsalicílico (12). Eleva los niveles de AMP cíclico de la plaqueta y del endotelio (15), disminuyendo así la movilización del calcio intracelular y la posterior agregación plaquetaria. No tiene acción sobre la ciclooxigenasa vascular, respetando así la síntesis de la prostaciclina y por lo tanto la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ella (16).





Su metabolito activo, el ácido 3-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB), es un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa, pero es 15 veces más potente para inhibirla en comparación con la aspirina (17). Tiene una vida media de eliminación prolongada. También inhibe la fosfodiesterasa. Por lo tanto, aunque el triflusal inhibe de manera débil a la ciclooxigenasa plaquetaria, el efecto de su metabolito podría contribuir a la eficacia del fármaco, o sea, actúa a dos niveles diferentes mejorando su actividad antitrombótica (12).



Composición cuantitativa H 2.84% C 48.40% O 25.79% F 22.97%

Fórmula empírica C₁₀H₇F₃O₄

Peso molecular 248.16

Código del chemical abstracts 322-79-2

(30)



3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado como:

- Antiagregante plaquetario
- En el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica y de aquellas patologías relacionadas con una mayor actividad plaquetaria ⁽¹⁶⁾
- Tratamiento y prevención de la enfermedad cerebrovascular isquémica
- Tratamiento y prevención de las vasculopatías periféricas
- Prevención de la trombosis venosa profunda y en el tratamiento postoperatorio de la cirugía vascular periférica y traumatológica
- En casos de riesgo trombótico
- Complemento de la terapia anticoagulante
- Hipercoagulabilidad
- Prevención de retinopatía diabética
- Prevención de complicaciones trombóticas en pacientes con perangioplastia y pacientes con prótesis valvulares

(16)

3.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Después de una sola dosis de 300 o 900 mg de trifusal, la absorción gastrointestinal es buena, a los 30 y 60 minutos se obtienen valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 3.2 ± 1.9 y $11.6 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. Se une a proteínas en un 98 a 99%. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de HTB son 36.4 ± 6.1 y $92.7 \pm 17.1 \mu\text{g}/\text{ml}$. El trifusal muestra una rápida transformación (hidrólisis) a su metabolito activo HTB con una vida media de 0.53 ± 0.12 horas y una eliminación de 45.5 ± 11 l/h. La semivida de



eliminación de HTB es prolongada, de 34.3 ± 5.3 horas y una eliminación renal de 0.18 ± 0.04 l/h ⁽¹⁹⁾. La farmacocinética no varía de acuerdo al sexo ⁽¹⁶⁾.

3.3. CONTRAINDICACIONES

No se recomienda su administración en pacientes con gastritis erosiva, úlcera péptica, lesiones gastrointestinales recurrentes o en casos de hipersensibilidad ⁽¹⁶⁾.

3.4. RESTRICCIONES, EMBARAZO Y LACTANCIA

No existe efecto tóxico para el embrión. No es carcinogénico o mutagénico. No es recomendable su uso durante el embarazo y lactancia, a menos que los beneficios justifiquen su uso. Si se administra en las dos últimas semanas del embarazo puede aumentar la hemorragia materna y neonatal. Sólo se acepta su uso en caso de que no existan otras alternativas terapéuticas más seguras. Se ignora si este medicamento es excretado en cantidades significativas en la leche materna, y si pudiera llegar a afectar al niño, por esto se recomienda suspender la lactancia o evitar la administración de este medicamento ⁽¹⁶⁾.

Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debido a que el trifusal y su metabolito activo se excretan principalmente por la vía renal, además de que la vida media del HTB es prolongada ⁽¹⁶⁾.



3.5. USO EN NIÑOS

No se dispone de suficientes datos clínicos en este grupo de edad, por lo cual no se recomienda su uso.

