



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANEMIA DE CELULAS
FALCIFORMES

TESINA

Que para obtener el título de
CIRUJANO DENTISTA

Presenta:

JUANA BOCIO MARTINEZ.

Directora de Tesina

MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

México, D.F. 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

262531



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 MIS PADRES

FELIPE BOCIO MARTÍNEZ
VIRGINIA MARTINEZ DOLORES

GRACIAS POR SU AMOR, COMPRESION, POR
EL GRAN APOYO QUE ME HAN BRINDADO
SIEMPRE.

CON CARIÑO A MIS TIOS Y TIAS

EUSEBIO,
GREGORIO,
JOSE FELICIANO,
FRANCISCO MARTINEZ
CATALINA, SELMA MARTINEZ
JULIA FERNANDEZ

AGRADECIMIENTOS

A MIS AMIGOS: CLAUDIA GÓNZALEZ
GAIL SUASTEGUI
MARGARITA SIERRA F.
Y SU ESPOSO SERGIO RODRIGUEZ O.
MIRIAM AGUILAR
ROGELIO VALDES

GRACIAS POR SU AMISTAD Y APOYO
INCONDICIONAL.

CON ADMIRACION Y RESPETO A LA MTRA. BEATRIZ C.
ALDAPE BARRIOS, GRACIAS POR BRINDARME SU TIEMPO
Y CONOCIMIENTOS.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

NUESTRA " ALMA MATER "

A LA HONORABLE MESA DE JURADO



**FACULTAD DE
ODONTOLOGIA**

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. ANEMIA.....	4
II.1 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS SEGÚN EL MECANISMO DE BASE	5
II.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ANEMIA.	8
III. DEFINICIÓN "ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES" ..	9
II EPIDEMIOLOGÍA.....	10
III DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	11
IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	12
V. ASPECTOS RADIOLÓGICOS.....	15
VI. METODOS DE DIAGNÓSTICO.....	17
VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	18
VIII. TRATAMIENTO.....	19
IX CONCLUSIONES.....	21
X. GLOSARIO.....	22
XI BIBLIOGRAFÍA	26

INDICE DE FIGURAS

	PAG.
FIG. 1.....	9
FIG.2.....	13
FIG. 3.....	14
FIG. 4.....	15
FIG. 5.....	16
FIG. 6.....	16
FIG. 7.....	17
FIG. 8.....	18
FIG. 9.....	18

INTRODUCCIÓN

El hombre desde el origen de la vida, en las diferentes etapas por las que ha venido evolucionando a través del tiempo se ha enfrentado a dificultades para su sobrevivencia, tales como adaptarse al medio ambiente, los diferentes males que sufre en su persona como las enfermedades, pero se le ha dado más importancia a las enfermedades del corazón, el cáncer, el SIDA, sin embargo hay otras enfermedades de igual importancia como la anemia de células falciformes, conocida también como anemia drepanócítica, "Sickle cell anemia", es una enfermedad crónica muy agresiva, en la cual hay alteración de la molécula de hemoglobina el ácido glutámico en posición 6 de las cadenas beta esta sustituido por valina⁽¹⁾

Esta enfermedad afecta más a individuos de la raza negra de ascendencia Africana, sin embargo se ha encontrado en sujetos de ascendencia mediterránea, asiática; en México se ha encontrado en las costas de Veracruz y Guerrero ⁽²⁾

El 10% de Afroamericanos llevan el gen o rasgo de células falciformes, y uno en cuatrocientos tienen la enfermedad, los sujetos que llevan el rasgo falciforme tienen una vida normal, son asintomáticos, los sujetos que presentan la enfermedad son sintomáticos desde muy temprana edad presentan complicaciones como dificultad respiratoria, latidos rápido del corazón, hinchazón, dolor óseo, ulceraciones del tobillo^(3,4)

En la actualidad no existe un tratamiento específico para esta enfermedad.

El primer caso de anemia de células falciformes fue descrito por Herrick en 1910. El paciente, un hombre de 20 años, de raza negra procedente de las Antillas, presentaba la mayor parte de los caracteres clásicos, clínicos y hematológicos de la enfermedad. Además de las células semilunares, sufría agrandamiento cardíaco, ictericia, anemia, normoblastos en sangre periférica y leucocitosis

Huck estableció el hecho de que la forma semilunar depende del glóbulo y no del plasma

Hahn y Gillespie en 1927 demostraron que la forma semilunar es una reacción reversible relacionada con el grado de oxigenación de la hemoglobina dentro del eritrocito

Pauling, Itano, Singer y Wells, en 1949 comprobaron que la anemia de células falciformes es una enfermedad molecular.

