

247 226



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**“TRATAMIENTO DENTAL DE PACIENTES CON
PROBLEMAS DE LA COAGULACION”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

MARIA EUGENIA CHAVEZ LOMELI



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.

I N D I C E .

	Pag.
I - Historia de la coagulación .	6
II - Coagulación (Elementos que participan).	12
II.A - Mecanismos normales de la coagulación sanguínea.	12
II.B - Papel de las plaquetas.	13
II.C - Mecanismos de la coagulación sanguínea. (Factores de la coagulación).	19
II.D - Fase I de la coagulación sanguínea.	30
II.E - Fase II de la coagulación sanguínea.	31
II.F - Fase III de la coagulación sanguínea.	32
II.G - Dinámica de la coagulación.	33
III - Alteraciones funcionales de la coagulación.	36
III.A - Trastornos debidos a un déficit de factores necesarios para la formación de trombo- plasma (Fase I de la coagulación).	36
A.1 - Consideraciones generales sobre hemofilia.	36
A.2 - Hemofilia clásica.	38
A.3 - Hemofilia tipo B.	56
A.4 - Hemofilia tipo C.	59
A.5 - Enfermedad de Von Willebrand	62
III.B - Trastornos debidos a un déficit de factores necesarios para la conversión de protrombina en trombina (Fase 2 de la coagulación).	66
B.1 - Consideraciones generales.	66
B.2 - Factores dependientes de la vitamina K.	67
B.3 - Déficit de vitamina K.	68
B.4 - Hipoprotrombinemia congénita	71

	Página
B.5 - Déficit congénito de factor V.	72
B.6 - Déficit congénito de factor VII.	77
B.7 - Déficit de factor X.	78
B.8 - Déficit de factor XII.	79
B.9 - Déficits Múltiples. (Déficit de capilaridad y de un factor de la coagulación y déficit de factores múltiples)	80
III.C - Trastornos debidos a un déficit de fibrinó- geno. (Fase III de la coagulación).	81
C.1 - Consideraciones generales.	81
C.2 - Afibrinogenemia congénita.	82
C.3 - Hipofibrinogenemia congénita.	83
C.4 - Déficit adquirido de fibrinógeno.	83
C.5 - Disfibrinogenemias. (Hipofibrinogenemia y fibrinolisis o púrpura fibrinolítica)	84
C.6 - Tratamiento.	87
IV - Métodos de laboratorio.	89
IV.A - Investigación por medio de laboratorio de los trastornos de la coagulación. Consideraciones Generales.	89
A.1 - Tiempo de coagulación.	90
A.2 - Tiempo de sangrado. (Método de Duke. Método de Ivy)	92
A.3 - Retracción del coágulo.	94
A.4 - Recuento plaquetario.	95
A.5 - Prueba del torniquete.	97
A.6 - Significado de las pruebas habituales de la coagulación.	98

	Página
IV.B - Pruebas para la fase I de la coagulación.	101
B.1 - Pruebas de generación de tromboplastina.	102
B.2 - Pruebas de corrección mutua.	107
B.3 - Valores comparativos de las pruebas de laboratorio para detectar el déficit de tromboplastina.	108
B.4 - Pruebas de consumo de protrombina.	109
B.5 - Adhesividad plaquetaria.	110
IV.C - Pruebas para la fase II de la coagulación.	112
C.1 - Tiempo de protrombina (tiempo de protrombina plasmática).	112
C.2 - Déficit combinado de protrombina y factor VII.	114
C.3 - Factor Stuart-Prower.	115
IV.D - Pruebas para la fase III de la coagulación.	116
D.1 - Déficit de fibrinógeno.	116
D.2 - F I Test.	117
V - Sustancias que alteran los mecanismos de coagulación.	119
V.1 - Anticoagulantes fisiológicos.	119
V.2 - Anticoagulantes farmacológicos.	123
V.3 - Acido Acetil-Salicílico y la función plaquetaria.	130
VI - Precauciones del cirujano dentista ante un paciente fallo.	132
Conclusiones	142
Bibliografía	

I N T R O D U C C I O N

Con gran frecuencia el cirujano dentista interviene en procedimientos operatorios que alteran la integridad vascular del individuo, ya se trate de la exposición de una cámara pulpar, de la que brotan una o dos gotas de sangre, o bien se trate de la sección accidental de una importante arteria de la cavidad bucal que produce una hemorragia grave, abundante y difícil de cohibir.

En los enfermos que presentan alteraciones en el mecanismo de coagulación, este tipo de procedimientos operatorios "de rutina" que conllevan el riesgo de una hemorragia pueden ser de consecuencias graves.

Las enfermedades hemorrágicas son conocidas desde hace mucho tiempo; sin embargo, y a pesar de los avances logrados en el campo de la hematología y particularmente en lo que se refiere al mecanismo de la coagulación, quedan aún muchas preguntas sin respuesta.

El incremento del conocimiento al respecto de estas enfermedades y el desarrollo de mejores técnicas, han permitido que se prolongue el promedio de vida de estos enfermos que anteriormente sucumbían a muy temprana edad como consecuencia de las complicaciones hemorrágicas que padecían. De esta manera, al prolongarse la vida de dichos enfermos, se han planteado nuevos problemas terapéuticos que no habían sido contemplados anteriormente, quedando dentro de éstos el tratamiento dental.

Si bien es cierto que el número de estos enfermos es muy reducido, también es cierto que nadie está exento en lo que se

refiere a la atención de un paciente con este tipo de trastornos.

Por otra parte, los conocimientos del cirujano dentista con respecto a este tema en la mayoría de los casos, son muy precarios, por este motivo evade casi siempre la responsabilidad y el compromiso que representa la atención de estos enfermos. Esta actitud por parte del cirujano dentista permite que los procesos patológicos que pudieron haber sido tratados en su etapa inicial progresen y se conviertan en problemas quirúrgicos que representan un mayor riesgo para el paciente.

La institución de buenos hábitos de higiene oral en los enfermos con alteraciones de la coagulación puede ser una medida preventiva de gran valor ya que disminuiría en un alto porcentaje las complicaciones posteriores, redundando así en beneficio del paciente.

Considero a este tema como uno de los más apasionantes dentro de la medicina y consecuentemente dentro de la odontología. Creo que el cirujano dentista cuenta actualmente con los recursos necesarios para establecer una terapéutica adecuada y efectiva en aquellos pacientes con problemas de la coagulación que requieren tratamiento dental.

La presente tesis pretende poner al alcance de los cirujanos dentistas que se interesan por el tema los aspectos generales del mecanismo de coagulación, la posible patología y las medidas terapéuticas tanto generales como locales con las que se cuenta actualmente y que permiten brindar una mejor atención a los pacientes con este tipo de problemas.

I - HISTORIA DE LA COAGULACION.

Los griegos, que por ser un pueblo guerrero llevaron a cabo las primeras tentativas racionales para controlar la pérdida de sangre, perfeccionaron el uso de la ligadura. Sin embargo, durante al Edad Media, la medicina árabe preconizó el uso del cauterio y el aceite hervido. Tuvieron que transcurrir varios siglos antes de que los médicos abandonaran las prácticas árabes y regresaran a los métodos utilizados por los antiguos griegos. Salicetti (1210-1277) de Babilonia figura entre los primeros que descartaron el cauterio, y su discípulo Lanfranchi y el francés Henri de Mondeville (1260-1320) recomendaron estípticos, con presión digital y ligadura de los vasos para el control de la hemorragia. A pesar de los escritos de estos innovadores, los métodos árabes de hemostasia siguieron en boga durante dos siglos más.

Los estudios anatómicos de Leonardo y Vesalio condujeron a un notable progreso en la práctica de la cirugía y el control de la hemorragia. Entre los primeros que emplearon estos nuevos conocimientos anatómicos destaca el cirujano militar Ambrosio Paré (1510-1590). Siguió Paré inicialmente los métodos árabes que dominaban todavía en su tiempo. Las heridas en general, y las producidas por arma de fuego en particular, se consideraban como quemaduras envenenadas que requerían una primera curación a base de aceite hervido. Al final, Paré abandonó estos métodos debido a una observación casual mientras curaba heridos en el campo de batalla. En el curso de un combate, se agotó su provisión de aceite hervido y advirtió que las víctimas privadas de los --

"beneficios" de la escaldadura evolucionaban mucho mejor que los infortunados sometidos al tratamiento. En consecuencia, recomendó que se abandonara el uso del aceite hervido por completo. Una contribución quizá más notable fué la reintroducción por Paré del uso de la ligadura. Más tarde Wilhelm Fabry de Hilden (1560-1624) improvisó el primer torniquete por medio de una ligadura apretada con un vástago de madera.

Durante este período temprano no existían conocimientos relativos a los trastornos de la hemostasia salvo algunas anotaciones diseminadas que adquirieron importancia con carácter retrospectivo. La prohibición en el Talmud de la circuncisión cuando producía la muerte a dos niños sucesivos puede reflejar el primer reconocimiento de la hemofilia. Sin embargo, la primera descripción definitiva de una familia con tendencias hemorrágicas fué proporcionada por John Conrad Otto. En 1803 observó este autor a una familia que describió de la siguiente manera: "Si se hace el más leve rasguño en la piel de alguno de ellos, sobrevendrá una hemorragia mortal como si tuviera la más grande de las heridas". Comprobó también la transmisión genética ligada al sexo: "constituye circunstancia notable que tan sólo los varones se hallan expuestos a esta extraña afección, y aunque las hembras están exentas de padecer la enfermedad, son las que la transmiten a sus hijos varones."

El término "hemofilia" se atribuyó a Schönlein, aunque su origen es algo oscuro. En cualquier caso este término que significa "amor por la sangre" es un nombre curioso, pero inapropiado y se ha postulado que en realidad el término más correcto de hemorrafilia fué el utilizado por Schönlein, y que nació el ----

término hemofilia como una contracción del original.

En lo que al mecanismo de coagulación se refiere, en el siglo XVII, el único conocimiento relativo a la coagulación, - era la aceptación del hecho de que la sangre se coagula cuando sale de los vasos.

En 1771 William Hewson (1739-1784), discípulo de Hunter, publicó un tratado que tituló "Estudio Experimental de las Propiedades de la Sangre" y en el mismo identificó a la coagulación en forma terminante como una propiedad del plasma. Antes de esta época se consideraba que la coagulación requería de la participación activa de los elementos figurados de la sangre. Sin embargo, Hewson comprobó que la coagulación podía efectuarse aún cuando se separaban las células sanguíneas del plasma. Hewson concluyó que la coagulación era debida a la formación en el plasma de una sustancia insoluble que en la actualidad conocemos con el nombre de fibrina.

Alexander Schmidt (1831-1894) obtuvo después dos precipitados de proteína a partir del plasma a los que denominó fibrinógeno y paraglobulina. Más tarde trató coágulos sanguíneos y suero con alcohol y obtuvo un residuo hidrosoluble que coagulaba rápidamente soluciones que contenían fibrinógeno. Este coagulante fue llamado "fermento de fibrina" o "trombina". Schmidt concluyó que la coagulación dependía de la combinación del fibrinógeno con paraglobulina por medio de la acción de la trombina. Posteriormente, cuando Schmidt recogió sangre arterial directamente en alcohol, no encontró coagulante alguno, lo que indicaba en forma clara la presencia de un antecedente de trombina

en la sangre, al que denominó protrombina. Más tarde, Hammersten logró cierto esclarecimiento del proceso de coagulación cuando - consiguió precipitar fibrinógeno sin contaminación significativa de "paraglobulina". Estos descubrimientos proporcionaron a Morawitz la información que necesitaba para formular la llamada teoría clásica de la coagulación, que fue publicada en 1904.

PROTROMBINA ~~TROMBOPLASTINA (SE DEDUJO SU EXISTENCIA)~~ TROMBINA
CALCIO

FIBRINOGENO ~~TROMBINA~~ FIBRINA

A partir de entonces siguieron muchos descubrimientos importantes en rápida sucesión. Se comprobó que la enfermedad hemorrágica en bovinos consecutiva a la ingestión del trébol descompuesto se debía a la presencia de una sustancia tóxica que fue -- identificada más tarde por Link y colaboradores con el nombre de Cumarina. La observación de que el suero contenía factores de coagulación necesarios para la conversión de protrombina en trombina llevó al descubrimiento por Owren y por Koller y Loeliger en 1951, del factor estable o factor VII. En 1956 Hougie y los suyos descubrieron otro factor esencial existente en el suero, llamado factor X.

Constituyó un paso importante el descubrimiento de Brinkhous en 1939 de una gran cantidad de protrombina no convertida en la sangre coagulada de los hemofílicos que señalaba un trastorno de la generación de tromboplastina como la causa y sede del defecto en la hemofilia. Poco después varios investigadores informaron el curioso hallazgo de que la sangre de un hemofílico corrigió -

ocasionalmente el defecto de la sangre de otro hemofílico. Pudo explicarse al final esta aparente contradicción cuando Biggs y Douglas lograron diferenciar la carencia de factor VIII (hemo - filia A) de la de factor IX (Hemofilia B).

Posteriormente fueron identificados otros factores im - plicados en las etapas tempranas de la coagulación, el factor - XI, el factor XII y finalmente el factor XIII.

En lo que se refiere a las plaquetas, a pesar de las -- ideas erróneas relacionadas con el origen de las mismas, los - primeros investigadores formularon algunas conclusiones acerta - das respecto a su función, como por ejemplo su adhesividad al - vidrio, su diferencia con respecto a los glóbulos rojos y blan - cos asociados con la red de fibrina en un coágulo.

Sin embargo, fué Bizzozero quien se expresó por primera vez en forma clara y terminante respecto a la existencia y fun - ción de las plaquetas.

En efecto, en 1881, publicó sus observaciones clásicas referentes a las plaquetas, que continúan vigentes en la actua - lidad y que describen todas las acciones fundamentales de las - mismas en la hemostasia. Sin embargo, el trabajo de Bizzozero - no fué acogido en términos generales con gran entusiasmo. Aun - que él describió con exactitud los puntos principales relativos a la función de las plaquetas, muchos de sus contemporáneos no - lo aceptaron e incluso dudaron de la existencia de las mismas. El trabajo confirmatorio de Everth y Schimmelbusch y de Laker con - tribuyó a establecer la existencia de las plaquetas; de todas ma - neras, hubieron de transcurrir muchos años antes de que los cien -

tíficos emprendieran de nuevo el estudio de la función plaqueta en donde Bizzozero lo había dejado.

II - COAGULACION. (Elementos que participan).

La presencia de una diátesis hemorrágica anormal es el signo más característico de la existencia de un trastorno hemostático. La diátesis hemorrágica induce a la investigación de posibles alteraciones o déficit de uno o varios factores que normalmente mantienen la hemostasia; ésta es un proceso complejo - que implica la presencia de integridad vascular, plaquetas y un grupo específico de proteínas circulantes que actúan de forma activa en la coagulación de la sangre. La secuencia de hechos - que se originan desde la respuesta inicial de la lesión cutánea y vascular hasta que se forma el coágulo, requieren una coordinación y un funcionamiento adecuado de una serie de mecanismos vasculares y de la coagulación; podríamos decir que la hemostasia es el resultado último de una serie de acontecimientos relacionados entre sí; pero no obligadamente interdependientes.

II.A - MECANISMOS NORMALES DE LA COAGULACION.

Factores vasculares.

Un inmediato reflejo de contracción se presenta cuando un vaso se lesiona en grado suficiente como para permitir una pérdida de sangre. La hemostasia se efectúa en los capilares y venas más pequeñas mediante adhesiones directas de las superficies endoteliales. La vasconstricción es menos acentuada en las venas que en las arterias, ya que la túnica media de las venas - tiene menor cantidad de fibras musculares; la hemostasia venosa depende principalmente del cúmulo de plaquetas en los bordes de la pared vascular, las cuales ocluyen finalmente la luz del vaso lesionado. (Lámina 1)

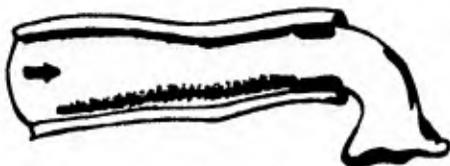
PROCESO DE COAGULACION EN UN VASO SANGUINEO

TRAUMATIZADO.