3.6. USO EN ANCIANOS

No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

3.7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En algunos pacientes hipersensibles puede presentarse dolor gástrico y epigástrico, pirosis, disfagia, náuseas que desaparecen al administrar el medicamento con los alimentos o con un antiácido (16).

Puede haber cefalea, hipoacusia, anorexia y rubefacción (16).

Existe sólo un reporte de fotosensibilidad en una paciente de 91 años que desarrolló la reacción 15 días después de haber iniciado el tratamiento preventivo con triflusal (300 mg/12 h). Se cree se debió a una respuesta inmune (20).

3.8. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Potencializa la acción de los anticoagulantes orales (acenocumarol y warfarina), del ácido acetilsalicílico, de los antidiabéticos orales (clorpropamida), de las sulfonilureas. El metabolito activo HTB aumenta cuando se administra



junto con AINES. A concentraciones elevadas el HTB desplaza a los AINES, la glicetida y la warfarina. Puede administrarse junto con dipiridamol para potencializar su efecto. Puede elevar la toxicidad del metotrexato (depresión de la médula ósea), corticoides y alcohol (efecto ulcerogénico) (16).

3.9. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Las reacciones gastrointestinales pueden reducirse administrándose junto con las comidas. Existe sensibilización cruzada con los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (16). En caso de administración prolongada, se debe de prevenir al médico u odontólogo ante posibles intervenciones quirúrgicas.

3.10. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No provoca alteraciones en sangre ni en la bioquímica que sean significativas (21). En voluntarios sanos el tiempo de sangrado prácticamente no se modificó después de la administración de 600-900 mg de trifusal (19). Se cree que tanto los eritrocitos como los leucocitos potencian su actividad (22).

3.11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral, la dosis habitual es de 300 a 900 mg al día (1 a 3 cápsulas), que pueden administrarse durante o la final de los alimentos (16).



3.12. SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

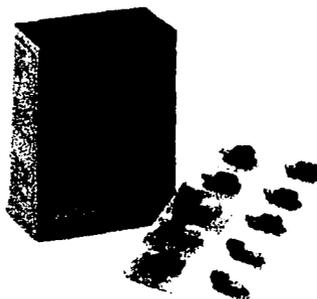
En caso de intoxicación accidental, aparecen síntomas de excitación o depresión del sistema nervioso central, alteraciones del sistema circulatorio y respiratorio y desequilibrio electrolítico, hemorragias digestivas y diarrea, éstas manifestaciones aparecen sólo cuando se ingieren dosis muy altas (16).

Se puede administrar una suspensión de carbón activado. Realizar aspiración y lavado gástrico, restablecer el equilibrio electrolítico y tratamiento sintomático (16).

3.13. PRESENTACIÓN

Su nombre comercial es Disgren. Se presenta en una caja con 30 cápsulas de 300 mg en envase de burbuja (16). Su precio oscila entre \$140 y \$190. Aunque el costo de adquisición del triflusal es más caro que la aspirina, la prevención de hemorragias, principalmente las cerebrales, justifica el costo del medicamento (23).

Es fabricado por: J. Uriach & Cia., S.A., España. En México es acondicionado y distribuido por Laboratorios Hormona ®, S. A, de C.V (16).



DISGREN (Trifusal)

El proceso trombótico se ha considerado como un fenómeno en el que no sólo intervienen las plaquetas sino también otras células, como lo son los neutrófilos, los eritrocitos y el endotelio vascular. Se ha demostrado que el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, dos mediadores con capacidad vasodilatadora, generados por el endotelio y los neutrófilos, intervienen en la activación de las plaquetas. La agregación y secreción plaquetaria ocurren en forma simultánea, pero de manera independiente. Cuando se estimula la secreción del contenido de los gránulos de las plaquetas, especialmente de los gránulos- α , se liberan factores de crecimiento, como el factor transformante del crecimiento- β (TGF- β) que se secreta después de la activación de las plaquetas. En un estudio, después de administrar tratamiento con trifusal a individuos sanos se observó que los neutrófilos redujeron la liberación de TGF- β , por lo cual se supuso que los neutrófilos producían óxido nítrico. Se demostró que el efecto antiagregante



plaquetario demostrado por los neutrófilos era dependiente del NO y que la inhibición de la desgranulación de los gránulos- α era independiente del NO. Lo anterior demuestra la diferente regulación que los neutrófilos ejercen sobre la secreción y la agregación de las plaquetas. De este modo, puede ocurrir la secreción plaquetaria en ausencia de agregación (24).