Nell en 1951 demostró que la anomalía molecular de la hemoglobina tiene origen genético(5,6)

Robinson y Sarnat comprobaron que las trabéculas óseas de los maxilares se modificaban significativamente, hay osteoporosis con una peculiar alineación de las trabéculas del septum (7)

Hays demostró que los pacientes con deficiencia de folato estaba elevado el número de células con núcleos aumentados de volumen.

Kirson y friedlander han publicado casos de anestesia temporal del nervio mandibular que se consideró secundaria a oclusión vascular que afectaba a este(6)

ANEMIA

La anemia se caracteriza por concentraciones anormales bajas de hemoglobina, disminución en el recuento de eritrocitos y del valor hematócrito, puede reflejar pérdida aguda o crónica de sangre, hemolisis excesiva o producción deficiente de elementos figurados (2)

Hays demostró que los pacientes con deficiencia de folato estaba elevado el número de células con núcleos aumentados de volumen.

Kirson y friedlander han publicado casos de anestesia temporal del nervio mandibular que se consideró secundaria a oclusión vascular que afectaba a este(6)

ANEMIA

La anemia se caracteriza por concentraciones anormales bajas de hemoglobina, disminución en el recuento de eritrocitos y del valor hematócrito, puede reflejar pérdida aguda o crónica de sangre, hemolisis excesiva o producción deficiente de elementos figurados (2)

CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS SEGÚN EL MECANISMO DE BASE

I. PÉRDIDA SANGUINEA

- A) Aguda: traumatismo
- B) Crónica: lesiones del tubo digestivo, trastornos ginecológicos

II. AUMENTO DE LA TASA DE DESTRUCCIÓN (ANEMIAS HEMOLITICAS)

A). Anomalías intrínsecas (intracorporales) de los hematíes.

B) Hereditarios.

- **Trastornos de la membrana celular eritrocítica.**

- A) Trastornos del citoesqueleto de la membrana: esferocitosis, eliptocitosis.

- B) Trastornos de la síntesis de lípidos: aumento selectivo de la lecitina de la membrana celular

- **Deficiencia enzimática del hematíe**

- A) Enzimas glucolíticos, deficiencia de piruvatocinasa, deficiencia de hemocinasa.

- B) Enzimas del ciclo hexosa monofosfato Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, glutatión sintetasa

- **Trastornos de la síntesis de hemoglobina**

- A) Deficiencia de la síntesis de globina: síndromes talasémicos.
- B) Síntesis de globina de estructura anormal (hemoglobinopatías): drepanocitosis, hemoglobinas inestables.

Adquiridas

- 1. Defecto de membrana celular: hemoglobinuria paroxística nocturna

Anomalías extrínsecas (extracorpúsculares)

- 1. Medidas por anticuerpos

- A) Isohemaglutininas: reacciones transfusionales, eritroblastosis fetal.
- B) Autoanticuerpos. idiopática (primaria) asociada a fármacos, LES, tumores malignos, infección por micoplasma

- 2. Traumatismo mecánico en los hematíes.

- A) Anemia hemolítica microangiopáticas: púrpura trombótica trombocitopénica.

- B) Anemia hemolítica por traumatismo del corazón

- 3. Infecciones: malaria

- 4. Lesión química: intoxicación por plomo,

- 5. Secuestro en el sistema mononuclear fagocítico: hiperesplenismo.

III. ALTERACIÓN DE LA PRODUCCIÓN ERITROCITICA

A. Trastornos de la proliferación y diferenciación de las células progenitora: anemia aplásica, eritroblastopenia pura, anemia de la insuficiencia renal, anemia de las endocrinopatías

B Trastorno de la proliferación y maduración de los eritroblastos.