(Lámina 1)



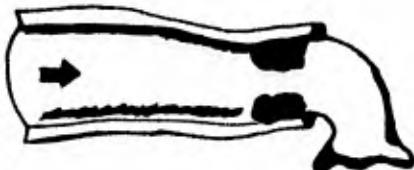
1. Vaso lesionado.



2. Aglutinación
plaquetaria.



4. Formación del
coágulo de fibrina.



3. Aparece
la fibrina.



5. Se retrae
el coágulo.



El mecanismo vasoconstrictor en las arterias pequeñas y arteriolas permite la adhesión y subsiguiente agregación de plaquetas mediante el ejercicio del músculo liso. La zona lesionada se tapona al formarse agregados hialinos amorfos de las plaquetas (proceso llamado metamorfosis viscosa). La contracción del vaso se halla reforzada por este agregado plaquetario y por la liberación de una sustancia vasoconstrictora potente como la 5-hidroxitritamina. Así mismo las masas plaquetarias se hallan reforzadas en las pequeñas arterias por la fibrina que resulta de la coagulación de la sangre durante la vasoconstricción. Las plaquetas y los filamentos de fibrina precipitados forman un tapón hemostático que llena la luz del vaso, el cual se recanaliza cuando posteriormente el coágulo se retrae y organiza.

Las hemorragias de las arterias de mayor calibre se controlan con dificultad hasta que la presión sanguínea disminuye lo suficiente como para permitir que se forme un coágulo sanguíneo. Los factores extravasculares tales como el tejido subcutáneo, músculo, hueso y piel contribuyen a detener la hemorragia, mediante la aportación de una superficie firme, que permite la acumulación local de sangre, la cual comprime los vasos sanguíneos afectados. El ácido ascórbico es considerado como un factor necesario para la síntesis de sustancias de unión intercelular en los capilares, la cual une las distintas células endoteliales, de allí que se utilice en los síndromes hemorrágicos mal delimitados en que existe un aumento de la fragilidad vascular.

II.B - FUNCION DE LAS PLAQUETAS.

Aunque el tamaño del vaso lesionado y su potencial de -
contracción, así como la capacidad de los tejidos de sostén pa-
ra limitar la hemorragia son factores importantes para lograr -
la hemostasia, la detención de la sangría se debe en último tér-
mino a la función plaquetaria.

Consideraciones introductorias.

Las plaquetas no son células. Los estudios llevados a -
cabo durante la última década, utilizando el microscopio elec -
trónico y facilitados aún más por los nuevos métodos de tinción
y por las técnicas modernas de cortes, han permitido comprobar
que las plaquetas son estructuras en forma de disco con diámetro
longitudinal de 1.5 a 4.0 micras y diámetro transversal de 0.5
a 2.0 micras, rodeadas por una membrana de 3 capas. El citoplas-
ma es de aspecto granuloso u homogéneo, contiene gran número de
organelos incluyendo mitocondrias (sede del metabolismo oxida -
tivo) y gránulos de densidad variable que poseen actividad trom-
boplastínica de plaquetas, serotonina, fosfonucleótidos y enzi-
mas lisosómicas. Las plaquetas contienen también otras estruc -
turas como micro túbulos, partículas de glucógeno, filamentos,
vacuolas y vesículas y se han reportado informes contradicto -
rios con respecto a la presencia de ribosomas. Las plaquetas se
desprenden del citoplasma de los megacariocitos de la médula -
ósea. En la médula ósea sana alrededor del 65% de los megaca-
riocitos tienen 8 núcleos diploides, el 25% presenta 16 nucleos
y el 10% presenta 4 núcleos (según Harker). Se ha calculado me-
diante pruebas volumétricas que un solo megacariocito es capaz
de producir de 3,000 a 4,000 plaquetas tras haber completado la

maduración. La masa de trombocitos preformados es, al parecer, -
vertida a la circulación a través de una abertura de la membrana
celular externa. (Lámina 2)

Las plaquetas se encuentran cubiertas en su totalidad -
por una membrana celular, pero no presentan componentes nuclea-
res. Se encuentran en la sangre circulante en cifras que se han
calculado entre 250,000 y 350,000 por mm^3 . Tienen un promedio -
de vida de 5 a 9 días después de los cuales son fagocitadas se-
guramente por células del SRE siendo el bazo el sitio más impor-
tante de fagocitosis de las plaquetas.

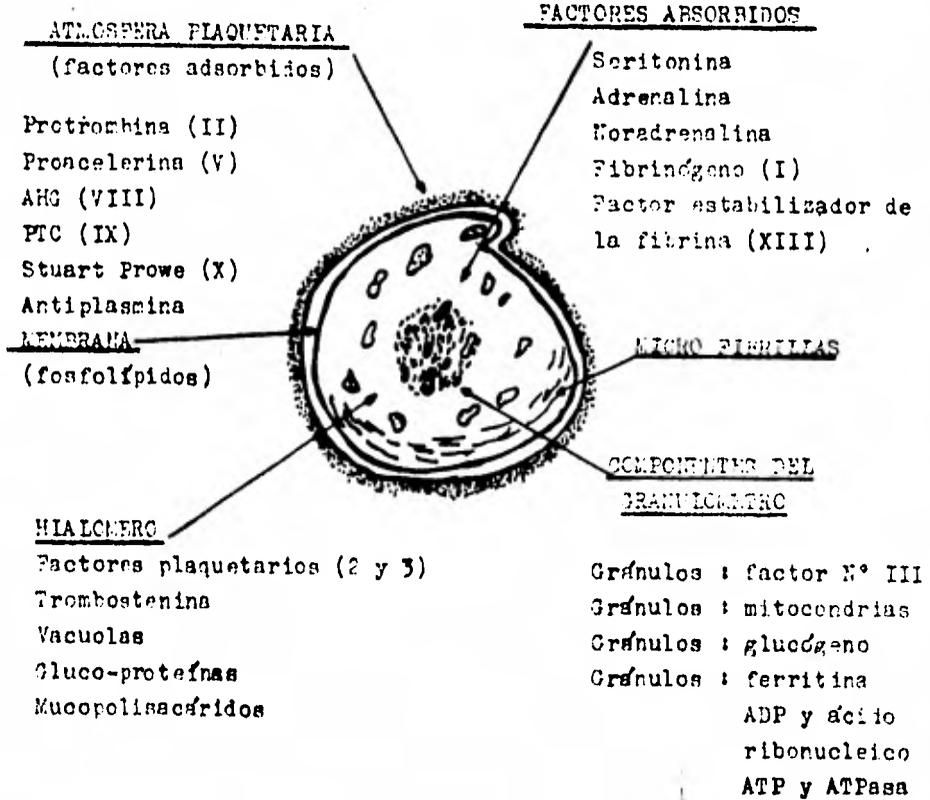
Papel de las plaquetas.

Cuando una persona se produce una herida cortante, la -
sangre sale de los vasos sanguíneos lesionados, pero a menos -
que los vasos sean relativamente grandes, cesa pronto la hemo-
rragia a través de los mismos. Aunque hay otros factores que --
participan para lograrlo, la razón primaria para que se suspen-
da la hemorragia es que conforme sale la sangre por el extremo
cortado del vaso, las plaquetas de la misma se van sedimentando
de manera continua y se adhieren a la superficie interna del va
so a nivel del sitio cortado y cerca del mismo, de modo que la
luz del vaso lesionado pronto queda ocluida por completo; a es-
to se le llama tapón plaquetario. El acúmulo de plaquetas que -
ocurre cuando éstas se unen entre sí, se denomina aglutinación
y va acompañado casi de manera invariable de formación de fila-
mentos de fibrina que se derivan de la sangre debido al mecanis-
mo de coagulación.

Las investigaciones sobre la función plaquetaria han --

PLAQUETA EN FASE DE
CENTRALIZACION.

(Lámina 2)



demostrado la existencia de dos sustancias importantes para la formación de tapones plaquetarios; una es el ADP (Adenosín Di - fosfato) y la otra es la colágena. La primera sustancia se forma por desintegración del ATP, que existe en toda célula, la enzima que origina esta desintegración se encuentra en el plasma, por lo tanto, puede ser que la lesión de un vaso sanguíneo, y la consecuente lesión de sus células libere ATP, éste se desintegra en ADP, sustancia que estimula la acumulación de plaquetas. Es interesante que en experiencias "in vitro" con plasma rico en plaquetas y ADP sólo ocurre una etapa de aglutinación: el plasma desnaturaliza el ADP y cuando ya no queda nada las plaquetas se separan en última instancia y recuperan su estado natural. (Cuadro 1)

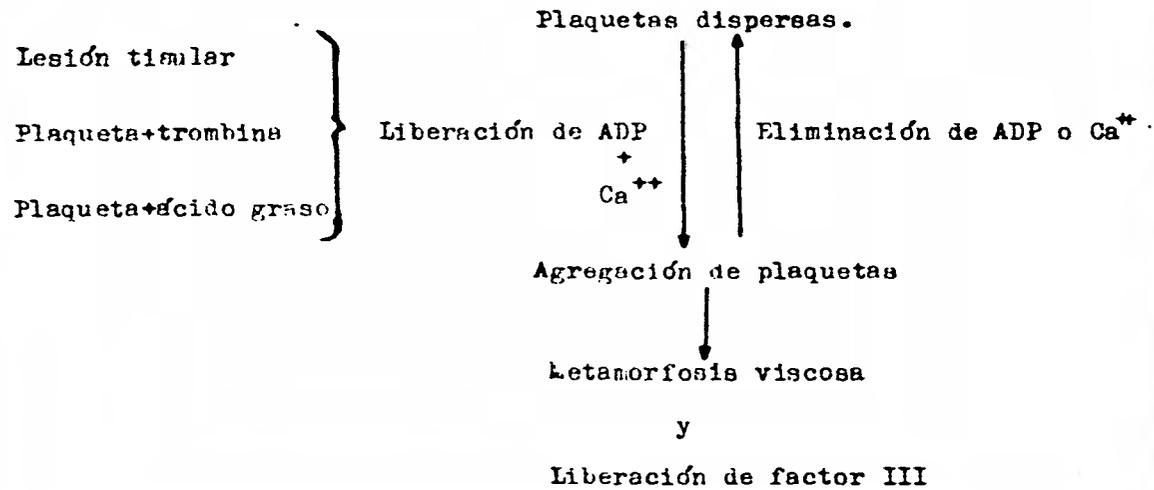
La acción de la colágena, la segunda sustancia importante para la acumulación de plaquetas, probablemente complementa la acción del ADP. Sin embargo, la colágena provoca trombocitólisis después de la etapa de aglutinación; por lo tanto, en contraste con la del ADP, la función de la colágena es irreversible.

Normalmente las plaquetas de la sangre circulante no entran en contacto con la colágena; si bien hay colágena en las paredes de los vasos sanguíneos, las plaquetas están separadas de ella por el endotelio que reviste dichos vasos. Sin embargo, cuando se produce la lesión de un vaso, las paredes denudadas y con exposición de colágena, se colapsan espontáneamente; al adherirse al colágeno, las plaquetas experimentan modificaciones profundas, incluyendo la degranulación y liberación de diversos agentes, por ejemplo:

Ácidos grasos saturados de cadena larga.

AGREGACION PLAQUETARIA INDUCIDA POR ADP.

(Cuadro # 1)



Serotonina.

Adrenalina.

Noradrenalina.

Trombina.

5-Hidroxitriptamina.

Estos fenómenos son también denominados metamorfosis - viscosa.

La adhesión y subsiguiente agregación de plaquetas da lugar a la formación del tapón plaquetario y una vez formado dicho tapón es liberado el factor plaquetario número III que es un fosfolípido procoagulante.

Retracción del coágulo.

El fenómeno de retracción del coágulo ocurre en relación con el tapón que se forma en un vaso cortado, el trombo que se forma en una arteria o vena, o con el coágulo que se forma cuando la sangre se coloca en un tubo de ensayo. Uno de los resultados es que la masa total del tapón, trombo o coágulo se hace más pequeña y menos densa; esto depende de que haya tanto plaquetas como fibrina en el material que se contrae.

Se cree que hay una proteína contráctil en las plaquetas, llamada trombostenina, que tiene su base física en las plaquetas y forma de filamentos. Se ha sugerido que cuando ocurre trombolisis, esta proteína se libera siendo esencial el ATP del tejido lesionado y de las plaquetas para que se efectúe la contracción. Se sabe que las plaquetas deben existir en número suficiente, si ha de existir retracción del coágulo, ya que ésta no ocurre bajo condiciones de deficiencia plaquetaria. Sin embargo no se dispone hasta ahora de una descripción detallada de

lo que podría denominarse mecánica de la retracción del coágulo.

Existen gran número de propiedades relacionadas con la coagulación y la hemostasia en las cuales intervienen las plaquetas, algunas de ellas, se han mencionado al describir los factores vasculares, pero además de ellas las plaquetas inhiben la -- formación de petequias y extravasación sanguínea en las hemorragias espontáneas, estimulan la retracción del coágulo y colaboran en el mecanismo vasoconstrictor.

Aunada a las propiedades arriba citadas, las plaquetas poseen una gran capacidad de adsorción y debido a ello gran número de los factores que intervienen en la coagulación se encuentran adheridos a su superficie o bien son transportados por ella. Las plaquetas, según este concepto, son una especie de esponja que adsorbe en su superficie algunos de los factores de la coagulación, entre los que se encuentran:

- 1.- Protrombina.
 - 2.- Globulina antihemofílica. (Factor VIII)
 - 3.- PTC (Factor IX).
 - 4.- Factor Stuart Prower (Factor X)
 - 5.- FTA (Factor XI)
 - 6.- Factor estabilizador de la fibrina. (Factor XIII)
 - 7.- Factor lábil. (V)
 - 8.- Factor estable (VII)
 - 9.- Fibrinógeno
 - 10.- Antifibrinolisisina.
- (Lámina 2).

Las plaquetas además aceleran la conversión de protrom-

bina en trombina (factor plaquetario I) aceleran la conversión - de fibrinógeno en fibrina (factor plaquetario II), participan en la formación de tromboplastina (factor plaquetario III) y neutra lizan la acción de la heparina (factor plaquetario IV).

Para finalizar, puede concluirse con base en lo anterior, que las plaquetas tienen tres funciones principales, que son, a saber:

- 1.- Mantenimiento del endotelio vascular.
- 2.- Participar de la coagulación sanguínea.
- 3.- Transporte de distintas sustancias químicas.

Todas las funciones plaquetarias en circunstancias fisiológicas normales, están relacionadas con la coagulación sanguínea y la hemostasia y no parecen tener participación en otro tipo de mecanismos fisiológicos distintos de los que se originan de la coagulación de la sangre; pues se ha visto que en casos de trombositopenia grave o de alteración funcional de las plaquetas, no parecen estar asociadas alteraciones distintas de las que se refieren a trastornos en los mecanismos de la coagulación y la hemostasia.

II.C - MECANISMOS DE LA COAGULACION SANGUINEA.

Se conocen dos mecanismos diferentes para que la coagulación sanguínea se lleve a cabo:

- 1.- Mecanismo o sistema extrínseco o tisular de la coagulación.
- 2.- Mecanismo o sistema intrínseco o plasmático de la coagulación.

En la actualidad se sabe que los sistemas extrínseco e

intrínseco, responsables de la actividad tromboplastínica, pueden separarse "in vitro" y se comprueba que son independientes y de igual potencia, aunque la rapidez de desarrollo es superior en el sistema extrínseco. Se sabe también que las plaquetas contienen así mismo un tipo de tromboplastina preformada - que interactúa con los factores del plasma para formar tromboplastina plasmática (la cual en presencia de calcio iónico convierte la protrombina en trombina sin necesidad de factores -- accesorios).

Los extractos hísticos (tromboplastina incompleta) -- efectúan, por el contrario, la misma función pero sólo después de ser activados por factores específicos de la sangre; esta forma de tromboplastina se denomina protrombinasa extrínseca.