La liberación de óxido nítrico (con capacidad vasodilatadora) por los neutrófilos estimulada por el trifusal, se determinó en un estudio, en el cual se observó la capacidad de generar óxido nítrico por los neutrófilos mediante la acumulación de (^3H)-L-citrulina que es un indicador de la producción de óxido nítrico. Este estudio se llevó a cabo en neutrófilos marcados con (^3H)-L-arginina, el cual inhibe la producción de óxido nítrico. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que en el efecto antiagregante plaquetario del trifusal están implicados los neutrófilos. Si bien los neutrófilos disminuyen por sí mismos la agregación plaquetaria, después de una dosis diaria de trifusal 600 mg durante cinco días administrada a voluntarios sanos también se estimuló la capacidad de los neutrófilos de liberar óxido nítrico inhibiendo la agregación plaquetaria en respuesta al ADP. También se demostró que tiene una mayor capacidad antiagregante en presencia de leucocitos (24).

Debido a que los pacientes con diabetes mellitus tienen un elevado riesgo a desarrollar enfermedad tromboembólica y otras complicaciones, algunos investigadores sugirieron que estos pacientes presentan un aumento en la actividad plaquetaria, proponiendo emplear antiagregantes plaquetarios en las etapas iniciales de esta enfermedad. De este modo se evaluó el efecto del ácido acetilsalicílico (AAS) y del trifusal a concentraciones terapéuticas. Se estudió la



agregación plaquetaria en sangre entera y en plasma enriquecido con plaquetas y con niveles en suero de tromboxano B2 (TxB2). El resultado fué un mayor efecto antiplaquetario de ambos medicamentos en sangre entera, que podría indicar que tanto los eritrocitos como los leucocitos aumentan la actividad de estos antiplaquetarios. Ambos fármacos redujeron los niveles de TxB2. El estudio indica que el triflusal reduce los niveles en suero de tromboxano B2 en personas sanas, diabéticos y con prótesis valvulares. El AAS redujo en un gran cantidad los niveles de 6-ceto-PGF1-alfa, el metabolito de la prostaciclina, pero el triflusal no tuvo efecto sobre él. Las diferencias observadas entre ambos fármacos sugieren una acción distinta sobre el metabolismo del ácido araquidónico. En esta investigación se confirmaron los resultados obtenidos en otros estudios clínicos y experimentales del efecto selectivo del triflusal sobre la ciclooxigenasa plaquetaria (22).

Diversos estudios han demostrado que los antiplaquetarios reducen el riesgo de infarto y de muerte en personas que padecen angina inestable (25). La prostaciclina es un agente importante en esta enfermedad. Sin embargo, el triflusal tiene un efecto menor sobre la síntesis de la prostaciclina. Aún así, se ha observado la reducción del riesgo de infarto al miocardio y de su mortalidad, lo que sugiere que es una opción de tratamiento válida. El triflusal muestra además ventajas sobre el empleo de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en la prevención secundaria del infarto cerebral. Los pacientes que recibieron triflusal reportaron al menos un efecto adverso. Aunque los pacientes tratados con triflusal se quejaron de ardor leve o moderado en el epigastrio, la incidencia no alcanzó datos estadísticos importantes. Otros efectos adversos fueron dolor de cabeza y reacciones en la piel. No obstante, la tolerancia fue buena, con menos efectos



adversos y se redujo el riesgo de hemorragias severas respecto de otros estudios que habían utilizado altas dosis de aspirina. Los exámenes de química y de sangre no revelaron anomalías significativas (21).