1. Defecto de la síntesis de DNA: deficiencia o trastorno de utilización de vitamina B12 y ácido fólico.

2. Defecto de la síntesis de hemoglobina:

A) Defecto de la síntesis de hemo: ferropenia

B) Defecto de síntesis de globina: talasemias

3. Mecanismo desconocido o múltiples.

Mecanismos: anemia sideroblástica, anemia de las infecciones crónicas, anemias mieloplásticas por infiltraciones de la médula ósea (8)

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ANEMIA

Los pacientes con anemia presentan, cefalea, lipotimias, pueden tener tinitis y vértigo, se encuentran irritables y tienen dificultad para concentrarse y para dormir, todo ello debido a hipoxia a nivel del sistema nervioso central. Debido a la disminución del flujo sanguíneo a la piel, los pacientes se encuentran pálidos y tienen hipersensibilidad al frío. Presentan también síntomas gastrointestinales como anorexia, indigestión, náuseas o irregularidades intestinales como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo. Las mujeres pueden desarrollar alteraciones de la menstruación, que van desde amenorrea hasta aumento de la cantidad de la hemorragia menstrual. Los hombres desarrollan impotencia y disminución de la libido⁽⁹⁾

DEFINICIÓN

La enfermedad de células falciformes es una anemia hemolítica crónica hereditaria que se caracteriza por una estructura anormal de hemoglobina. Como se sabe la hemoglobina, el pigmento rojo de la sangre, es una proteína cuya función principal es la de transportar oxígeno a través del cuerpo; una molécula de hemoglobina es un tetramero A₂ B₂; es decir que está constituido por dos cadenas A idénticas y dos cadenas B también idénticas (10)

En la anemia de células falciformes existe en la cadena B de la hemoglobina una anomalía que consiste en la presencia de valina, que substituye al ácido glutámico normal en la posición 6. La hemoglobina puede encontrarse en el estado homocigoto (Hb S, anemia de células falciformes), en el estado heterocigoto (Hb AS, rasgo falciforme). (11)

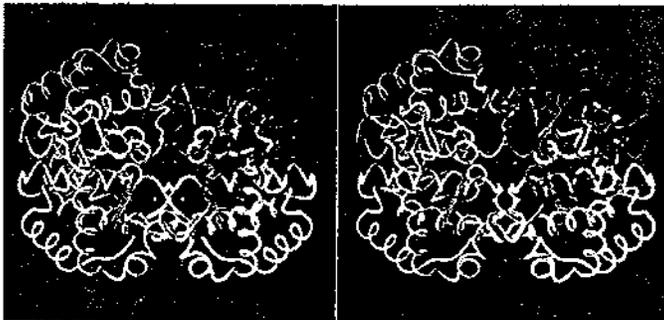


Fig. 1 Vista frontal del tetramero de hemoglobina.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia drepanocítica es exclusiva de la raza negra, no se encuentra ligado al sexo, aunque es más común en la mujer que en el hombre. La proporción de glóbulos rojos que se hacen falciformes es escasa en el nacimiento y aumenta en los primeros meses de la vida. Aparentemente, se alcanza el complemento total de la hemoglobina fetal (12)

La enfermedad se ha encontrado particularmente, en sujetos jóvenes, probablemente porque no es compatible con una duración normal de la vida, es bastante raro después de los 30 años de edad. En casos de individuos de edad madura y en ancianos no siempre se ha establecido claramente la distinción entre la anemia y el rasgo falciforme que aparece asociado (13)

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Estudios realizados en Africa han revelado una amplia zona de incidencia elevada del rasgo de células falciformes, que se extiende a través del tercio central del continente Africano, con cifras más elevadas en Africa Oriental y Africa Central. También se ha encontrado en América Central, América del Sur pacientes con rasgos falciformes (11)

Se ha encontrado gen drepanocítico en sujetos de ascendencia mediterránea (Sur de Italia, Sicilia y Grecia).

En México, en las costas de Guerrero y Veracruz, se ha encontrado el rasgo drepanocítico se cree que se debe a la gran mezcolancia racial que existe en estas zonas turísticas (2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- RASGO DREPANOCÍTICO, HETEROCIGOTO (HEMOGLOBINA-AS)

Los individuos con rasgos de células falciformes generalmente son asintomáticos y la exploración física es negativa, sin embargo algunos pueden llegar a sufrir hematurias secundarias a necrosis papilar renal; otros padecen infartos del bazo y trombosis cerebrales. Este tipo de complicaciones por lo regular se manifiesta cuando los portadores se exponen a situaciones de hipoxia prolongada como en las anestésias generales, inadecuada aportación de oxígeno; en los procesos neumónicos y durante los viajes en aviones desprovistos de cabina a presión. Este tipo de pacientes no deben de exponerse al frío intenso ya que puede precipitar también estas complicaciones. Se ha comprobado que este tipo de pacientes pueden tolerar esfuerzos físicos intensos. En estos sujetos casi nunca existe anemia y la morfología de los eritrocitos es normal.