La tromboplastina plasmática (intrínseca) se produce durante el desarrollo de la coagulación de la sangre normal -- y es por tanto distinta de la tromboplastina extrínseca formada por la reacción de extractos hísticos con otros factores. Los mecanismos intrínseco y extrínseco actúan conjuntamente, y este último se moviliza de forma más inmediata en las zonas lesionadas.

El concepto de tromboplastina extrínseca e intrínseca abarca dos vías distintas de formación de tromboplastina y cada una de ellas culmina formando una potente sustancia denominada protrombinasa. Ambos mecanismos deben hallarse intactos "in vivo" para que se desarrolle una hemostasia normal. La protrombina extrínseca se forma en un período de segundos, mientras que se requieren algunos minutos para la formación de protrombina intrínseca. La potencia de los dos tipos de protrombina

es semejante, sólo que el sistema extrínseco tiene gran importancia cuando la coagulación de la sangre es un proceso consecuente de un trastorno hístico, en tanto que el sistema intrínseco es más importante cuando no se encuentra dicha lesión hística. (Lámina 3)

Un déficit de los factores esenciales que intervienen en el proceso generador de protrombina intrínseca se detecta mediante la prueba de generación de tromboplastina, mientras que un déficit de los factores esenciales para la formación de tromboplastina extrínseca se revelan mediante el tiempo de protrombina de Quick.

Se concibe la coagulación como una reacción en cadena - que desarrolla una velocidad cada vez mayor conforme progresa. La primera fase es una reacción relativamente lenta, particularmente en el proceso intravascular; una vez que se ha formado una pequeña cantidad de trombina la velocidad aumenta.

A continuación se hará una breve descripción de cada uno de los factores que intervienen en los distintos mecanismos de la coagulación sanguínea, así como una descripción de cada uno de dichos mecanismos, y finalmente se describirán aquellos factores que son comunes a ambos mecanismos de coagulación. (Cuadro 2)

Sistema intrínseco de la coagulación de la sangre. (Lámina 4)

Recibe este nombre porque en él no se encuentra implicado ningún material extraño a la sangre.

Este proceso ha sido particularmente difícil de dilucidar y no ha sido esclarecido aún, qué factor activa este mecanismo en la economía. Es posible que intervenga la colágena o el sebo por

FACTORES DE LA COAGELACION

(Cuadro # 2)

<u>Factor</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sitio de Formación</u>	<u>Función Principal.</u>
I	Fibrinógeno	Hígado	Dímero de alto peso molecular que por acción de la trombina se degrada y polimeriza para convertirse en fibrina.
II	Protrombina	Hígado	Alfa glucoproteína que por acción de la tromboplastina activa se convierte en trombina.
III	Tromboplastina Tisular	Múltiple	Es un fosfolípido que se extrae de los tejidos en general y sirve como medio de activación de los factores VII, X y II.
IV	Calcio (Ca ⁺⁺)	Origen Externo	Mecanismo de acción desconocida. Interviene tanto en el sistema extrínseco como intrínseco.
V	Proacelerina Factor labil globina AC	Hígado	Actúa como factor acelerador. No existe en el suero y desaparece rápidamente a temperatura ambiente.
VII	Convertina factor estable auto protrombina I	Hígado	Se une a la tromboplastina tisular para activar al Factor X.

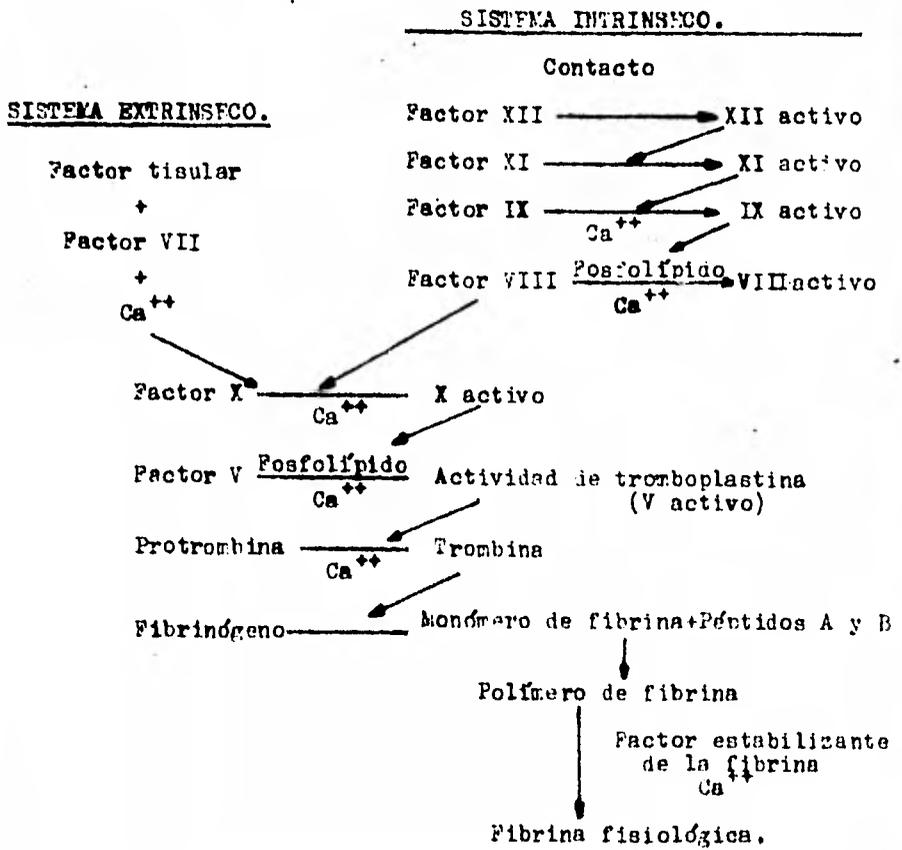
(Cuadro # 2)

<u>Factor</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sitio de Formación</u>	<u>Función Principal.</u>
VIII	Globulina anti-hemofílica	SE. Hígado endotelio vascular, tejido linfoide.	Es un cofactor necesario para convertir a la protrombina en trombina.
IX	PTC. Componente tromboplastínico del plasma. Factor Christmas auto protrombina II.	Hígado	Actúa con el F. VIII, el fosfolípido y el calcio para formar tromboplastina.
X	Autoprotrombina. III. Stuart Prower	Hígado	Juega un papel importante en la conversión de la protrombina en trombina.
XI	PTA. Antecedente del plasma.	No determinado.	Forma con el factor XII el sistema de contacto (F.C.) Relaciona la coagulación con los procesos inflamatorios e inmunes.
XII	Hageman	No determinado	Se activa en los sitios de lesión y desencadena el proceso intrínseco de la coagulación.
XIII	Factor Estabilizador de la fibrina FSP	El 50% las plaquetas y 50% no se conoce	Estabiliza el coágulo de fibrina.

MECANISMOS DE LA COAGULACION

SANGUINEA.

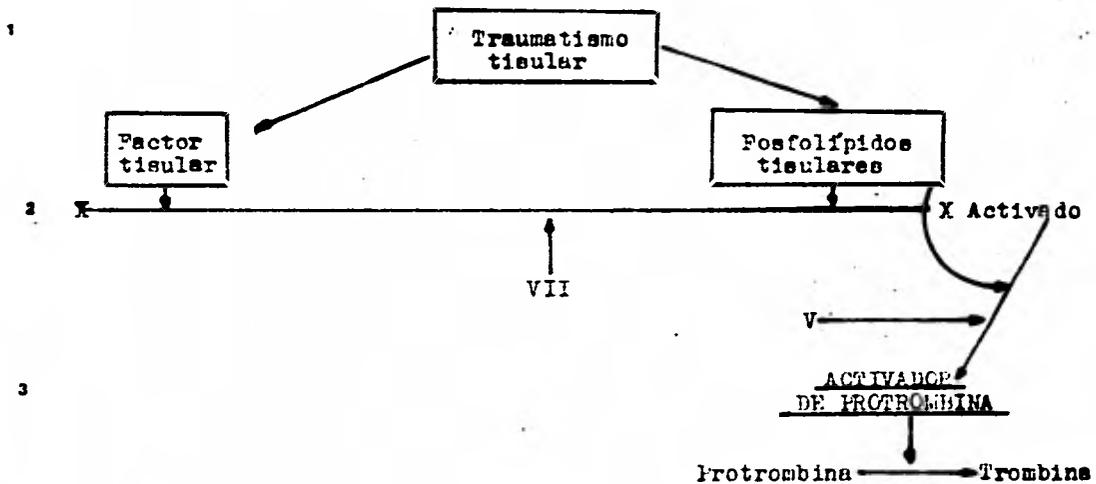
(Lámina #3.)



VIA EXTRINSECA PARA INICIAR LA COAGULACION DE LA

SANGRE.

(Lámina 4)



su acción sobre el factor XII; en el laboratorio se ha logrado la activación de este factor al ponerlo en contacto con superficies extrañas cargadas negativamente como el vidrio o el caolín y además con soluciones de ácido elálgico. Si se prueba la participación de otros materiales extraños, cabe concluir que el nombre de vía intrínseca sería inadecuado.

Factor XII.

No se conocen con certeza las características moleculares del factor XII, ya que en la forma purificada (aunque no en el plasma) es inestable.

El factor Hageman no es adsorbido por compuestos precipitantes inorgánicos, tampoco se consume durante la coagulación. La carencia congénita del factor se acompaña de prolongación en el tiempo de coagulación de la sangre completa y del tiempo de protrombina, pero como la carencia no suele acompañarse de hemorragias patológicas, probablemente existan en la economía mecanismos alternativos no identificados para iniciar la coagulación.

Es posible que el factor Hageman desempeñe algún papel en el establecimiento de la coagulación, fibrinólisis y sistema de calcreinicina y complemento y en la reacción inflamatoria, ya que la activación de este factor se acompaña de desarrollo de actividad fibrinolítica, aumento de la permeabilidad vascular, - contracción del músculo liso, migración de leucocitos a través - de las paredes de los vasos sanguíneos, inducción de calor y dilatación vascular. No se ha esclarecido todavía la significación fisiológica de estas observaciones, pero es posible que el factor XII intervenga de manera directa en la inflamación, o bien, -

por activación de una cinina plasmática idéntica o similar a la bradicinina.

Factor XI. (Antecedente tromboplastínico del plasma).

El PTA migra entre las globulinas beta y gama sobre electroforesis en papel y posee un peso molecular de 165,000 es un factor relativamente estable y se encuentra en el plasma y en el suero. Este factor activado es probablemente una enzima hidrolítica. El factor XI persiste en el plasma congelado y fresco por lo menos dos años y hasta cuatro meses en el plasma conservado a temperatura ambiente. La carencia hereditaria de este factor se acompaña de tendencia hemorrágica casi siempre leve. La activación del factor XII y subsecuente activación del factor XI no requiere de iones de calcio y es conocida como sistema de contacto.

Factor IX. (Factor Christmas)

Este factor no se consume durante la coagulación y se encuentra tanto en el plasma como en el suero, es adsorbido por compuestos precipitantes inorgánicos; es el sustrato del factor XI activado el cual, en presencia del calcio iónico, lo convierte en su forma activa. El factor IX es uno de los factores dependientes de la vitamina K y se considera estable. La deficiencia funcional hereditaria de este factor, trastorno recesivo ligado al sexo, es indiferenciable clínicamente de la hemofilia clásica, y puede depender de incapacidad para producir el material, o bien, de la producción de una proteína inactiva.

Factor VIII. (Factor antihemofílico AHF).

Es uno de los factores esenciales para el sistema intrínseco. Se trata de una macromolécula de peso molecular superior a 2×10^6 , su actividad coagulante es sumamente lábil y se consume durante la coagulación, por lo tanto se le encuentra en el plasma. La actividad del factor VIII en el plasma o en la sangre completa disminuye rápidamente por conservación en las condiciones habituales de los bancos de sangre, pero persiste cuando se almacena plasma congelado reciente a menos de 30°C .

Sistema Extrínseco. (Lámina 5)

El proceso extravascular de la coagulación es más simple. La sustancia inicial, o sea, la tromboplastina tisular, es una lipoproteína de alto peso molecular que se deriva de los tejidos inmediatamente después de efectuarse la lesión y se distribuye completamente en el cuerpo como un compuesto intracelular. (Factor tisular). Interactúa con dos de los factores dependientes de la vitamina K, es decir, el factor VII y el factor X, junto con el factor V; y el producto en combinación con calcio iónico posee capacidad de generar trombina a partir de protrombina.

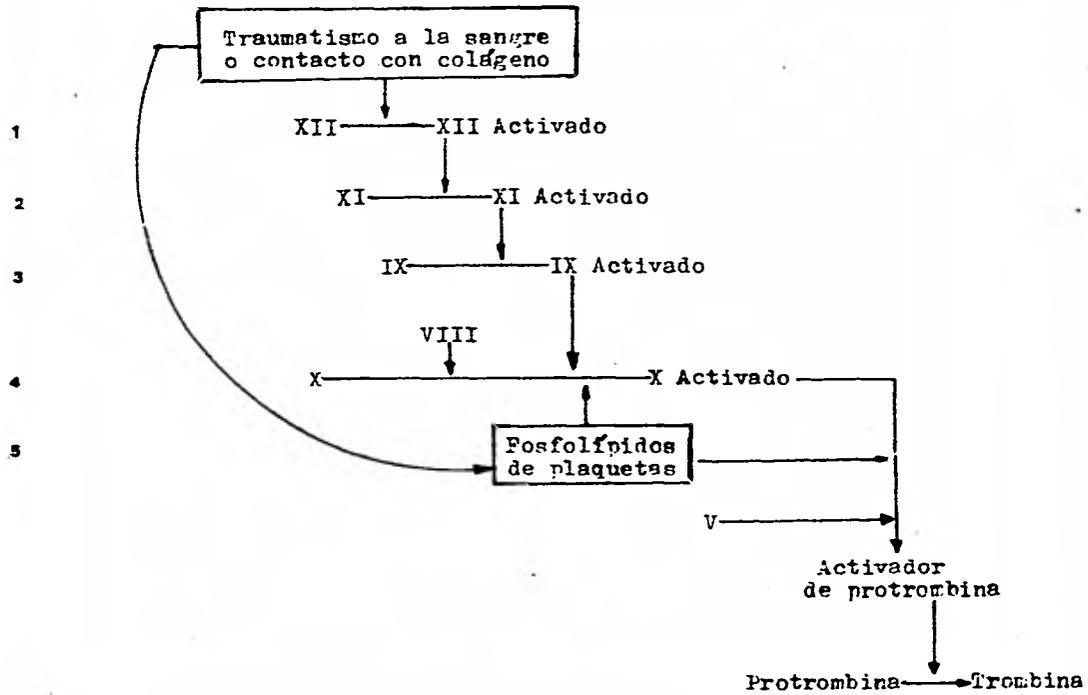
Factor VII.

El factor VII es uno de los factores plasmáticos esenciales para el desarrollo de actividad de tromboplastina de origen tisular. Sin embargo, no se considera que desempeñen ningún papel importante en la producción de actividad de tromboplastina en el sistema intrínseco. Se forma en el hígado y como la protrombina, depende de la vitamina K, para su producción constante; se conduce como una enzima en la actividad de formación

VIA INTRINSECA PARA INICIAR LA COAGULACION

DE LA SANGRE.

(Lámina 5)



de tromboplastina y se descubre tanto en el plasma como en el suero, se comporta como una globulina beta en la electroforesis en papel, su peso molecular estimado es de 15,000 y 25,000. No es bien conocida la índole de su actividad, aunque quizá se encarga de la reacción entre tromboplastina y el factor X.

Factor X. (Stuart-Frower)

Este factor es necesario para la primera y segunda fase de la coagulación sanguínea, se utiliza para producir tromboplastina así como para convertir la protrombina en trombina. Es producido en el hígado en presencia de vitamina K, algunas de sus propiedades son similares a las de la protrombina, de la cual es difícil separarlo y según Seegers, este factor deriva de ella. Tiene un peso molecular aproximado de 87,000 y migra electroforéticamente como una globulina alfa. Se convierte en su forma activa en presencia de iones calcio, como resultado de la acción mutua, entre tromboplastina tisular y factor VII.

Factores comunes a ambos sistemas:

Factor V. (Proacelerina).