La aspirina es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, inhibiendo la síntesis de tromboxano A2 y prostaciclina. Como las células endoteliales pueden regenerar la ciclooxigenasa, la aspirina sólo inhibe de forma momentánea la producción de prostaciclina por el endotelio. El trifusal se diferencia del ácido acetilsalicílico (AAS) por su menor riesgo hemorrágico, ya que tiene poco efecto sobre el tiempo de sangría tanto en voluntarios sanos como en pacientes con riesgo trombótico, síndrome posttrombótico, enfermos sometidos a cirugía de cadera u ortopédica, y pacientes jóvenes con infarto cerebral y tratamiento a largo plazo lo que permite su administración antes de una cirugía (15). En voluntarios sanos, el tiempo de sangrado aumentó 80% durante la administración de 500 mg diarios de aspirina al cabo de 3 a 7 días, y casi no se modificó en los que recibieron trifusal 600 a 900 mg (19).

Aún así, se considera al ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis moderadas como fármaco de primera elección en la prevención del infarto cerebral por su baja toxicidad, y aunque aumenta el riesgo de sangrado, la frecuencia de complicaciones es baja. Sin embargo, recientemente se ha descrito que su consumo a largo plazo ocasiona hemorragias intracraneales, independientemente de la dosis de ácido acetilsalicílico. Se realizó un estudio en el que se presentaron hemorragias intracraneales en un 0.9% en pacientes que tomaron trifusal y de 1.8% en el caso de AAS. Con el trifusal se redujo en un 76% el riesgo de hemorragias (26). Las hemorragias se presentaron más en mujeres que en



hombres. Mientras que el triflusal parece tener un riesgo uniforme a presentar hemorragias, con el ácido acetilsalicílico el riesgo crece a medida que aumenta el tiempo de tratamiento ⁽²⁷⁾. Ya que es frecuente usar ácido acetilsalicílico en bajas cantidades para prevenir el infarto cerebral y que se administra a largo plazo, los datos de este estudio sugieren la necesidad de evaluar el riesgo a largo plazo y compararlo con otros antiplaquetarios. Con el aumento del tiempo del tratamiento se introducen otros factores, como la edad o la hipertensión, que también influyen para que se presenten hemorragias intracraneales. También se sugiere la influencia de otros factores, como la forma de presentación farmacéutica o características propias del paciente a presentar sangrado gastrointestinal.

Se han identificado varios factores que aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con Infarto agudo al miocardio bajo tratamiento fibrinolítico. Algunos factores se relacionan con el paciente (mayores de 65 años, peso inferior a 75 kg, antecedentes de hipertensión arterial y de eventos cerebrovasculares), otros factores se relacionan con el tipo de fibrinolítico empleado y los demás fármacos administrados. En el estudio TIM, un ensayo español realizado a doble ciego en España y Portugal en pacientes con infarto agudo al miocardio, se administraron dosis de triflusal o aspirina, además del fibrinolítico [activador tisular del plasminógeno (tPA) o estreptocinas]. Se registraron 6 casos de ACV en los pacientes asignados a aspirina y sólo 1 en los pacientes tratados con triflusal, con lo cual se concluye que el triflusal podría asociarse con un riesgo de ACV menor ⁽²⁵⁾ que el de la aspirina en individuos tratados con tPA ⁽²⁸⁾.