- ANEMIA DREPANOCÍTICA, HOMOCIGOTO (HEMOGLOBINA S)

En esta enfermedad se inicia desde los primeros meses de la vida. En los infantes menores de 5 años, la hepatosplenomegalia es frecuente, pero a medida que se producen los infartos del bazo, se reduce su tamaño. La anemia de células falciformes prevalece en la raza negra, generalmente son altos, delgados, su crecimiento y maduración sexual están alterados, presentan ictericia conjuntival (11)

Los enfermos que sufren úlceras cutáneas que se han encontrado en tobillos. En el fondo del ojo, los vasos retininos se encuentran tortuosos o en tirabuzón. Se presentan crisis vasculares oclusivas como resultado de la oclusión de los vasos por acumulación de drepanocitos que originan estancamiento.

En los niños las crisis oclusivas afectan huesos pequeños de manos y pies por lo cual determinan dactilitis o síndrome de mano-pie caracterizada por la inflamación dolorosa de estas regiones, en la infancia son frecuentes las infecciones por estafilococos pneumoniae.

En huesos es frecuente la osteomielitis por Salmonella, infartos pulmonares, infartos cerebrales.

Las crisis vasculares se inician con fiebre y dolor intenso.(18)



Fig. 2 úlceras crónicas de la pierna en un caso de anemia de células falciformes.

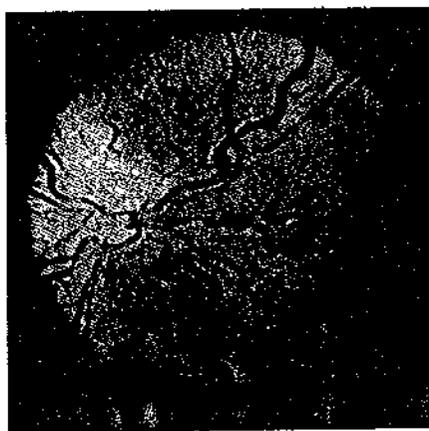
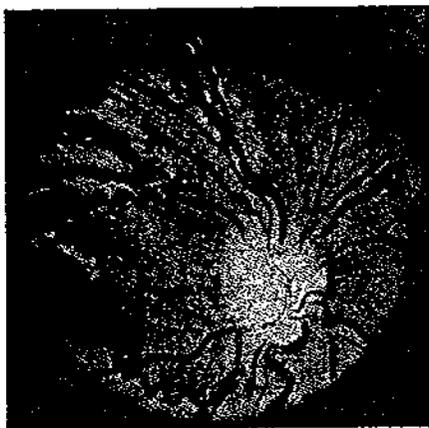


Fig. 3 fotografía del fondo de cada ojo en un caso de anemia de células falciformes, que pone de manifiesto la extrema tortuosidad de los vasos sanguíneos.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Los pacientes con anemia de células falciformes presentan deformaciones de los huesos, especialmente en el cráneo, vértebras, tibia, peroné. Estas alteraciones son frecuentes en adolescentes y adultos que en niños.

En las placas de cráneo, el diploide está aumentado, con trabéculas burdas que tienden a disponerse perpendicularmente a las tablas interna y externa, lo que da un aspecto radiográfico de "pelos de punta". (14)

En los huesos largos se observa osteoesclerosis con engrosamiento cortical, neoformación ósea en la cavidad medular (5)