Es una proteína termolábil que comparte una característica con el factor antihemofílico o factor VIII, ya que como éste pierde actividad durante la coagulación. No se ha logrado la purificación del factor humano, y es poco lo que sabemos de sus características moleculares; migra entre las globulinas alfa y beta sobre electroforesis en papel y su función es estimulada por pequeñas cantidades de trombina.

El factor V probablemente se forme en el hígado, pero no depende de la vitamina K. Se ha estudiado el momento en que in--

--terviene en el esquema de la conversión; parece desempeñar - importante papel en las últimas etapas de formación de trombo - plastina. Datos recientes indican que el factor V actúa como co - factor con factor X activado, fosfolípido y calcio iónico para formar el principio activo que convierte la protrombina.

El principio conversor de protrombina es muy lábil, lo que ha impedido su estudio detallado, pero parece liberar trombina enzimáticamente. Con toda probabilidad el desdoblamiento - de la protrombina depende del factor X activado.

Factor VI. (Calcio).

Los iones de calcio son necesarios para desarrollar acti - vidad tromboplastínica, en concentraciones de 5 a 50 mg. por 100 ml. El tiempo de coagulación sólo se alarga de manera manifiesta cuando la concentración cálcica es menor de 2.5 mg. por 100 ml.; tales valores nunca se observan en clínica. La eficacia de oxala - tos y citratos como anticoagulantes depende de su capacidad de - fijar iones cálcicos.

Para concretar los hechos que anteriormente han sido des - critos en forma aislada, se hará ahora una síntesis del proceso de coagulación en lo que se refiere a la acción e interacción de los factores que en él participan, tanto en el proceso extrínse - co como en el intrínseco.

Por un lado, en lo que se refiere al proceso extravascu - lar o entrínseco, la substancia inicial o sea la tromboplastina tisular, consta cuando menos de dos agentes activos, una fracción proteínica termolábil y una porción lípida termoestable. El com - ponente de proteína reacciona con el factor VII y el producto in - duce la activación del factor X. La porción lípida toma parte en

la reacción entre la forma activa del factor X y el factor V -- por un mecanismo no del todo conocido, y el producto de la reacción recibe el nombre de principio conversor de protrombina.

Ahora bien, en lo que se refiere al mecanismo intrínseco o intravascular de la coagulación, se sabe bien que ésta se inicia cuando la sangre entra en contacto con una superficie extraña. Se ha especulado mucho con los hechos que tienen lugar en ese momento, pero en la actualidad parece que el activador de este sistema es el factor XII (Factor Hageman) al entrar en contacto con alguna superficie extraña.

El factor Hageman activado reacciona con el antecedente tromboplastínico del plasma (factor XI) para producir un factor protromboplastínico activo. Las siguientes reacciones, no bien conocidas aún, requieren de los factores IX, VIII, X y calcio -- además del factor lipoproteico que es el factor plaquetario III, o bien ciertos constituyentes lípidos como el fosfatidil etanolamina y el fosfatidil serina. Se requiere además del factor V para que acabe de desarrollarse el principio conversor de protrombina.

Como se mencionara anteriormente, las plaquetas son importantes en la hemostasia, debido a su adhesividad y aglutinación, sirven directamente para sellar un vaso sanguíneo roto, y, al liberar serotonina, que es un producto vasoconstrictor, tienen un papel en la respuesta de vasoconstricción que se observa cuando los vasos son lesionados. La adhesividad de las plaquetas se asocia a otro fenómeno: la metamorfosis viscosa, que consiste primero en el agrupamiento de las plaquetas, después en un aumento del volumen de su conjunto y finalmente en la libe -

ración de un material granular, posiblemente fosfolípido que se disemina en el plasma circulante. Al mismo tiempo se efectúa un cambio en la permeabilidad de tal manera que el tapón de plaquetas, que al principio era permeable a la sangre, se vuelve impermeable, y el sangrado cesa.

Los factores VIII y V desaparecen durante el proceso normal de coagulación, mientras que los factores IX, X, VII, XI y XII no se consumen. La acción de estos últimos, por lo tanto parecería ser enzimática, mientras que los factores VIII y V tal vez sirvan como sustrato. Todos los hechos que se han descrito tienen como propósito hacer que la protrombina se convierta en trombina. Todavía no se ha establecido si la protrombina que es una glucoproteína, se convierte en trombina por un proceso enzimático o bien por un proceso autocatalítico, pero parece que se pierde un fragmento de carbohidratos y que la trombina es un compuesto con la mitad o menos del peso molecular de la protrombina. La actividad de la trombina es la de una enzima proteolítica que provoca la polimerización del fibrinógeno.

El fibrinógeno es una proteína del plasma bien caracterizada de peso molecular de 340,000, presente en el plasma circulante en cantidades que varían de 200 a 400 mg. por 100 ml. en sujetos normales. El fibrinógeno se convierte en monómero de fibrina por la acción de la trombina, la cual desdobla dos pequeños pares de péptidos con alta carga negativa, llamados fibrinopéptidos. Los monómeros, ahora liberados de estas cargas negativas que impiden la aglomeración molecular, experi-

mentan alineación para formar tiras de fibrina; de esto resulta la producción final de protofibrillas semejantes a cristales, - con forma de agujas. En una fase subsecuente dichas protofibrillas se alinean por asociación lateral y se forma fibrina insoluble. La producción de coágulos fisiológicamente útiles con alta fuerza de tensión, adecuados para la obstrucción de las heridas y con capacidad de desplegar actividad satisfactoria de fibroblasto para la cicatrización de la herida, requiere la acción de un constituyente adicional del plasma, el factor estabilizador de la fibrina (factor XIII), el cual existe en el plasma normal como un zimógeno inactivo, que es convertido por la trombina en la forma activa de la enzima, que en presencia del calcio provoca la producción de enlaces intermoleculares cruzados. Los enlaces así formados convierten la fibrina en fibras insolubles y estables capaces de producir un gel duro coereoso y, en el cuerpo, la oclusión de la herida hemostáticamente eficaz. (Cuadro 3)

FASES DE LA COAGULACION:

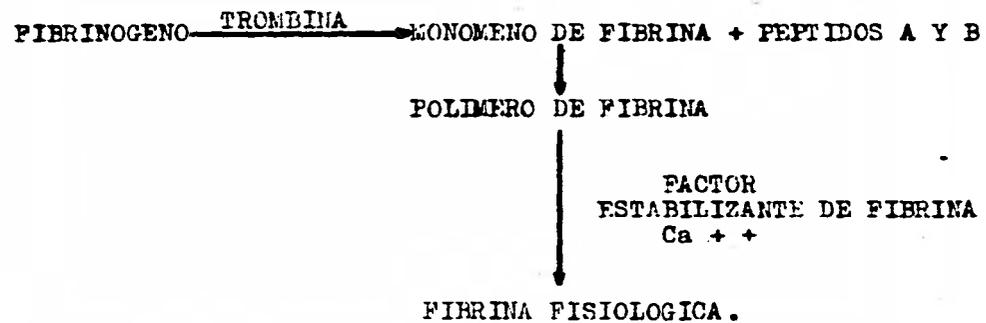
La coagulación de la sangre se ha dividido arbitrariamente en tres fases:(cuadro 4)

En primer lugar se elabora tromboplastina, en segundo lugar la protrombina se convierte en trombina y finalmente ésta actúa sobre el fibrinógeno formándose el coágulo de fibrina.

Estos tres estadios se hallan influenciados por mecanismos inhibidores y aceleradores. No se conoce con exactitud, y en algunos casos existen hipótesis contradictorias, sobre el mecanismo de acción de algunos factores y su relativa importancia

CONVERSION DEL FIBRINOGENO EN FIBRINA.

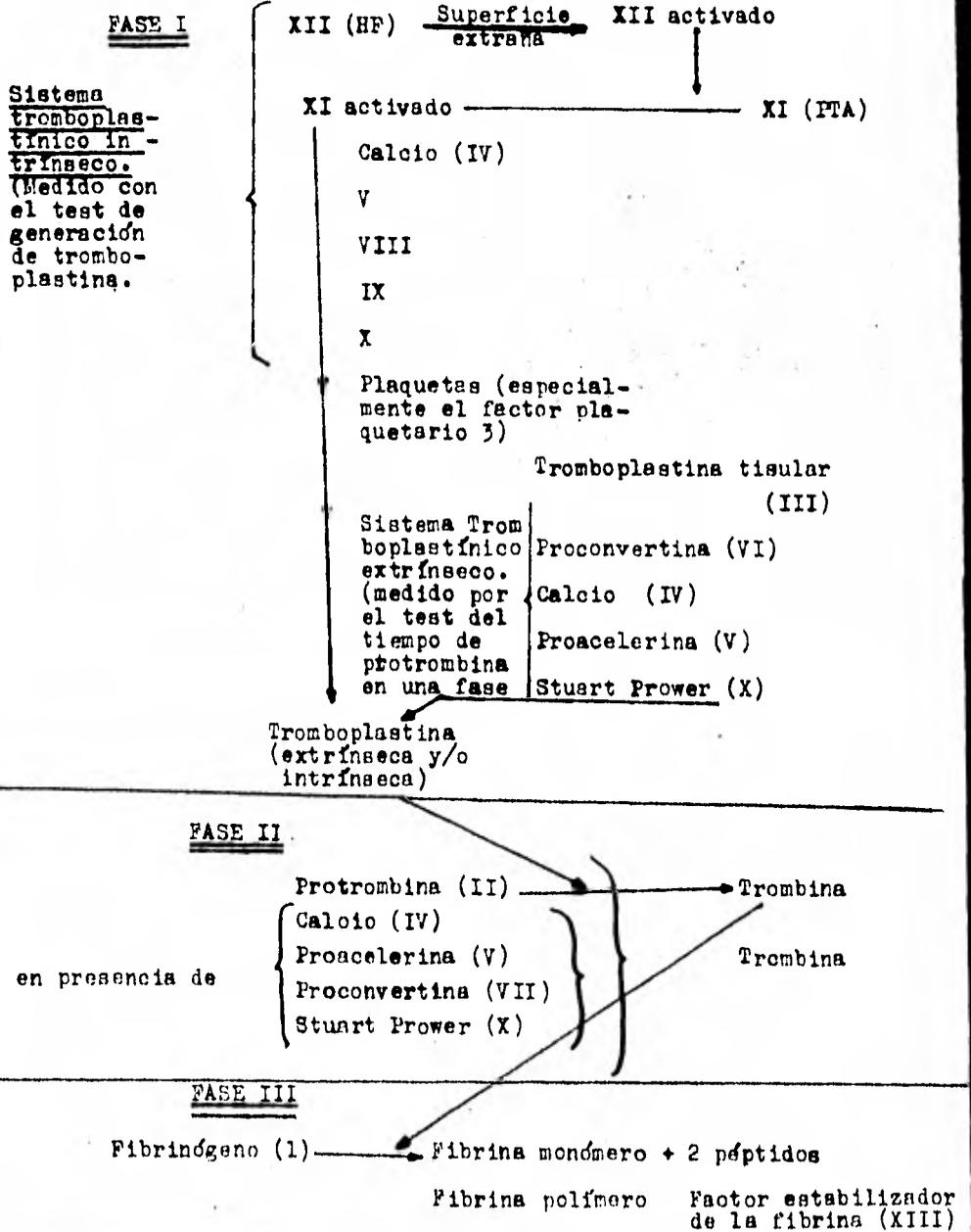
(Cuadro No. 3)



TROMBOCITOS, HEMOSTASIA Y COAGULACION

SANGUINEA.

(Cuadro # 4)



en cada una de las fases de la coagulación.

II.D - FASE I DE LA COAGULACION SANGUINEA.

La primera fase de la coagulación sanguínea se refiere - al mecanismo elaborador de tromboplastina plasmática en ausencia de sustancia hística. El contacto con una superficie extraña y el trastorno de un vaso sanguíneo, inicia el proceso de la coagulación al desintegrarse las plaquetas y liberarse un factor tromboplastínico lipóideo. Muchos cofactores reaccionan con las plaquetas; entre los factores que se consideran de gran importancia en el proceso de la coagulación tenemos:

Globulina antihemofílica (Factor VIII)

Componente tromboplastínico del plasma. (Factor IX)

Antecedente tromboplastínico del plasma. (Factor XI)

Factor lábil. (Factor V) y

Factor Stuart Prower (Factor X).

Otro factor que participa es el factor Hageman (Factor - XII), sin olvidar que el calcio es esencial.

Estos factores de coagulación, solubles en el plasma, se hallan presentes en pequeñas cantidades a excepción del fibrinógeno. La síntesis de tromboplastina intrínseca activa requiere, - no obstante, la presencia de estos factores en concentraciones - suficientes.

El contenido del factor XII es bajo en muchos recién nacidos durante el período neonatal. La concentración del factor - Hageman se normaliza entre los 10 y 14 días de vida, mientras -- que los factores VII, IX y X no alcanzan los valores normales -- sino hasta al cabo de seis semanas de edad o en períodos posteriores. Es probable que en los primeros pasos del mecanismo - --

formador de tromboplastina plasmática (protrombinasa intrínseca) se halla implicada la activación del factor XII, mediante con -- contacto y subsiguiente reacción con el factor XI, formando un producto intermediario previo.

II.E - FASE II DE LA COAGULACION SANGUINIA.

La segunda fase de la coagulación sanguínea hace referencia al paso de protrombina a trombina. La tromboplastina intrínseca generada en la primera fase reacciona en este proceso con la protrombina y el calcio para formar trombina y a su vez, la substancia hística liberada de la región traumática, reacciona con los factores accesorios (factores V, VII y IV) para formar la tromboplastina extrínseca o protrombinasa.

La interacción de estas dos substancias se concibe como sigue: La tromboplastina plasmática y el calcio convierten la -- protrombina en trombina en forma lenta y en pequeñas cantidades. En este momento, la protrombinasa formada en presencia del calcio, aumenta la velocidad de la conversión de la protrombina y -- es la causante de la fase rápida de la formación en trombina. -- Los factores V y VII una vez activados, aceleran la conversión -- de protrombina. Estos factores no son precursores de la trombi -- na, pero aceleran e influyen la velocidad en que la trombina se forma en presencia de extractos hísticos.

La protrombina es una glucoproteína, que se mantiene es -- table en el proceso de conversión y se utiliza en más del 25% -- durante el proceso de coagulación. Una ingesta adecuada de vitamina K es necesaria para la síntesis de protrombina, que normalmente se realiza en el hígado.

Por otro lado, no se ha descrito ningún caso de enfermedad hemorrágica debida a un déficit de iones calcio, si bien éstos parecen desempeñar un papel importante en las dos primeras fases de la coagulación, como se mencionara en el inciso anterior; el tiempo de coagulación sólo se alarga cuando la concentración cálcica es menor de 2.5 mg/100 ml., lo cual clínicamente no es posible, pues antes de que se presenten estos valores tan bajos existiría tetania muscular y la muerte del individuo sobrevendría por asfixia. Así pues, un trastorno de la coagulación debido a un déficit de iones-calcio es un padecimiento puramente teórico que no se presenta en clínica.

II.F - FASE III DE LA COAGULACION SANGUINEA.

El fibrinógeno de la fase final de la coagulación se -- convierte en fibrina; en este proceso interviene la trombina liberada en la fase II.

La trombina, que es consecuencia de una serie de reacciones de los sistemas extrínseco e intrínseco, actúa con gran selectividad sobre el fibrinógeno. Son disociados cuatro enlaces arginil-glicina que liberan dos pares de péptidos (A y B) aproximadamente el 3% de la molécula de fibrinógeno; cuando los -- péptidos A y B han sido eliminados, la molécula se convierte en fibrina y posee entonces, capacidad para experimentar ulteriores modificaciones químicas y físicas, preparatorias de la coagulación.

El monómero de fibrina residual se polimeriza con rapidez para formar largos cordones de fibrina solubles en urea. La enzima fibrinasa, (factor XIII), establece entonces enlaces pep -

típicos entre cinco grupos aminos de un cordón de fibrina y los grupos ácidos libres de una cadena de fibrina antigua.