Enfermedades cerebrales, como la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer (EA), son enfermedades en las cuales la etiología no está establecida claramente y en la que parecería que los antiagregantes plaquetarios no fueran útiles; sin embargo, se cree que el deterioro de las neuronas podría deberse en parte, a una reacción inflamatoria crónica, de tal forma que los antiagregantes plaquetarios podrían servir para hacer más lento el proceso degenerativo de las neuronas en la Enfermedad de Alzheimer, no tanto por la inhibición plaquetaria sino por su actividad sobre los mecanismos de la inflamación. Los resultados que demuestran la acción del triflusal en los mecanismos inflamatorios involucrados en la demencia son: 1. Inhibe la activación del factor de transcripción NF- κ B (factor que regula la expresión de varios genes y que participa en los procesos de plasticidad neuronal) ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾; 2. Inhibe la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2), enzima que según estudios recientes puede estar directamente involucrada en la muerte neuronal ⁽²⁹⁾; 3) Inhibe las proteínas de adhesión VCAM-1 y E-selectina ⁽³⁰⁾, que participan en la aterogénesis, e inflamación del endotelio. Estos resultados muestran la capacidad del triflusal para prevenir el deterioro mental en la demencia ⁽³¹⁾.

El diferente metabolismo del triflusal y su mecanismo de acción podrían explicar que, a pesar de ser un derivado de los salicilatos, no tenga tantas complicaciones hemorrágicas. Se sabe que la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2) por la ciclooxigenasa tipo 1 (COX1) tiene un efecto protector de la mucosa del estómago. El triflusal es 6 veces menos potente que el ácido acetilsalicílico para inhibir la PGE2, y tiene menor potencia para inhibir la COX-1, lo que explica su mejor tolerancia gástrica y la menor cantidad de hemorragias ⁽²⁷⁾.



En síntesis, el triflusal afecta el tiempo de sangrado en menor medida que la aspirina, no reduce significativamente la síntesis de prostaciclina, estimula la producción de óxido nítrico por los neutrófilos e inhibe la fosfodiesterasa plaquetaria. Las ventajas clínicas del triflusal han sido comprobadas en varios estudios, entre los cuales se ha visto la reducción de complicaciones postoperatorias en angioplastia coronaria (estudio realizado en 179 pacientes) ⁽³²⁾, disminución de la reoclusión en pacientes operados con bypass aortocoronario (209 participantes) ⁽³²⁾ y menor incidencia de infarto agudo al miocardio en pacientes con angina inestable (estudio con 281 pacientes) ⁽³³⁾.

El triflusal actualmente no está disponible en los Estados Unidos debido a que nunca ha sido registrado en el Food and Drug Administration. Fue desarrollado en España, desde hace 20 años, en donde es muy usado en la prevención de crisis o ataques cardiacos. Tiene licencia de uso en Italia, Portugal, Grecia, algunas partes de Asia y de Latinoamérica, incluyendo México y Argentina

El principal objetivo del tratamiento del infarto agudo al miocardio es minimizar la zona de necrosis. El tratamiento antitrombótico es necesario para recanalizar la arteria relacionada con el infarto (ARI) y evitar la reoclusión si se indica la cirugía. Estas medidas se deben realizar en las 6 horas del inicio de los síntomas. La recanalización de la ARI se logra mediante la fibrinólisis vía intravenosa y angioplastia primaria. El tratamiento antitrombótico está limitado porque suele ocasionar hemorragias, especialmente cerebral. Desde 1988, el estudio ISIS-2 demostró que la asociación de un fibrinolítico (estreptocinasa), un antitrombótico (heparina) y un inhibidor de la activación plaquetaria (aspirina) redujo la mortalidad del infarto en un 40%, actualmente se utiliza como tratamiento



estándar (33). Se ha mantenido la búsqueda de nuevos fármacos más seguros y eficaces, pero los nuevos antiplaquetarios han sido considerados complementarios de la aspirina más que nuevas alternativas.



CONCLUSIONES

La gran incidencia de enfermedades tromboembólicas impulsó el desarrollo de nuevos fármacos que inhibieran la coagulación o afectaran la función de las plaquetas o del endotelio. Sin embargo, la mayoría de los fármacos que salen al mercado tienen una gran toxicidad gastrointestinal y riesgo a provocar hemorragias. Además en muchos casos se desconoce la dosis óptima

Los antiagregantes utilizados en la actualidad se diferencian por sus sitios de acción y por lo tanto de su potencia y efecto farmacológico.