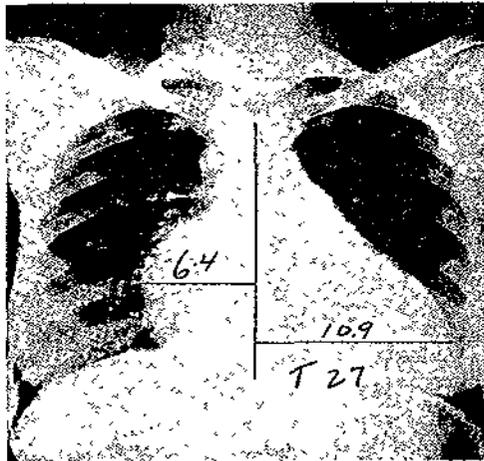


Fig. 4 El corazón se encuentra hipertrofiado

ASPECTOS RADIOLOGICOS

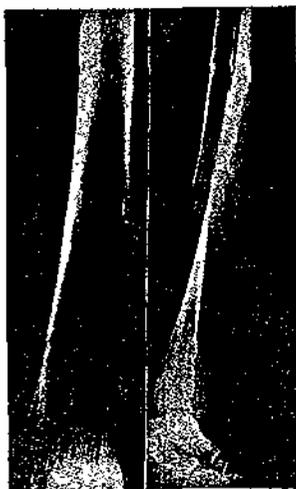


Fig. 5 a. fémur. la corteza esta adelgazada y hay alteración en la arquitectura normal del hueso.

b. tibia y peroné. pronunciado adelgazamiento de la corteza de ambos huesos, reacción periodística y trastornos trabeculares.

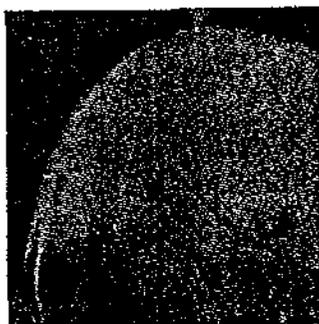


Fig. 6 aspecto de "pelos de punta" del contorno craneal producido por las estriaciones trabeculares que irradian hacia fuera desde la tabla interna.

METODOS DE DIAGNÓSTICO

La preparación de células falciformes estándar consta de la mezcla de sangre con una solución de metabisulfato de sodio, que desoxigena por completo la sangre e induce a la aparición de células falciformes que pueden observarse en el microscopio.

Otra prueba de detección de células falciformes es la de solubilidad que consiste en mezclar sangre con una solución de potencia iónica elevada y observar las mezclas para buscar turbiedad, la hemoglobina normal da solución turbia a través de la cual no es posible observar las líneas de una cuadrícula indicadora, estas dos pruebas son confiables siempre y cuando se efectúen de modo adecuado(8)

La electroforesis es otro método de diagnóstico exacto y seguro en la cual la práctica, el medio puede cambiar de un laboratorio a otro (acetato de celulosa o gel de almidón) o su pH (de 6.2 a 8.6)(10,15)

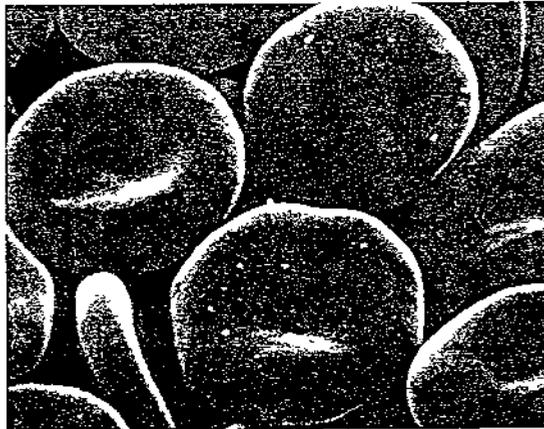


Fig. 7 Micrografía electrónica de barrido un eritrocito humano normal mostrando su forma discoidal biconcava.



Fig. 8 Micrografía Electrónica, Eritrocito en forma de hoz de un paciente con anemia de células falciformes.

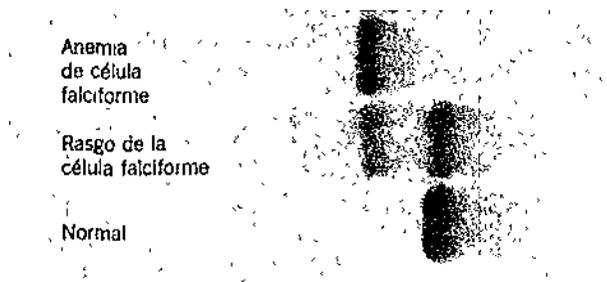


Fig. 9 Aspecto electroforético de la hemoglobina de individuos normales de otros que poseen el rasgo falciforme y de los que sufren la anemia de la células falciformes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si no se hace un estudio meticoloso para el diagnóstico de anemia drepanocítica puede confundirse erróneamente con fiebre reumática él presenta molestias articulares, fiebre, agrandamiento cardiaco y soplos del corazón.