En presencia del factor XIII los monómeros de fibrina - adyacentes se unen por enlaces químicos y estabilizan el coágulo; luego los cordones de fibrina insolubles establecen contacto mediante la acción de trombostenina, proteína plaquetaria -- dando lugar a un fuerte coágulo de fibrina. La disolución del coágulo con recanalización del vaso y restauración de la libre corriente de la sangre se verifica merced al sistema fibrinolítico.

II.G - DINAMICA DE LA COAGULACION.

Se concibe la coagulación sanguínea como un proceso dinámico que tiende a la formación de fibrinas. Es necesario insistir en que la secuencia de hechos que han inducido a dividir el proceso de coagulación en tres fases distintas se basa en estudios efectuados "in vitro". Estos estudios son de gran utilidad en la clínica y en el laboratorio para detectar un posible trastorno hemorrágico. Sin embargo, la coagulación de la sangre en vivo no se efectúa probablemente según una serie de pasos bien delimitados, sino que existe una fase inicial lenta seguida de otra fase más acelerada.

Las plaquetas empiezan a constituir nuevos agregados tan pronto como se forman pequeñas cantidades de trombina. Ello conduce a formar tromboplastina, la cual por su parte convierte la protrombina en trombina. La generación de trombina según esta teoría se desarrolla a una velocidad creciente. La fase rápida se ha considerado como una reacción en cadena, o bien como un

mecanismo autocatalítico que asegura la presencia suficiente de trombina en el lugar del trastorno. La fase inicial, lenta, sigue un curso paralelo al período de formación de agregados plaquetarios hasta que se originan pequeñas cantidades de trombina. La fase acelerada subsiguiente se extiende desde los primeros pasos que afectan la rápida evolución de la trombina hasta el paso de fibrinógeno a fibrina. La trombina representa por tanto una substancia clave en la reacción en cadena de la coagulación sanguínea. Este proceso se realiza de modo vasto en la prueba de la coagulación en un tubo, en la cual la sangre permanece líquida algunos minutos (fase lenta) y posteriormente se desarrolla la solidificación del coágulo en un intervalo de tiempo relativamente pequeño (fase acelerada).

Así pues, puede concluirse que la coagulación se desarrolla como una reacción en cadena con velocidad cada vez mayor conforme progresa. La primera fase es una reacción relativamente lenta, particularmente en el proceso intravascular y una vez que se ha formado una pequeña cantidad de trombina, la velocidad aumenta.

En cierto grado, el proceso de la coagulación tiene un carácter que puede compensar una deficiencia limitada de los factores individuales de la coagulación; los signos clínicos sólo aparecen en las deficiencias más marcadas.

Junto con los factores que favorecen la coagulación sanguínea, existen inhibidores fisiológicos y anticoagulantes que mantienen su fluidez. El mantenimiento de la continuidad del endotelio vascular, constituye uno de los factores más importantes

que previenen la formación de tromboplastina. La formación de trombina "in vivo" se encuentra contrarrestada por los inhibidores naturales, tales como la antitrombina y la heparina. La adsorción de trombina por la fibrina puede considerarse como un proceso neutralizador de la trombina.

También al sistema retículo endotelial se le ha atribuido un papel importante en la eliminación de los intermediarios fragmentados de la coagulación, y de la trombina particularmente polimerizada que quedan en el torrente sanguíneo. Además, el hígado es capaz de suprimir con rapidez de la circulación los factores IX y XI activados.

III - ALTERACIONES FUNCIONALES DE LA COAGULACION.

Los mecanismos a los cuales corresponder conservar líquida la sangre dentro del sistema vascular, no están aún bien definidos. Parece lógico admitir que tiene que haber un delicado -- equilibrio entre las fuerzas que tienden a producir coagulación y las fuerzas que tienden a evitarla. Deben, y de hecho existen también, medidas gracias a las cuales el cuerpo puede hacer -- desaparecer el coágulo una vez que la reparación del vaso se -- completa.

En un momento o en otro la deficiencia de prácticamente -- cada uno de los factores conocidos de la coagulación se ha in--- formado como la causa de un trastorno hemorrágico. En algunos ca-- sos la deficiencia es hereditaria y posiblemente represente he -- rencia de un gen mutante que bloquea la síntesis de un factor es -- pecífico de la coagulación. En otros casos la deficiencia es ad -- quirida. Se destacan entre estos trastornos heterogéneos las de -- ficiencias hereditarias del factor VIII, IX, la enfermedad de -- Von Willebrand y la hipoprotrombinemia e hipofibrinogenemia ad -- quiridas.

III.A - TRASTORNOS DEBIDOS A UN DEFICIT DE FACTORES NECESARIOS -- PARA LA FORMACION DE TROMBOPLASTINA. (Fase I de la coagulación -- sanguínea).

A.1 - Consideraciones generales sobre hemofilia.

El término de hemofilia se aplicaba con anterioridad a un solo trastorno, un déficit de globulina antihemofílica, factor VIII (AHG), del cual se conoce su importante papel en la hemostasia. Los estudios recientes han demostrado que el término hemofilia engloba

varios trastornos. El descubrimiento de los precursores adicionales de la tromboplastina, el componente tromboplastínico del plasma (PTC) factor IX y el factor XI (PTA), condujeron a observar que la hemofilia no era un trastorno único, sino que englobaba un grupo de entidades con una sintomatología similar. La patogenia de cada uno de estos tres miembros que integran el grupo - podría atribuirse pues, a una incapacidad congénita para producir un precursor determinado de tromboplastina.

Los enfermos afectos de hemofilia clásica, (deficiencia de factor VIII), así como los individuos con otra clase de hemofilia presentan una diátesis hemorrágica desde la infancia y - ofrecen una historia de tendencia hemorrágica en distintos miembros de la familia. La separación de las distintas hemofilias -- es necesaria desde el punto de vista terapéutico. (Ver cuadro 5).

Existen varios métodos desarrollados en el transcurso - del tiempo que permiten diferenciar cada una de las distintas alteraciones que engloban el grupo de la hemofilia. El mejor desarrollo de las distintas técnicas analíticas reveló también que - muchos casos con trastornos de la coagulación que antes se clasificaban como hemofilia eran debidos en realidad a déficit de - otras fases de la coagulación, principalmente del complejo protrombina. El recuento plaquetario, tiempo de sangría, retracción del coágulo, tiempo de protrombina y concentración de fibrinógeno, son normales en todos los tipos y grados de hemofilia.

Uno de los rasgos más importantes de la hemofilia es que existen grandes variaciones en su gravedad. La forma leve del proceso es la más engañosa puesto que se manifiesta de forma súbita

e inesperada después de intervenciones quirúrgicas, especialmente tras extracciones dentarias o tonsilectomía. El grado de afección clínica en los pacientes con la forma leve se halla en relación inversa con el porcentaje de globulina antihemofílica del plasma.

A.2) - La Hemofilia Clásica.

La hemofilia clásica es un trastorno hereditario grave que consiste en una alteración del proceso formado de trombo - plastina hemática debido a un déficit congénito de globulina - antihemofílica, factor VIII.

El factor VIII en la hemofilia grave se presenta en cantidades menores de 1 a 3% de los valores normales. Esta enfermedad se hereda como carácter Mendeliano recesivo ligado al sexo; se transmite a los varones por medio de mujeres portadoras asintomáticas, las cuales poseen una concentración normal de globulina antihemofílica. La hija de un varón afecto puede transmitir el rasgo a la mitad de sus hijos, que poseeran la enfermedad, y a la mitad de sus hijas, las cuales serán portadoras. (Ver lámina 6).

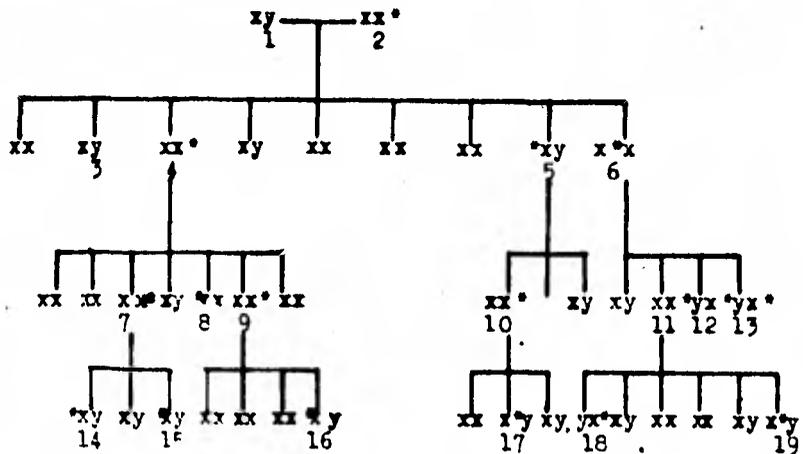
En un grupo de portadoras hemofílicas se observaron valores plasmáticos de AHG mucho más bajos que los normales. Resultados anormales en las pruebas corrientes de coagulación, se obtuvieron en un número substancial de portadores de hemofilia clásica y en otro grupo de portadoras de hemofilia B. Sin embargo la hemofilia clásica acaece en muy raras ocasiones en mujeres, y cuando este hecho se presenta es debido en general a una unión matrimonial entre un varón hemofílico y una mujer portadora.

Una hemofilia grave ocasionada por un déficit de factor VIII, ocurre a veces en mujeres (confirmadas por estudios cromosómicos) nacidas de una mujer portadora y un padre no hemofílico. Estos casos se explican por la posible mutación espontánea que -- provoca un gen hemofílico en el cromosoma heredado del padre. -- Lusher y colaboradores describieron un caso de déficit de globulina antihemofílica con diátesis hemorrágica anormal en una niña -- negra de 14 meses que poseía una historia familiar negativa. Recientemente han sido descritos otros casos que afectan también a mujeres.

La presentación esporádica de la hemofilia clásica en niños sin historia familiar previa se observa en cerca del 25 al 30% de los enfermos; y ello se debe a que el proceso no ha sido reconocido con anterioridad, o bien, a que es fruto de una mutación -- en que aparecen por primera vez varones hemofílicos o mujeres portadoras. (Lámina 6). Se ha demostrado que entre el 5 y el 10% -- de pacientes con hemofilia A y B sintetizan moléculas de factores VIII y IX, que neutralizan completamente sus anticuerpos respectivos, pero que carecen de actividad de coagulación. En tanto que la mayoría de pacientes con hemofilia A y B no pueden sintetizar los factores VIII y IX respectivamente, se han descrito variantes de cada uno de ellos en que una proteína afín al factor VIII no funcional, pero que antigénicamente provoca reacción cruzada, inactiva un anticoagulante para la APT o para el factor IX. Es de creer que este polimorfismo de la hemofilia A y B representa un grupo heterogéneo con diferentes mecanismos genéticos. Un polimorfismo semejante no se ha comprobado aún en la enfermedad de Von Willebrand, en que la síntesis de factor VIII se origina al

TRANSMISION GENETICA DEL GEN HEMOFILICO.

(Lámina 6)



CRONOSOMA HEMOFILICO x*

- 1.- Príncipe Alberto de Sajonia Coburgo.
- 2.- Reina Victoria de Inglaterra
- 3.- Rey Eduardo VII
- 4.- Princesa Alicia
- 5.- Leopoldo de Albania
- 6.- Beatriz de Inglaterra
- 7.- Irene de Hesse
- 8.- Federico de Hesse
- 9.- Alejandro de Hesse
- 10.- Alicia de Inglaterra

CRONOSOMA NORMAL x

- 11.- Reina Victoria Eugenia
- 12.- Leopoldo de Bettemberg
- 13.- Mauricio de Bettemberg
- 14.- Waldemar de Prusia
- 15.- Enrique de Prusia
- 16.- Zarevich Alejo de Rusia
- 17.- Vizconde de Trematon.
- 18.- Alfonso ex-príncipe de Austria.
- 19.- Infante Gonzalo.

Arbol genealógico de las familias reales europeas, donde se especifica la transmisión del gen hemofílico a través del - cromosoma x*. Este gen hemofílico se extiende por las casas reales europeas a partir de la Reina Victoria de Inglaterra en quien apareció posiblemente por mutación.

parecer con la transfusión de plasma normal, plasma hemofílico o suero.

Aspectos clínicos:

La enfermedad se caracteriza por la existencia de episodios recidivantes de hemorragias en diversas zonas del organismo, que se presentan de modo esporádico o bien después de pequeños traumas o lesiones. La tendencia hemorrágica se manifiesta en los primeros días de vida, o bien por la presencia de una hemorragia en el cordón umbilical, lo cual es poco frecuente, o bien, más frecuentemente, en el curso de la circuncisión. Las hemorragias suelen presentarse en el primer año de vida con el inicio de la deambulación, después de pequeños traumas de la nariz o de la boca, especialmente en las laceraciones de la lengua, frenillos, labio superior y encías. La presencia de hemorragias prolongadas en el curso de las erupciones dentarias, o durante la caída de los dientes desiduos sugiere la existencia de una hemofilia.

Las petequias son poco frecuentes, la presencia de hemorragias subcutáneas o intramusculares es más común. Es posible que se pierda gran cantidad de sangre en el interior de los grandes músculos, tales como los glúteos. Un individuo afecto de hemofilia puede presentar hemorragias de las membranas mucosas por las cavidades pleural o peritoneal, tramo gastro intestinal, vías ceras sólidas o sistema nervioso central. La hematuria es común y con frecuencia persistente, pero responde a una terapéutica adecuada, la epistaxis es poco frecuente. Hemorragias en la región retroperitoneal, en el mesenterio y en el ilíaco recuerdan a veces un cuadro de apendicitis aguda, por lo tanto el dolor en el abdomen presenta grandes problemas diagnósticos.

Las hemorragias hísticas además de la pérdida de sangre, causan en ocasiones graves problemas de compresión. Los hema -- tomas en zonas estratégicas, tales como las extremidades, pueden obstruir la circulación. Las hemorragias en los tejidos de la boca, cuello y tórax es posible que interfieran gravemente la -- respiración y provoquen asfixia.

Las hemorrégias espontáneas suelen ser cíclicas y con -- cortos episodios recidivantes que se presentan a intervalos de -- tres a ocho semanas, si bien el déficit de factor VIII es cons -- tante.

Hemartrosis:

Los focos de hemorragia más característicos son las ca -- vidades articulares, especialmente los tobillos, rodillas, y so -- bre todo, los codos. Los hombros, muñecas y cadera es posible -- también que se encuentren afectados. La hemartrosis aguda se pre -- senta súbitamente con dolor intenso, edema, calor y limitación -- del movimiento. Las primeras hemorragias se absorben rápidamente, si bien, la recidiva del proceso hemorrágico conduce finalmente a un trastorno amplio de la articulación, engrosamiento de las -- membranas sinoviales, destrucción de las superficies articulares y corrosión del hueso con las lesiones inflamatorias crónicas, con fracturas y cojera persistentes.

Tratamiento: (cuadro 5)

El tratamiento del enfermo afecto de hemofilia grave re -- quiere una gran atención a varios aspectos de su enfermedad. Co -- mo primer paso es esencial determinar si el déficit es debido al factor VIII o al IX, así como determinar también el grado del --

defecto mediante una prueba de laboratorio. Los padres deben estar informados de los cuidados físicos y psíquicos que requiere el enfermo. El reconocimiento de las aptitudes características - de cada niño es de suma importancia, de tal manera que el paciente pueda ser instruido para que desarrolle una profesión adecuada en su vida adulta.

El tratamiento del afecto de hemofilia comprende la terapéutica de las hemorragias locales y de los episodios hemorrágicos internos agudos, así como la preparación ante una extracción dental, operaciones menores, intervenciones urgentes y cuidados - ortopédicos.

Tratamiento de las hemorragias:

El tratamiento de las hemorragias consiste en la aplicación de una terapéutica local que es puesta en práctica de inmediato, - en los casos en que la práctica de esta terapéutica sea posible; - y una terapéutica general o sistémica (sustitutiva), que debe ser aplicada en todos los casos y que es llevada a cabo en centros -- hospitalarios.