En este sentido, el trifusal es otro de los nuevos medicamentos que se prescriben en la actualidad, y que se cree con un mejor perfil farmacológico y menos efectos adversos. Sin embargo, la bibliografía al respecto es escasa y los estudios realizados son mínimos como para garantizar la superioridad del medicamento con respecto a la aspirina y cuyos efectos terapéuticos son más conocidos a los del trifusal. Además, el trifusal es unas 20 veces más caro que el tratamiento con aspirina, un motivo más para considerarlo como fármaco de primera elección. Hasta que no se dispongan de más datos sólo debería usarse el trifusal en personas que no toleren el ácido acetilsalicílico con la precaución de que no presenten sus mismo efectos adversos

Los antiagregantes desarrollados en los últimos años a expensas de reducir sus efectos adversos disminuyen también su capacidad para inhibir la agregación



plaquetaria, siendo relativamente ineficaces, pero que gracias a la mercadotecnia impulsada a su favor se convierten en una terapéutica mejorada al prototipo

No obstante que el fármaco no es bien conocido en el ambiente médico, si se utiliza y comercializa en México, razón por la cual los profesionales de la salud deberíamos estar más informados en los beneficios y riesgos que pudiera ocasionar el empleo de este fármaco, teniendo en cuenta que muchos de los pacientes que acuden al consultorio dental presentan o tienen riesgo de presentar aterosclerosis y su complicación más frecuente, la cardiopatía isquémica

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



GLOSARIO

▣ **Aneurisma.** Saco formado por la dilatación de la pared, una arteria, una vena o el corazón. Los signos principales de aneurisma arterial son formación de un tumor pulsátil y a veces un soplo

▣ **Angina de Prinzmetal.** Variante de angina de pecho en la cual los ataques ocurren durante el reposo

▣ **Angiografía.** Visualización radiográfica de vasos sanguíneos después de introducir una sustancia radiopaca,; se emplea como auxiliar diagnóstico en el infarto

▣ **Calmodulina.** Proteína fijadora de calcio. Cuando se une al calcio, es capaz de activar cinco cinasas diferentes

▣ **Citocinas.** Polipéptidos que atraen y activan a las células inflamatorias

▣ **Colesterol LDL.** Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. Transportan triglicéridos y colesterol por todo el cuerpo. Se le designa como colesterol malo

▣ **Colesterol HDL.** Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Moviliza el colesterol de las lesiones de ateroma que están formándose o ya existen y lo trasladan al hígado para excretarlo por la bilis. Se le designa colesterol bueno



▮ **Creatín fosfocinasa (CK)**. Enzima del músculo esquelético, del miocardio y del tejido cerebral, que cataliza la transferencia de un radical fosfato de la fosfocreatina al ADP y produce creatina y ATP. Se presenta en forma de tres isoenzimas: BB, en el tejido cerebral; MM en el músculo esquelético y tejido miocárdico y MB en el miocardio

▮ **Deshidrogenasa láctica (LDH)**. Enzima que cataliza la interconversión de lactato y piruvato. Está ampliamente distribuida en los tejidos y es particularmente abundante en riñones, músculo estriado, hígado y miocardio. Aumenta su concentración cuando los tejidos son lesionados

▮ **Elastina**. Proteína amarilla, componente esencial del tejido conectivo elástico amarillo; es quebradiza en estado seco; en estado húmedo es flexible y elástica

▮ **Estenosis**. Estrechamiento anormal de un conducto

▮ **Estreptocinasa**. Enzima proteolítica elaborada por estreptococos hemolíticos, que produce fibrinólisis al activar el plasminógeno en plasmina. Se emplea como trombolítico