La anemia de células falciformes debe diferenciarse de otras enfermedades que causan úlcera de las extremidades y de las que producen síntomas y signos de participación del sistema nervioso central La anemia falciforme se ha confundido con artritis reumatoide, osteomielitis, meningitis, hepatitis(6)

TRATAMIENTO

Las bases del tratamiento de la anemia falciforme consiste en la administración de las globinas de sostén. grandes cantidades de líquidos por vía intravenosa de preferencia hipotónicos y alcalinos.

Analgésicos para tratar infecciones, de preferencia en fase temprana de la infección: Oxígeno para tratar hipoxemia; administrar líquidos ya que este tipo de sujetos con anemia falciforme presenta gran pérdida de agua renal fija por incapacidad para concentrar orina y que suele estar deshidratados. Las transfusiones se emplean en caso de crisis aplásica, en episodios vasooclusivas que ponen en peligro la vida del paciente o cuando hay amenaza de daños grave a órganos como en las enfermedades cerebrovasculares y el priapismo agudo, es preciso efectuar exangino transfusiones (4)

La hipertransfusión es una forma razonable de mantener a un paciente durante un período de riesgo limitado, como puede ser una intervención quirúrgica. Suplementos diarios de ácido fólico, vitamina que promueva el crecimiento de la célula, para tratar crisis aplásicas (7)

En las zonas endémicas deberá realizarse profilaxis antipalúdica. La administración de Penicilina profiláctica en los niños que presentan sepsis neumocócicas (418)

El 20 de octubre de 1997, en San Diego, La sociedad americana de la reunión de anestesiólogos, presentan la posibilidad de que el óxido nítrico, un gas usado con éxito para tratar ciertas dolencias del pulmón puede tener otra aplicación en la anemia de células falciformes, ya que los sujetos que presentan esta enfermedad sufren de la congestión episódica de los vasos sanguíneos del pulmón, el óxido nítrico puede ser útil en este tratamiento según el Dr. Mame (17)

CONCLUSIONES

Para cualquier tratamiento médico o dental es necesario elaborar una historia clínica minuciosa a nuestros pacientes ya que esto nos puede ayudar como auxiliar en el diagnóstico de ciertas enfermedades.

En caso de cualquier tratamiento dental quirúrgico es muy indispensable pedirle al paciente que se realice estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, tiempo de coagulación.; para ver que el paciente no presente

anemia o alguna otra alteración sanguínea que pueda repercutir en el tratamiento trans-operatorio y post-operatorio por ejemplo en la coagulación, cicatrización. etc.

Es de importancia para el odontólogo aprender enfermedades sistémicas que tienen repercusión en la cavidad bucal, para que pueda realizar un buen diagnóstico.

GLOSARIO

ANOXIA.- Concentración totalmente inadecuado de O₂ en los tejidos inferior a las necesidades fisiológicas.

APLÁSICA.- Falta de desarrollo de un órgano o tejido a partir del esbozo.

COLELITIASIS.- Formación de cálculos en el interior de la vesícula biliar o de los conductos biliares cístico, que conducen en la primera porción del intestino la bilis segregada por el hígado, y recogida como si se tratara como un reservorio en la vesícula biliar.

DACTILITIS.- Inflamación de uno o más dedos.

ELIPTOSITOSIS.- Ovolocito, eritrocito ovalado.

EMBOLIA.- Estado patológico a veces gravísimo y mortal crado por la oclusión de un vaso sanguíneo a consecuencia del corpúsculo extraño intravascular.

ÉMBOLO - Cualquier corpúsculo extraño que se encuentra libre y por lo tanto movable en el interior de los vasos sanguíneos.

ESPLENOMEGALIA.- Es el engrosamiento del bazo que a veces alcanza dimensiones notables.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN - Transfusión de importante cantidad de sangre con el objeto de sustituir gran parte de la sangre del receptor por la del donante.

GEN.- Factor hereditario, unidad de información que se produce idénticamente pasando a las células hijas.

HEMOLISIS.- Es la destrucción o disolución de los glóbulos rojos de la sangre con la liberación consiguiente de la hemoglobina que contiene.

HETEROCIGOTO.-Constitución hereditaria de células o individuos diploides, o poliploides que se distinguen por el hecho de que como mínimo un gen está representada por 2 diferentes alelos en el lugar genético de 2 homólogos.

HIPOTÓNICAS.- Son aquellas soluciones salinas cuya concentración osmótica es inferior a la del plasma sanguíneo, los glóbulos rojos introducidos en las mismas se hinchan.