Terapéutica local:

Este tratamiento se basa en la aplicación de una sustancia coagulante así como en la aplicación de presión local sobre el punto de hemorragia. La aplicación de trombina pulverizada y el taponamiento local con sustancias absorbentes, tales como esponja de - fibrina, celulosa oxidada (oxigel o surgiel) y esponja de gelatina (gelfoam), saturadas en una solución de trombina y adrenalina, seguida de presión intensa sobre el foco de hemorragia, son medidas hemostáticas efectivas en las heridas abiertas. Es muy útil --

pulverizar con una mezcla de adrenalina y trombina, la zona local de la hemorragia, en especial cuando no sea posible ejercer presión digital sobre el foco de la hemorragia. La trombina no se administra intravenosamente y la cauterización está siempre contraindicada. Debe evitarse la sutura de la herida ya que puede provocar una hemorragia más intensa y necrosis hística. Las medidas terapéuticas locales no representan un sustituto de la transfusión o de la terapéutica sustitutiva, en especial si la hemorragia se encuentra localizada en zonas peligrosas.

Terapéutica general:

La transfusión inmediata de sangre total o concentrado de hematíes es necesaria en los enfermos afectados de graves pérdidas sanguíneas. Siempre que sea posible se prefiere la transfusión de sangre total fresca. La elevación del valor hemoglobínico a sus niveles máximos, no suele ser necesaria en la mayoría de los pacientes, son suficientes valores de 10 a 11 gramos por 100 cc. El objetivo fundamental en el tratamiento del enfermo en fase aguda o en la preparación para una intervención quirúrgica, al margen de la existencia de una posible anemia grave, consiste en inyectar a la circulación sanguínea una cantidad suficiente de globulina antihemofílica para alcanzar un nivel adecuado mediante el cual se asegure una hemostasia eficaz. Este objetivo es válido para la enfermedad de Christmas (hemofilia B).

Uso de plasma fresco, congelado y liofilizado:

El tratamiento de elección consiste en transfundir plasma fresco congelado crioprecipitado específico del grupo.

Los estudios realizados han confirmado los hallazgos de Brinkhous y colaboradores, según los cuales una determinada canti

dad de factor VIII es necesaria para la hemostasia en los afec -
tos de hemofilia. Según estos autores el valor hemostático míni -
mo del factor VIII puede ser del 5% del valor normal, si bien --
otros autores sugieren que debe ser del 15 al 20% de lo normal o
más. Un nivel constante del factor VIII situado entre el 10 y el
20%, se consigue al administrar plasma a una dosis de 10 cc. por
kilogramo del peso corporal, a continuación la dosis será de 5cc
por Kg. del peso corporal cada hora. Se ha observado con frecuen -
cia que una hemorragia activa persiste en los pacientes afectos -
de hemofilia tratados con cantidades insuficientes de plasma o --
sanare, si bien el tiempo de coagulación vuelve a la normalidad.

En ocasiones un tratamiento masivo con plasma durante un
tiempo prolongado provoca un edema progresivo y dolor abdominal
sin que cese la hemorragia de focos tales como un alveolo denta -
rio. Cuando sobreviene una situación de emergencia en caso de -
una hemofilia refractaria ha resultado eficaz la administración
de infusiones de plasma y la práctica de una hemostasia local.

Las transfusiones con concentrados de hematíes, sangre -
total o plasma, se reanudan después de un período de reposo y --
dependen de la concentración de hemoglobina.

Es muy importante mantener concentraciones continuas y -
suficientes de factor VIII en los enfermos con hemorragias hís -
ticas profundas, en los cuales se hallan involucrados órganos vi -
tales. Situaciones semejantes se observan en la preparación y en
el curso de intervenciones urgentes, especialmente abdominales y
en pacientes con hemorragias del sistema nervioso central. La --
muerte en el afecto de hemofilia se debe con frecuencia a inter -
venciones contraindicadas. Las hemorragias de los tejidos farín-

geos o laríngeos, requieren un tratamiento activo con plasma y una rápida intubación faríngea o laríngea para prevenir una asfixia mortal. El hemotórax puede presentarse espontáneamente y provocar dificultades respiratorias y cardíacas graves. La aspiración en estos casos es urgente y debe ir precedida por la rápida administración de plasma fresco congelado.

Terapéutica sustitutiva mediante concentrados del factor de la coagulación:

Suele lograrse en la actualidad el control de la hemorragia en pacientes hemofílicos por administración de concentrados de factor VIII. La actividad de este factor en el material terapéutico se mide como el equivalente del plasma en mililitros - 1 unidad de actividad es equivalente a 1 mililitro de plasma fresco normal - una dosis inicial de 30 unidades por kilogramo de peso corporal, elevará los valores del factor VIII a un 50% del normal. Pueden entonces mantenerse concentraciones de 25 a 50% por administración de 15 unidades por kilogramo de peso corporal cada 12 horas (tiempo de semi-desintegración del factor VIII). De cualquier manera deben medirse los valores del factor VIII después de cada dosis para comprobar si se ha conseguido el aumento adecuado.

Rizza y Biggs recomendaron 10 a 15 unidades por kilogramo de peso corporal cada 12 horas en el tratamiento de hemorragias espontáneas, hasta 30 unidades por Kg. en hematomas peligrosos -- o durante extracciones dentarias y 50 a 100 unidades por Kg. de peso en traumatismos graves o en sujetos que van a someterse a cirugía mayor. Nunca debe emprenderse intervención quirúrgica alguna hasta no estar seguros de que pueden obtenerse valores adecuados de factor VIII en el plasma, esto es, que el paciente no tenga

anticuerpos contra el factor VIII y que el paciente posea cantidad suficiente de factor VIII para cubrir todo el período de cicatrización de la herida, incluso si éste se prolonga por infección.

Aunque los pacientes con hemofilia B (déficit de factor IX) no pueden diferenciarse clínicamente de los que padecen hemofilia clásica, no responden a la crioprecipitación o a los concentrados del factor VIII, y su reacción al plasma es también menos manifiesta debido quizá, a que el factor de que carecen posee una área de distribución menor que el factor VIII. Sin embargo, se ha logrado concentrar factor IX a partir del plasma normal y en la actualidad se dispone de un concentrado muy potente de dicho factor para el tratamiento de estos pacientes (Konyne, laboratorios Cutter), los principios del tratamiento son similares a los de la hemofilia clásica, sólo que las dosis suelen ser ligeramente más altas. Una dosis standard sería de 20 unidades por Kg. de peso corporal y las inyecciones se administran con menor frecuencia, una cada 24 horas.

Es bien sabido que la institución pronta de la terapéutica sustitutiva en episodios hemorrágicos, lleva a una solución más rápida de las hemorragias junto con disminución manifiesta del dolor, incapacidad y pérdida de tiempo en la escuela o el trabajo. Por este motivo han sido propuestos tres métodos tentativos para proporcionar cuidado inmediato.

1.- Programa profiláctico de terapéutica sustitutiva, diario o en días alternos, haya o no hemorragia.

2.- Programa de tratamiento en el hogar, durante el cual el paciente o la familia administran la terapéutica cuando es necesaria.

3.- Almacenamiento en el hogar del material terapéutico - que es administrado, en caso de necesidad, por un médico local o del hospital.

La terapéutica profiláctica ha sido descrita cuando menos en cuatro centros de tratamiento. En casos cuidadosamente seleccionados se comprobó que la inyección intravenosa diaria o cada tercer día de concentrado de factor VIII evita la necesidad de admisiones frecuentes en el hospital y disminuye el riesgo de hemorragia grave. Rabiner y colaboradores del Centro Médico Michael Rees y Lazerson en Stanford han recomendado con entusiasmo los programas de tratamiento en el hogar. En el programa del Hospital Rees cuando un paciente sufre una hemorragia, toma contacto con el médico de la Institución quien decide si esta hemorragia puede ser tratada adecuadamente en el hogar. Después de unos dos años de experiencia con este programa, se ha observado que los pacientes reciben tratamiento con más frecuencia, sufren menos incapacidades y pierden también, menos tiempo en el hospital. Aunque los productos que contienen factor VIII y IX son específicos para el tratamiento de la hemofilia, existen una serie de medidas coadyuvantes sin duda valiosas para prevenir hemorragias graves, potenciar la terapéutica transfusional y tratar anomalías resultantes de una hemorragia previa.

Agentes hormonales:

Es sabido que los valores del factor VIII son elevados en pacientes con síndrome de Cushing y en sujetos no hemofílicos sometidos a tratamiento con corticoesteroides. Un experimento controlado a base de esteroides en un grupo de niños hemofílicos

el 45%. Se ha formulado que cada individuo posee un valor constante y característico de este factor de la coagulación. Debería insistirse en la posibilidad de que los afectos con un déficit leve no presenten manifestaciones hemorrágicas hasta que sufran una lesión considerable o bien después de intervenciones quirúrgicas corrientes, tales como tonsilectomía y extracciones dentales.

La hemorragia quirúrgica después de extirpar una pieza dentaria fué el síntoma más frecuente en un grupo de enfermos leves en los cuales el tiempo de coagulación venoso era normal y la prueba de tromboplastina se hallaba alterada. El primer episodio hemorrágico en este grupo de enfermos no se presentó hasta la adolescencia o vida adulta. La hemartrosis o hematuria se presentan con mucha menor frecuencia que en las formas graves. La concentración del factor VIII en la hemofilia clásica leve oscila entre 8 y 37% y la concentración del factor IX en la hemofilia B leve oscila entre el 9 y el 58%.

Diagnóstico:

La presencia de una tendencia hemorrágica anormal, en particular de hemartrosis que datan desde la infancia, se ha observado también en otros miembros de la familia y se limitan a los varones con signos evidentes de la existencia de una herencia ligada al sexo sugiere la presencia de una hemofilia.

Un elevado aumento del tiempo de coagulación sanguínea es un rasgo característico en los pacientes con hemofilia grave. Sin embargo, el tiempo de coagulación de los afectos de las formas leves de esta enfermedad, puede hallarse ligera --

mente prolongado o incluso normal, ya que una cantidad del 1% de ANG es suficiente para originar un tiempo de coagulación normal. La prueba del consumo de protrombina y la prueba de tromboplastina son más sensibles y detectan el déficit de factor VIII cuando sus niveles presentan valores inferiores al 20% en el plasma.

La prueba de tromboplastina al identificar el factor deficitario separa a la hemofilia B debida a un déficit de factor IX de la hemofilia clásica a la cual recuerda clínicamente. El tipo de pseudo hemofilia (enfermedad de Von Willebrand) en que existe una anomalía vascular con un déficit de factor VIII presenta epistaxis y tiempo de sangrado prolongado que caracteriza la primera anomalía, así como hemartrosis y tiempo de sangría normal que son propios del déficit de factor VIII.

Las pruebas mixtas proporcionan un medio de diagnóstico muy sencillo, ya que los tres tipos de plasma (plasma con globulina antihemofílica, plasma con factor IX (PTC) y plasma con factor XI (PTA) corrigen cada uno de ellos los distintos tipos de hemofilia; cada uno de ellos representado por la deficiencia de los respectivos factores.

Pronóstico:

La muerte debida al desangramiento después de intervenciones quirúrgicas o traumas graves es en la actualidad menos común, debido a que se administra habitualmente plasma fresco o sangre. La protección con que se desenvuelve el lactante y el niño pequeño, oscurece la verdadera naturaleza de la enfermedad, la cual se manifiesta con claridad a medida que el niño crece y se expone a traumas de varios tipos. La hemartrosis resultante

produjo ligero aumento en los valores del factor VIII, pero -- sin modificación de la incapacidad o gravedad de la hemorragia. Son bien conocidos los peligrosos efectos secundarios de la terapéutica prolongada con esteroides y no se justifica el em -- pleo crónico de estos agentes. Sin embargo, los esteroides pue -- den ser un coadyuvante útil del factor VIII cuando el clínico -- se enfrenta a problemas de hemorragia aguda.

Los corticoesteroides son muy útiles para controlar las hemorragias debidas a trombositopenia, si bien no aumentan el número de plaquetas. Según algunos autores, la mejora de la -- resistencia vascular se debe a las modificaciones en la concen -- tración de mucopolisacáridos en las paredes del vaso. El uso -- de corticoesteroides en cirugía bucal parece minimizar la ten -- dencia a presentar hemorragia postoperatoria y proporciona un coágulo firme en el foco de extracción. La dosificación de -- prednisona o de preparados semejantes es de 1 o 2 mg. por Kg. -- de peso corporal al día administrados en cuatro dosis fraccio -- nadas.

Kisker y Burke en un estudio comprobaron la disminución evidente en la intensidad de la terapéutica sustitutiva para -- calmar el dolor en hemartrosis aguda si se administraban al -- mismo tiempo esteroides. Sin embargo, no pudo dilucidarse si -- la mejora del dolor dependió de una disminución real de la he -- morragia, o del efecto anti-inflamatorio no específico de los esteroides.

Tiroxina y Triyodotironina.- Estos agentes producen un aumento ligero de los valores del factor VII, pero los efectos secundarios metabólicos concomitantes de estos preparados, ---

anulan todo efecto beneficioso sobre un trastorno hemorrágico.

Agentes antifibrinolíticos.

Acido epsilon-aminocaproico (amícar). La búsqueda de un inhibidor sintético de la plasmina, que es la enzima que causa la lisis del coágulo (fibrinolisisina) condujo al descubrimiento del ácido epsilon-aminocaproico (AEAC). Esta substancia inhibe el proceso enzimático que interviene en la activación del plasminógeno. La propiedad característica de este ácido consiste en inhibir la enzima que disuelve los coágulos y se ha aplicado en el tratamiento de la hemofilia, debido a que el afecto de hemofilia tiene dificultad para formar coágulos y una vez que los ha formado los disuelve rápidamente. Es también posible que durante los episodios hemorrágicos se acelere el proceso de disolución de los coágulos. Este fármaco no reemplaza el déficit del factor VIII en el enfermo hemofílico, sino que retarda la lisis del coágulo una vez que éste se ha formado; además este medicamento se ha mostrado muy útil en las hemorragias del tramo urinario y en las hemorragias dentales. Aunque el AEAC es valioso para la profilaxis de la hemorragia espontánea en el hemofílico y ha contribuido a la corrección de la hematuria en un adulto joven, existen comunicaciones sobre obstrucción intrarrenal como complicación probable de esta terapéutica.

El ácido epsilon-aminocaproico se administró (de 12 a 40 gramos por vía oral en forma de jarabe o comprimidos) preoperatoria y postoperatoriamente junto con un taponamiento cuidadoso del alveolo dental y protegiendo la zona de extracción en un grupo de 11 pacientes hemofílicos en los que se realizaron

31 extracciones dentales. Las transfusiones de sangre y globulina de plasma antihemofílico no fueron necesarias. Es preciso insistir en que este fármaco (AEAC) se encuentra básicamente - indicado para las hemorragias debidas a un aumento en la fibrinolisis y su aplicación en la hemofilia tiene como finalidad - inhibir la lisis del coágulo.

El ácido epsilon-aminocaproico como se mencionó anteriormente parece ser especialmente eficaz en el tratamiento de extracciones dentales en hemofílicos, principalmente cuando se - combina con una inyección inicial de factor VIII para controlar las hemorragias operatorias, acompañando esto con una técnica quirúrgica cuidadosa, la administración de este ácido puede disminuir notablemente la necesidad de inyecciones de factor VIII. Con este régimen ha sido posible practicar extracciones dentales a pacientes de consulta externa, con ahorro considerable de costos y de concentrado de factor VIII.

Agentes analgésicos:

Los analgésicos poseen extrema importancia en el tratamiento de la hemofilia. Sin embargo, existen varios problemas asociados con su uso. Primero, no deben administrarse por vía intramuscular a menos que el paciente haya recibido terapéutica sustitutiva adecuada y segundo, procede evitar el uso de -- fármacos que contengan aspirina. No hay duda que la ingestión de aspirina aumenta la tendencia hemorrágica en hemofilia. - Mielke y Britten comprobaron prolongación manifiesta del tiempo de hemorragia en hemofílicos que tomaban un gramo de aspirina. Kaneshiro y colaboradores en un estudio similar en 19 - pacientes con hemofilia grave, advirtieron prolongación evi -

dente en los tiempos de hemorragia por acción de la aspirina - en 8; y en 7 fueron necesarias transfusiones para detener la - pérdida de sangre. El mecanismo parece depender de un efecto - inhibidor sobre la aglomeración de las plaquetas, el cual, com - binado con el defecto intrínseco de los factores de la coagu - lación, dispone a hemorragias graves. Por lo tanto, se reco -- mienda con insistencia la proscripción de la aspirina en hemo - fílicos. Cabe emplear como substitutos acetaminofen o propoxi - feno. Por último, como estos enfermos padecen episodios repe - tidos de hemorragias dolorosas, el uso frecuente de analgési - cos potentes (narcóticos) puede conducir a toxicomanía, si - - bien cabe evitar esta complicación controlando la hemorragia - mediante terapéutica substitutiva temprana y adecuada.