▮ **Ictus**. Accidente vascular o ataque súbito

▮ **Isótopo**. Elemento químico que tiene el mismo número atómico que otro (es decir el mismo número de protones nucleares), pero que posee una masa atómica diferente (es decir, un número diferente de neutrones nucleares)



▮ **Metotrexato.** Antagonista del ácido fólico, se emplea como antineoplásico y antipsoriásico, Se ha empleado también como inmunosupresor

▮ **Perfusión.** Paso de un líquido por los vasos de un órgano específico

▮ **t-PA. Activador tisular del plasminógeno.** Es producido por las células endoteliales ante diversos estímulos, como la trombina, el factor Xa, la adrenalina, la hipoxia, etc. Tiene gran afinidad por la fibrina, actúa como cofactor y acelera la activación del plasminógeno

▮ **Trombosis.** Formación, desarrollo o presencia de un trombo (agregación de factores sanguíneos, principalmente plaquetas y fibrina, con elementos celulares atrapados y que a menudo produce obstrucción de los vasos)



REFERENCIAS

1. J.A.F. Tresguerres, M.D., Fisiología Humana. 2a edición. España, Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana; 1999
2. Kurt J. Isselbacher, A.B.,M.D., Eugene Braunwald, A.B., Jean D. Wilson,M.D., Joseph B. Martin, M.D.,Ph.D., Anthony S. Fauci, M.D., Dennis L.Kasper, M.D.,editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª. edición. Volúmen 1. España, Madrid. Interamericana Mc Graw-Hill; 1994
3. Vinay Kumar M.D., Ramzi S. Cotran, M.D., Stanley L. Robbins, M.D.. Patología Humana. 6ª. edición. México, D.F. Mc Graw-Hill Interamericana; 2000
4. Ramzi S. Cotran, M.D., Vinay Kumar, M.D., F.R.C. Path, Tucker Collins, M.D., Ph.D. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6a edición. México, D.F. Mc Graw-Hill Interamericana; 2000
5. E. Javier Sivestre-Donal, Lucía Miralles-Jordá, Carmen Tamarit-Santafe, Raquel Gasco-Ricos. Manejo clínico odontológico del paciente con cardiopatía isquémica: actualización. Medicina Oral 2002 May-Jun 7 (3): 222-230
6. Emanuel Rubin, John L Farber. Patología. México, D.F. Editorial Médica Panamericana; 1990



7. José Halabe Cherem, Alberto Lifshitz G., Joaquín López Bárcena, Manuel Ramiro H., editores. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. México, D.F. Mc Graw-Hill Interamericana; 1997

8. James B. Wyngaarden, M.D., Lloyd H. Smith Jr, M.D., Claude Bennett, M.D. Cecil. *Tratado de Medicina Interna. Volumen 1*. México, D.F. Interamericana McGraw-Hill; 1994

9. Louis F. Rose, D.D.S., Donald Kaye, M.D. *Medicina Interna en Odontología. Tomo I*. España, Madrid. Salvat Editores; 1992

10. William N. Kelley, *Medicina Interna. 2a edición. Volumen 1*. Argentina, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana; 1992

11. Kaski J.C., Plaza Celemin L. La terapia antiplaquetaria en la prevención de los síndromes coronarios agudos. *European Heart Journal 1999 Supplements 1 (supl. F) : F1-F2*

12. Bayes de Luna A. May aspirin be replaced in the treatment of myocardial infarction? *European Heart Journal 2000 (21): 430-432*

13. Alfonso Velasco Martín, Pedro Lorenzo Fernández, José S. Serrano Medina, Fernando Andrés Trelles. Velázquez. *Farmacología. 16ª. edición*. España, Madrid. Interamericana Mc Graw-Hill; 1996