HIPOXIA.- Disminución de la presión parcial de oxígeno en los tejidos.

HIPERBILIRRUBINEMIA.- Cantidad anormal de la bilirrubina en la sangre circulante que produce ictericia, clínicamente evidente cuando la concentración es suficiente.

HOMOCIGOTO.- Con la condición de homocigosis; con los alelos de un gen idéntico en 2 cromosomas homologos de un genoma diploide o bien en todos los de un genoma poliploide.

ISOSTENURIA - Término con el que se indica la eliminación de orina con peso específico constantemente bajo.

MENINGITIS.- Inflamación de las membranas que rodean y protegen el tejido nervioso cerebral y medular.

MICOPLASMA - Especies del género mycoplasma. Son microorganismos de pared celular, que atraviesan los filtros bacterianos.

OSTEOMIELITIS.-inflamación de la médula ósea primaria de origen hematogeno y en ocasiones linfógeno o por entrada directa de los germenés, aguda o crónica que tiende a formar abscesos.

PATOGNOMÓNICO - Característico o indicativo de una enfermedad ,denota especialmente uno o más síntomas típicos de una enfermedad.

PRIAPISMO.- Erección persistente del pene, especialmente si se debe a una enfermedad o cantidades excesivas de andrógenos, y no a deseo sexual.

RETICULOSIS - Enfermedad en las que proliferan células reticulares y/o histiocitos.

TINNITUS.- Sonar, tintinear. Ruidos en los oídos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ruy Pérez Tamaño, **Introducción a la patología**, imprenta Madero, México, D.F , 1976, pp. 24
- 2.- Ruíz Argüelles Guillermo, **Fundamentos de hematología**, Editorial Médico Panamericana, México, D F. 1994, pp. 33.
- 3.- <http://www.babelfish.altavista.Com>. **Sickle-cell Anemia**, 1997.
- 4.- [http // www. Triveonline. Com](http://www.Triveonline.Com). **Clinical Chemistry and Hematology**, New York, 1996 pp 2,4.
- 5.- Maxwell M. Wintrobe, **Hematología Clínica**, Editorial Inter-médica, Buenos Aires, Argentina 1971.; pp. 680,685,689,690,691.
- 6.- Bird S. Leavell, **Hematología Clínica**, Editorial Interamericana 4ª. edición, México, D.F., 1978, pp 204.
- 7 - **Enfermedades de la boca, patología clínica y terapéuticade la mulcosa bucal**. Tomo III, Editorial Mundi, pp 2506.
- 8.- Ramzi S. Contran, **Patología Estructural y Funcional**, 5ª. Edición, Editorial Mc.Graw-Hill Interamericana , México, D.F. 1995, pp. 649.
- 9.- Abreu Luis Martín; **Introducción a la Medicina Interna**, 1ª- edición; Editorial Méndez Cervantes 1989, pp. 18.14
- 10.-Voet Donald, **Bioquímica**; Editorial Omega, 1992 , pp. 135,1228.

- 11.-Raw David, **Bioquímica**, volumen I, Editorial Interamericana, 1976, pp. 443.
- 12.- D'Lorne Catena, **Dental Clinics of North America, Oral manifestation of the hemoglobinopathies**, vol.19, no. 1 ,january 1975, pp 79,80.
- 13.- Anderson's, **pathology**, Editorial Mosby Company, Toronto 1990; pp. 1380.
- 14.- W.B. Saunders company, **Oral Maxillofacial Pathology**, 1995, pp. 20
- 15.- Bhagavan N.V., **Bioquímica** 2ª. Edición, Editorial Interamericana, México, D.F., 1984, pp. 625.
- 16.- Louis F. Rose, **Medicina Interna en Odontología**. Editorial Salvat 1992, pp. 366.
- 17.- [http:// babelfish.altavista.como](http://babelfish.altavista.como). **Doctor's Guide**; 20 octubre 1997, San Diego, E.U.A. pp. 1,2.
- 18 -Cecil, **Tratado de Medicina Interna**, Editorial Intramericana, 1986, pp 1043.
- 19.- Luigui Segatore, **Diccionario Médico**, Editorial Teide, Barcelona 1987.
- 20 - **Diccionario Médico Roche**, Editorial Doyma, Barcelona España 1995
- 21.- **Diccionario de Ciencias Médicas**, Editorial Médica Panamericana, 1993.