Tratamiento de otros trastornos en pacientes con hemo - filia:

Infecciones: Las infecciones respiratorias plantean tres graves amenazas al hemofílico: 1°, puede ocurrir que en forma - inadvertida se prescriba aspirina para controlar la fiebre con los peligros subsiguientes arriba descritos. 2°, en ocasiones - aparecen epistaxis y hemoptisis secundarias al proceso infla - matorio local que pueden controlarse mediante terapéutica sus - titutiva, finalmente, quizá como consecuencia de la tos, se -- desarrolla a veces una hematoma sublingual y como ésta lesión aumenta de volumen, llega a comprimir la faringe y laringe pro - duciendo disfagia progresiva, ronquera y finalmente obstrucción de las vías aéreas, lo que constituye una urgencia médica que - requiere terapéutica substitutiva energética e inmediata, hospita - lización y observación cuidadosa para evitar su progresión.

Los hemofílicos poseen predisposición especial a las infecciones de las heridas, y tanto las traumáticas como las quirúrgicas se acompañan a menudo de hematomas que brindan un medio adecuado para la proliferación bacteriana. Como ocurre en cualquiera infección de una herida, es esencial la identificación del microorganismo infectante, la determinación de su susceptibilidad a los antibióticos y la prescripción pronta del fármaco apropiado.

Un tipo de infección raro en la población general, pero que debe considerarse siempre en pacientes con hemofilia, es el paludismo transmitido por transfusión, cuya presencia debe sospecharse en todo hemofílico con fiebre inexplicable.

Trastornos del sistema músculo-esquelético:

Los cortes de labios y lengua, así como la epistaxis, constituyen acontecimientos frecuentes y potencialmente graves en niños con hemofilia. Estas lesiones no deben tratarse nunca por cauterización, que aumentaría la destrucción tisular, la infección y la hemorragia, sino por compresión local en primer término, y en última instancia mediante terapéutica sustitutiva. Resultan a menudo útiles las férulas protectoras para evitar recurrencias.

Trastornos del sistema cardiovascular:

Sabemos hoy con certeza que los pacientes hemofílicos - adultos registran la misma frecuencia de enfermedades vasculares ateromatosas que los sujetos no hemofílicos. En efecto, se informó un caso de infarto agudo de miocardio después de trombosis de la arteria coronaria derecha en una paciente de 57 --

años de edad con valor de factor VIII inferior al 1%. Las oclusiones vasculares en estos pacientes asientan en las arterias y se deben a trombos de plaquetas y fibrina. Por lo tanto el anticoagulante apropiado para el tratamiento de un infarto del miocardio en un sujeto con hemofilia sería una substancia antiplaquetaria como el dipiridamol.

Aspectos sociales:

El tratamiento moderno de la hemofilia, incluye la conservación de un ambiente hogareño normal. El hecho de disponer de concentrados de factores de la coagulación preparados localmente y en el comercio, garantiza el control rápido de los episodios hemorrágicos sin temor a las secuelas de tiempos pretéritos.

Hemofilia leve:

La gran variación existente de la gravedad del proceso hemofílico es una de las observaciones más importantes que se han obtenido de la hemofilia mediante la correlación entre manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. Si nos basamos en las observaciones previas aceptaremos que los individuos gravemente afectados no poseen con frecuencia cantidades apreciables de globulina antihemofílica en el plasma, o bien, poseen cantidades inferiores al 3%. El déficit de factor VIII en la mayoría de los enfermos afectados con la forma leve del proceso, oscila entre el 5 y el 20%, y en un pequeño número es menor del 5% del normal. Cuando los mecanismos hemostáticos actúan de modo prolongado, como sucede en los estados postoperatorios, es posible que se presente una hemorragia transitoria en un individuo con un valor de AHG situado entre el 30 y

de hemorragias repetidas origina a menudo claudicación e incapacidad.

A.3) Enfermedad de Christmas, déficit de factor IX.

(Hemofilia B o déficit del componente tromboplastínico del plasma PTC).

El déficit del PTC se designa como enfermedad de Christmas; es un trastorno semejante a la hemofilia y consiste en - un déficit del factor IX, el cual, es necesario junto con - - otros factores para formar la tromboplastina. Esta enfermedad se hereda como un carácter recesivo ligado al sexo, su presencia se limita a los varones y se transmite por un portador del sexo femenino, al igual de lo que sucede en la hemofilia clásica.

También en mujeres se han comunicado casos de hemofilia B por déficit de factor IX. Un caso de hemofilia B en una mu--chacha fué consecuencia de un matrimonio de un varón hemofli--co con una prima hermana que probablemente era portadora. Tam--bién existe comunicación sobre una niña de 11 años con diáte - sis hemorrágica que fué interpretada como portadora sintomáti--ca de la enfermedad de Christmas. El nivel de factor IX era de 5% y al hacérsele el reconocimiento físico presentaba hemartro--sis. Se comprobó la existencia de enfermedad de Christmas en - la familia.

Síntomas clínicos y de laboratorio:

El déficit de factor IX comprende alrededor del 15% de todas las hemofilias y su cuadro clínico es indistinguible del de la hemofilia clásica. Existen aproximadamente cuatro casos de hemofilia clásica por cada caso de déficit del factor IX y -

así mismo ha sido descrita una forma leve del proceso. La proporción de casos leves que no se detectan parece ser mayor en el déficit de factor IX que en la hemofilia A. La hemartrosis es un signo frecuente y el tiempo de coagulación se halla alargado, el consumo de protrombina es anormal debido a una formación deficiente de tromboplastina. La anomalía se diagnostica mediante la prueba de generación de tromboplastina. El déficit de factor IX puede combinarse con un déficit de protrombina y factor VII en los recién nacidos afectos de enfermedad hemorrágica y en pacientes con hepatopatía.

Comparativamente, es necesaria una concentración del 30% del factor IX para proteger a un individuo contra las dificultades que se presentan normalmente, y es necesaria una cantidad del 60% para dominar las hemorragias secundarias a heridas mayores; estas cifras que corresponden con las del 5 al 10% y del 30 al 40% del factor VIII respectivamente, que son necesarias en las mismas condiciones en los afectos de hemofilia clásica. Por otro lado, los déficits adquiridos del factor VIII son poco frecuentes y se hallan generalmente asociados a la presencia de inhibidores circulantes, mientras que déficits adquiridos de factor IX son bastante frecuentes y se presentan junto con hepatopatías, déficit de vitamina K, y en el curso de la terapéutica con dicumarol.

Tratamiento:

En la enfermedad de Christmas se aplican los mismos principios generales del tratamiento que en la hemofilia clásica. Las dosis empleadas en la enfermedad de Christmas son también semejantes a las de la hemofilia clásica. El plasma

fresco congelado se prescribe en un principio a intervalos de 4 a 6 horas y posteriormente cada 6 u 8 horas dependiendo de la gravedad de la hemorragia.

Como regla general puede afirmarse que las hemorragias traumáticas son muchas veces difíciles de controlar, incluso si se utiliza plasma fresco congelado o preparados concentrados de factor IX procedentes de sangre humana que normalmente son eficaces en la terapéutica hemostática. En un momento dado los afectos de enfermedad de Christmas como los afectos de hemofilia clásica pueden volverse refractarios al tratamiento, a causa de la presencia de inhibidores o antagonistas circulantes, que se presentan como resultado de transfusiones repetidas de sangre total o plasma; en estos casos se ha recomendado también el uso de concentrados de factor IX (Konyne y proplex).

Los detalles sobre el tratamiento en relación con las extracciones dentarias, preparación para intervenciones quirúrgicas y hemartrosis, son semejantes a las aplicadas en la hemofilia clásica (Ver cuadro 5).

Profilaxis de las hemofilias A y B.

Las hemorragias frecuentes de los hemofílicos graves -- se presentan en los pacientes que tienen concentraciones menores del 1% de la actividad media normal de los factores VIII y IX, mientras que los hemofílicos con actividad del 4 al 5% rara vez sangran sin provocación. Esto señala el valor de una -- pauta terapéutica importante, a base de infusiones periódicas que mantengan estos valores mínimos. Para estos efectos tiene importancia básica el conocimiento del período de semi-desin --

tegración biológica del factor de la coagulación implicado, a fin de proporcionar un nivel de actividad bajo pero útil al paciente que sufre un déficit específico.

En el caso de la enfermedad de Christmas - deficiencia de factor IX - el período de semi-desintegración biológica de este factor es de 31 horas aproximadamente y las infusiones semanales del mismo casi eliminan las hemorragias graves de los pacientes con este déficit. En el caso de la hemofilia clásica - déficit de factor VIII - el factor VIII infundido desaparece, según su período de semi-desintegración biológica, en 10 horas. Los niveles de factor VIII requeridos para el sostenimiento de un paciente hemofílico, exigen infusiones diarias o en días alternados.

Debido a este hecho, uno de los problemas fundamentales de la profilaxis, radica en el costo, ya que como acabamos de mencionar, en los casos de hemofilia clásica grave se requiere la administración periódica de concentrados del factor.

A.4) - Hemofilia C. Déficit de factor XI. (PTA)

El déficit del antecedente tromboplastínico del plasma, (factor XI) consiste en un defecto del factor XI, el cual es necesario para la formación de tromboplastina. Este déficit se presenta como una anomalía hereditaria. Es una forma de hemofilia no ligada al sexo en contraste con lo que sucede en los casos de hemofilia clásica y en los casos de enfermedad de Christmas.

Síntomas clínicos y datos de laboratorio.

El déficit de factor XI es una anomalía que se transmite como un carácter recesivo incompleto. Existe también una forma

grave del padecimiento conocida como defecto mayor de PTA, -- que resulta de un estado homocigoto en relación a este factor, mientras que el déficit menor de éste es consecuencia de un estado heterocigoto. El factor XI en los afectos con la forma grave presenta valores de un 3 a un 20% de los normales, mientras que los afectos con la forma leve del defecto presentan valores que van de un 33 a un 65%. En los afectos con la forma grave existen hemorragias severas, por el contrario en los enfermos con la forma leve raras veces se presentan hemorragias.

La diátesis hemorrágica suele ser menor que la observada en los afectos de los déficits de factores VIII y IX; las hemorragias espontáneas son poco frecuentes pero pueden presentarse, sin embargo, es más común que las hemorragias se presenten después de traumatismos.

El déficit de factor XI escapa con frecuencia a la detección habitual, pues como ya se mencionó es muy raro que se presenten hemorragias espontáneas que en general son leves. Aunque pueden presentarse hemorragias intensas, al igual que sucede en los afectos de otro tipo de hemofilia, después de trastornos o lesiones y de intervenciones quirúrgicas, como extracciones dentarias y tonsilectomías, si bien la hemartrosis es un signo poco común en esta enfermedad.

El tiempo de coagulación de la sangre total presenta valores normales o ligeramente prolongados, mientras que el consumo de protrombina es anormal excepto en los individuos con la forma más leve. El déficit de factor XI se detecta mediante la prueba de generación de tromboplastina que presenta

anormalidad tanto en el plasma como en el suero, en contraste con el factor VIII que existe en el plasma y el factor IX que se encuentra sólo en el suero.

Tratamiento:

Existen pruebas demostrativas de que el factor XI se destruye rápidamente en la sangre almacenada, al contrario de lo que se creía antes. La sangre o plasma frescos se administran en cantidades semejantes a las administradas en los déficits de factores VIII y IX. Esta terapéutica se aplica tanto en las hemorragias agudas como en la preparación para intervenciones quirúrgicas.

Ahora bien, pese a que en cada una de estas enfermedades están afectados distintos componentes sanguíneos, sus manifestaciones clínicas, incluyendo las bucales, son prácticamente indiferenciables; por lo tanto haré un breve resumen de las manifestaciones bucales más frecuentes en estos pacientes.

En la hemofilia la hemorragia de diversas zonas de la cavidad bucal es un rasgo frecuente, la hemorragia gingival puede incluso ser masiva y prolongada. Los procesos fisiológicos de brote de los dientes permanentes y la caída de los dientes deciduos se producen con frecuencia acompañados de hemorragia prolongada. El problema de las extracciones dentarias es difícil en los hemofílicos sin la premedicación adecuada (ver cuadro 5) hasta el menor procedimiento quirúrgico puede producir la muerte por desangrado en los casos graves.

Las perspectivas de sobrevivir de los pacientes afectados de algún tipo de hemofilia han mejorado en un alto porcentaje con el uso de las distintas técnicas terapéuticas usadas actual

PAUTA PARA EL TRATAMIENTO SUPLEMENTARIO.

(Cuadro # 5)

- 1.- HEMATOMA: Déficit del factor VIII
Plasma fresco congelado (PFC), 10 cm³/ Kg
Crióprecipitado (Crío). 2 bolsas/10 Kg.
Concentrado del factor VIII. 20 u/Kg.
Déficit del factor IX
Plasma deficiente en factor VIII, 10 cm³/Kg.
Concentrado del factor IX (Konyne) 10 u/Kg.
- 2.- HEMARTROSIS:
Déficit del factor VIII
Plasma fresco congelado (PFC), 20 cm³/Kg. seguido
inmediatamente de 5 cm³ por kg en 4 o 6 horas.
Crióprecipitado (Crío) 3 o 4 bolsas/10 Kg.
Concentrado de factor VIII 25 o 30 u/kg; repítase
si es necesario, o bien
Factor VIII, 40 u/Kg. una sola vez inmediatamente
Prednisolona, 2 mg/kg/día, durante 3 días
(sin exceder 40 mg/día).
(Puede utilizarse como complemento de la tera-
péutica de sustitución).
Déficit del factor IX.
Plasma deficiente en factor VIII 20 cm³/kg
Concentrado del factor IX (Konyne) 30 u/kg.
Si la inflamación articular se muestra excesiva, o
la piel se torna brillante, debería consultarse un
ortopédico y proceder a la aspiración inmediatmen-
te antes o en el momento de administrar el fármaco
de sustitución. Si el problema ortopédico persiste
durante más de 1 semana, el enfermo será sometido
a cura de rehabilitación ortopédica.

(Cuadro # 5)

3. HEMATURIA: La prednisona, 2 mg/kg por día durante 2 días con reposo en cama, ha demostrado su utilidad como tratamiento preliminar; si no hay mejoría, recúrrase a la terapéutica de sustitución.

Déficit del factor VIII

PFC, 20 cm³/kg, seguidos de 5 cm³/kg cada 4 o 6 horas, durante 5 días.

Crío, 4 bolsas/10 kg, durante 5 días.

Déficit del factor IX

Plasma deficiente en factor VIII, 20 cm³/kg, seguidos de 10 cm³/kg cada 8 horas durante 5 días.

Concentrado del factor IX (Konyne) 40 u/kg/día, durante 5 días.

4. HEMORRAGIA DE Déficit del factor VIII.

LAS MUCOSAS Y

EXTRACCIONES

DENTARIAS:

Las extracciones dentarias deberían realizarse con el paciente hospitalizado, en un dispensario bien equipado y con vigilancia de laboratorio; la hemorragia de las mucosas puede dominarse con visitas diarias en el ambulatorio para efectuar transfusiones.

PFC, 20 cm³/kg seguidos de 5 cm³/kg cada 4 o 6 horas, durante 5 días.

Crío, 5 bolsas/10 kg/día, en 5 días (puede administrarse en dosis fractas dos veces al día, si se prefiere).

Concentrado del factor VIII 40 u/kg durante 5 días.