14. Wendy McNeely, Karen L. Goa. Trífusal. *Drugs 1998. Jun 55 (6): 823-833*



-
15. García-Rafanell J. Perfil farmacológico del trifusal. Comparación con ácido acetilsalicílico. *Drugs of Today* 1997 33 (8): 15-21
 16. Emilio Rosensteln Ster. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas-PLM. México, D.F. Ediciones PLM; 1998
 17. Sandra Quintana González. Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. México, D.F. Editorial Prado; 1996
 18. Laia Acarin, Berta González, Bernardo Castellano. Oral administration of the anti-inflammatory substance trifusal results in the downregulation of constitutive transcription factor NF- κ B in the postnatal rat brain. *Neuroscience Letters* 2000 May (288): 41-44
 19. Dalla-Volta S. Pharmacological basis of antiplatelet drugs in acute myocardial infarction: focus on trifusal. *European Heart Journal* 1999 Supplements 1 (supl.F); F7-F11
 20. Nagore E, Perez-Ferriols A, Sánchez-Motilla J.M., Serrano G, Aliaga A. Photosensitivity associated with treatment with trifusal. *Journal European Academic Dermatology Veneorological* 2000 May 14 (3): 219-221
 21. Plaza L, López-Bescós L, et al. Protective effect of trifusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a spanish multicenter trial. *Cardiology* 1993 (82): 388-398



22. De la Cruz J.P, Pavia J., et al. Effects of triflusal and acetylsalicylic acid on platelet aggregation in whole blood of diabetic patients. *European Journal of Haematology* 1988 (40): 232-236

23. Darba J, Izquierdo I, Pontes C, Navas C, Rovira J. Economic evaluation of triflusal and aspirin in the treatment of acute myocardial infarction. *Pharmacoeconomics* 2002 20(3): 195-201

24. Lourdes Sánchez de Miguel, Mercedes Montón, M. Mar Arriero, José Ignacio Guerra, Ana Jiménez, Fernando González-Fernández, et al. Efecto del triflusal sobre la agregación y secreción de las plaquetas humanas: papel del óxido nítrico. *Revista Española de Cardiología* 2000 Febrero 53 (2): 205-211

25. J.M. Cruz Fernández, L. López-Bescós, D. García-Dorado, V. López García-Aranda, A. Cabadés, L. Martín-Jadraque, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2000 March 21 (issue 6): 457-465

26. Matías-Guiu J, Álvarez-Sabín J, et al. Estudio comparativo del efecto del ácido salicílico en dosis bajas y el triflusal en la prevención de eventos cardiovasculares en adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Revista de Neurología* 1997 Ref. 24; 35 (147): 1669-1672

27. Alvarez Sabín J, Guiu J.M, et al. Riesgo hemorrágico con la administración a largo plazo de aspirina y triflusal. *Revista de Neurología* 1998 27(160): 951-955



-
28. López Bescós L, Calades O'Callaghan A, et al. Incidence of vascular stroke in patients with acute myocardial infarction receiving fibrinolytic treatment. *European Heart Journal* 1999 May Supplements 1 (supl. F): F19-F23
29. Alberto Fernández de Arriba, Fernando Cavalcanti, Agustí Miralles, Yolanda Bayón, Andrés Alonso, Manuel Merlos, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, trifusal, and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor κ B activation. *British Journal of Pharmacology* 1999 (126): 1359-1366
- 30 Yolanda Bayón, Andrés Alonso, Mariano Sánchez Crespo. 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, trifusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor κ B activation. *Molecular Pharmacology* 1999 (4): 753-761
31. J. García-Rafanell. Trifusal en la enfermedad vascular cerebral y en demencia: mecanismos de acción. *Revista de Neurología* 1998 27 (supl.1): S39-S43
32. Prieto M.A; De la Cruz J.P, Sánchez de la Cuesta F. Influence of trifusal on platelet activation after coronary artery bypass graft. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000 March 11(2): 191-197
33. Cruz Fernández J.M; López G-Aranda V, et al. Managing acute myocardial infarction: clinical implications of the TIM study. *European Heart Journal* 1999 Supplements 1 (supl.F): F12-F18