Déficit del factor IX

Plasma deficiente en factor VIII, 20 cm³/kg, seguidos de 10 cm³/kg cada 8 horas durante 5 días.

Concentrado del factor IX (Konyne) 40 u/kg/día, durante 5 días.

Acido epsilon-aminocaproico, 70 mg/kg inmediatamente antes de la intervención, seguidos de 40 mg/kg cada 4 horas, condyuvante en las extracciones dentarias (déficit de los factores VIII y IX)

(cuadro # 5)

5.- REGIONES FE- Déficit del factor VIII.

LIGROSAS. PPC, 20 cm³/kg. seguidos inmediatamente de 5 cm³
(RETROPARIN- por kg. cada 4 o 6 horas, durante 48 horas.
GEA, SNC, SUE Crío, 5 bolsas/10 kg.
LO BOCA) Concentrado del factor VIII, 40 u./kg enseguida.

Déficit del factor IX.

Plasma deficiente en factor VIII, 20 cm³/kg, se -
guidos inmediatamente de 10 cm³ por kg cada 8 ho-
ras, durante 48 horas.

Concentrado del factor IX (Konyne), 40 u/kg/día.
Deberá administrarse una dosis inicial a los pa-
cientes y trasladarlos a una institución impor-
tante, donde la duración del tratamiento depen-
derá de la gravedad y peligro representado por -
la hemorragia. .

6. CIRUGIA.

Antes de la
intervención

Debería realizarse en instituciones importantes.

Déficit de los factores VIII y IX.

Concentrados para alcanzar una corrección del 100%,
administrados 30 minutos antes de operar.

Se mantendrá una corrección del 50% durante 4 días
y del 30% hasta que se hayan retirado los puntos
de sutura.

Todos los pacientes deberán someterse previamente
a pruebas selectivas para detectar la presencia
de inhibidores; para ello es útil el método de -
Bings y Bidwell. Se administrará al paciente una
dosis de prueba del fármaco que se pretende em-
plear para terapéutica sustitutiva, a fin de de-
terminar el efecto máximo y el plazo de semi-des
integración en el paciente en cuestión y en aquél
momento.

mente. Con estos tratamientos los hemofílicos pueden llegar a la vida adulta y procrear hijos, lo cual quizá explique el ligero aumento de frecuencia de este trastorno en años recientes.

A.5) - Enfermedad de Von Willebrand.

En 1824 Von Willebrand informó de una enfermedad hemorrágica distinta de todas las anomalías de la hemostasia hasta en tonces conocidas; observó este proceso en varios niños de las Is las Aland, cerca de las costas de Finlandia, en donde esta enfermedad se presenta con gran frecuencia. Sabemos hoy que la enfermedad de Von Willebrand es transmitida como un rasgo dominante autosómico y que es uno de los trastornos hemorrágicos más frecuentes entre los hereditarios.

La enfermedad de Von Willebrand consiste en la presencia de una distésis hemorrágica hereditaria que se caracteriza por un déficit moderado o grave de factor VIII, que se combina con un trastorno capilar, lo que ocasiona un tiempo de sangrado prolongado. Además, se ha observado en los últimos años que las plaquetas en este padecimiento no presentan adhesividad "in vivo" y que el tiempo de sangrado prolongado se encuentra relacionado con una falla de las plaquetas para adherirse a la pared vascular, de lo que resulta un retraso en la formación del tapón plaquetario.

Se han descrito anomalías vasculares en un número considerable de pacientes con este trastorno, estas anomalías consisten en la presencia de capilares tortuosos y distorsionados de los lechos unguiales y de otras zonas del cuerpo, los cuales no se contraen después de ser puncionados.

Los síntomas más frecuentes de los afectos de esta enfer-

medad, independientemente del déficit asociado del factor VIII, consisten en la presencia de epistaxis espontáneas y graves, si bien pueden también presentarse hemorragias intracraneales graves. Los síntomas comunes a ambos tipos de alteraciones, es decir, a la alteración vascular y al déficit del factor VIII, son las hemorragias de las encías, lengua y las que se presentan -- después de extracciones dentales o después de la caída de los -- dientes deciduos; la existencia de grandes hematomas ocasionados por pequeños traumas, es un hecho que se presenta también -- con frecuencia. La púrpura con pérdida de sangre en piel y mucosas es muy frecuente en estos enfermos; se observa también a menudo hemorragia en algunas enfermas, y, en ciertos casos, la menorragia en la menarquía puede ser la primera molestia. Pueden ocurrir hemorragias espontáneas del tubo gastrointestinal, -- hecho que es más frecuente en varones, sin embargo, procede subrayar que la hemorragia intestinal nunca debe atribuirse a la -- enfermedad de Von Willebrand ni a ninguna otra enfermedad hemorrágica sin previa y cuidadosa investigación del aparato digestivo.

Se han descrito también hematuria, quistes hemofílicos y hemartrosis en la enfermedad de Von Willebrand grave, en donde los valores del factor VIII pueden llegar incluso al 1% del valor normal.

En esta enfermedad, aunque la retracción del coágulo es normal al igual que otras pruebas de la coagulación, tales como el tiempo de coagulación y el recuento plaquetario, existe un -- tiempo de hemorragia prolongada, un aumento de la fragilidad -- capilar, un consumo anormal de protrombina, un test de generación

de protrombina anormal, un nivel bajo de factor VIII, y disminución de la adhesividad plaquetaria "in vivo". Puede agregarse a lo anteriormente descrito el hecho de que este padecimiento - puede presentarse con igual frecuencia en personas de ambos sexos.

Vemos pues que algunos de los síntomas frecuentes de este padecimiento, como son equimosis faciales, epistaxis y menorragia, pueden observarse en mujeres sin anomalías de la hemostasis, lo que subraya la importancia de que el clínico sospeche la enfermedad en pacientes con problemas hemorrágicos leves.

Diagnóstico y Tratamiento:

El problema diagnóstico diferencial más difícil lo plantea el paciente con hemofilia clásica. El hemofílico tiene un tiempo de sangrado normal, pero es sin embargo para fines diagnósticos, más importante su respuesta a la transfusión de 250 a 300 ml. de plasma. En efecto, se observa un aumento de factor VIII en el plasma hasta del 10% en el término de una hora, la mitad de dicho incremento desaparece al cabo de dos horas y - - virtualmente todo en 24 horas.

Por el contrario, en el paciente con la enfermedad de -- Von Willebrand, y un valor de factor VIII de 20% del normal, podría observarse la siguiente reacción: Inmediatamente después - de la inyección de 250 ml. de plasma, aumento del nivel del factor VIII en un 30%, a las 4 horas del 50%, 12 horas después, aumento del 80%, 24 horas más tarde 50% y al cabo de dos días, del 25%.

De la media docena de criterios diagnósticos que se afirma caracterizan esta enfermedad, el más fácil de practicar y -

uno de los que poseen mayor valor diagnóstico es el tiempo de hemorragia. Abilgaard y colaboradores concluyen que el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand puede en general confirmarse por determinación de:

1) Tiempo de hemorragia, 2) Nivel del factor VIII, y 3) Baja adhesividad plaquetaria "in vivo". A estos tres factores característicos se les ha dado el nombre de triada clásica de Von Willebrand.

La tendencia de los valores de factor VIII del paciente a una sobre respuesta a transfusiones de plasma, hace que el tratamiento resulte más satisfactorio que en sujetos equivalentes con hemofilia clásica. A pesar de esto no se sabe aún si la anomalía hemostática fundamental en la enfermedad de Von Willebrand es la falta de factor VIII, la prolongación del tiempo de hemorragia o la disminución de la adhesividad plaquetaria. Sin embargo, en la práctica se han obtenido buenos resultados en la prevención de hemorragias graves menstruales, por extracciones dentarias o por intervenciones quirúrgicas mediante la administración de 500 o 600 ml. de plasma al comienzo del flujo menstrual, o bien varias horas antes de la intervención. La transfusión debe repetirse diariamente durante el período postoperatorio.

Vemos pues que la enfermedad de Von Willebrand constituye todavía un problema diagnóstico y etiológico, ya que no se sabe aún si los trastornos hemostáticos múltiples dependen de distintos factores o son resultados de una sola anomalía subyacente. Los modelos animales con los que ya se cuenta actualmente brindarán un enfoque interesante a este problema.

III.B) - TRASTORNOS DEBIDOS A UN DEFICIT DE FACTORES NECESARIOS PARA LA CONVERSION DE PROTROMBINA EN TROMBINA (Fase II de la coagulación).

B.1) - Consideraciones generales:

Los trastornos de la segunda fase de la coagulación se deben a un déficit en el proceso formador de trombina. Tanto la tromboplastina intrínseca (plasmática) como la extrínseca (hística) activan el paso de protrombina a trombina en presencia de calcio iónico, de tal manera que ambos mecanismos desempeñan un importante papel en la hemostasia. Se ha demostrado que la formación de tromboplastina extrínseca depende de la interacción del extracto hístico y de los factores V, VII y X, el déficit de estos factores, así como el defecto de protrombina, se demuestra mediante las pruebas de laboratorio relacionadas con la segunda fase de la coagulación. El complejo protrombínico consta por tanto de: protrombina, factor V, factor VII y factor X.

Cada uno de los déficits de estos factores se incluyen en este apartado de la fase II de la coagulación, si bien, los factores V y X se hallan también implicados en la primera fase de la coagulación en el proceso formador de tromboplastina plasmática.

Los defectos de los factores del complejo protrombínico pueden ser congénitos o adquiridos. Los distintos miembros que integran este complejo se sintetizan en el hígado, de tal manera que a veces el déficit de uno o varios de ellos se presenta en los enfermos de hepatopatía. Con frecuencia existen déficits combinados de los cuatro componentes, en pacientes con enfermedades del parénquima hepático, tales como hepatitis infecciosa

y cirrosis.

B.2) - Factores de la coagulación dependientes de la Vitamina K:

Las primeras observaciones sobre el papel de la Vitamina K en la economía de animales y seres humanos, fueron hechos por Dam en 1929, quien demostró que pollos alimentados con dieta pobre en grasas presentaban hemorragias y trastornos de la coagulación sanguínea. En 1935 se tornó palpable que había un nutriente liposoluble del cual pareció depender la prevención de hemorragias en animales con dieta normal y que recibió el nombre de "K" por Dam. En la actualidad está comprobado que la vitamina K tiene un papel importante en la biosíntesis de 4 de los distintos factores de la coagulación elaborados en el hígado: Factor II (protrombina) factor VII (factor estable) factor IX (factor - Christmas) y factor X (factor Stuart-Prower).

No se conoce cabalmente la acción exacta de la vitamina K en la síntesis de los factores de la coagulación sanguínea. Se ha considerado la posibilidad de que la vitamina K participe en la fosforilación oxidativa, sin embargo la concentración de ATP en el hígado de ratas con deficiencia de vitamina K permanece -- normal. En la actualidad todos los datos apuntan hacia un efecto de transformación por parte de la vitamina K de una proteína precursora en un producto final.

Así pues los datos actuales sugieren que la vitamina K -- actúa a nivel postribosómico y quizá transforme una proteína precursora en producto final al modificar la configuración del precursor o bien por unión de otros componentes esenciales de la índole de carbohidratos al mismo.

B.3) - Déficit de vitamina K.

La vitamina K es un principio alimenticio necesario para que el tiempo de coagulación sea normal (lámina 7); sin embargo la deficiencia primaria por ingreso alimentario inadecuado es muy rara, ya que esta vitamina puede sintetizarse a partir de la flora intestinal normal. Hasta el momento ha sido difícil establecer datos acerca del ingreso promedio de vitamina K en el hombre; en consecuencia, ha sido también difícil establecer la cantidad diaria aconsejable de esta vitamina. Frick y colaboradores comprobaron en 1967 que alrededor del 0.03 mg. de vitamina K por Kg. de peso corporal administrados por vía intravenosa se necesitaban para lograr coagulación normal en seres humanos adultos con depleción de vitamina K.

En la práctica clínica la deficiencia de vitamina K puede depender de:

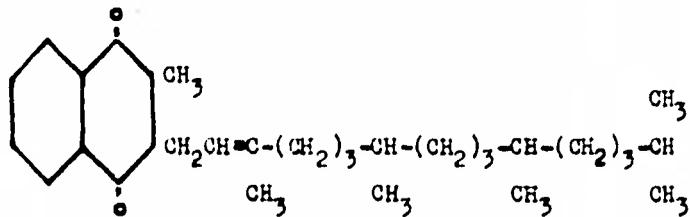
- 1.- Ingesta insuficiente.
- 2.- Mala absorción intestinal.
- 3.- Falta de síntesis bacteriana.
- 4.- Reservas inadecuadas en el recién nacido por escasez de vitamina K almacenada en la madre, y
- 5.- Administración de antagonistas de la vitamina K.

Así pues, la hipovitaminosis K casi invariablemente corresponde a una deficiencia condicionada resultante de enfermedades concomitantes, sobre todo obstructivas de vías biliares acompañadas de flujo insuficiente de bilis hacia el intestino con absorción inadecuada de vitamina K que es liposoluble. Cualquier otro trastorno intestinal que guarde relación con absorción defectuosa de grasas como los que se dan a propósito de las vitaminas A y D puede disminuir la absorción de la vitamina K. Los trastornos intestinales que producen hipermotilidad, - -

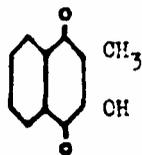
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA

VITAMINA K

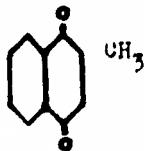
(Lámina 7)



VITAMINA K₁



PHIOLCOL



2-metil-1,4-naftoquinona

vómitos o absorción defectuosa como la colitis ulcerosa grave, por ejemplo, originan carencia vitamínica K. Si la flora bacteriana normal del colon se destruye por el uso de antibacterianos o por colectomía, puede ocurrir lo que se denomina un estado carencial.

El defecto de vitamina K independientemente de la causa que lo provoque causa una depresión simultánea de los factores II (protrombina), VII (factor estable), IX (factor Christmas) y X (Stuart Prower), que se corrige con la administración de vitamina K.

La hipoprotrombinemia combinada con el déficit de los factores VII, IX y X se presenta en varios estados patológicos como los ya mencionados, en los cuales la vitamina K se halla reducida. Así mismo se ha señalado que las manifestaciones hemorrágicas son muy poco frecuentes en los déficits de vitamina K, mientras que son mucho más comunes las tendencias hemorrágicas en el curso de intervenciones quirúrgicas a menos que el déficit sea corregido previamente.

Las lesiones en el defecto de vitamina K son más bien del tipo purpúrico (superficial) y no de tipo hemofiloide (profundas e intramusculares). Las hemorragias petequiales no son tan intensas como las que se presentan en los casos de púrpuras trombocitopénicas, la hemartrosis se presenta sólo como consecuencia de lesiones quirúrgicas. Por otra parte, los anticoagulantes del tipo de la cumarina inhiben la síntesis de los cuatro factores (II, VII, IX y X) de la coagulación, denominados complejo protrombínico, si bien, la acción de estos fármacos queda anulada con la administración de vitamina K; sin embargo,

una disminución acentuada de protrombina se presenta por lo general en aquellos casos en los que se administran grandes dosis de dicumarol.

Por lo que se refiere a las manifestaciones bucales, la hemorragia gingival es la más frecuente, pero sólo se presenta en pacientes en los cuales los valores sanguíneos de protrombina son inferiores al 35% del normal y éste es un hecho poco frecuente.

El tiempo de protrombina es la prueba más útil para detectar el déficit de vitamina K, quedando éste totalmente excluido si el resultado de la prueba señala un valor normal, mientras que un valor prolongado, indica la posible existencia de un defecto de esta vitamina. En consecuencia, se inyecta vitamina K a todos los enfermos hepáticos y a todos aquellos que padecen obstrucción de los conductos biliares de 4 a 8 horas antes de someterlos a cualquiera intervención quirúrgica; si la actividad de las células del parénquima hepático es por lo menos del 40% se producirán protrombina y demás factores dependientes de la vitamina K en cantidades suficientes para evitar la hemorragia excesiva durante la intervención.

Los preparados de vitamina K pueden clasificarse en dos grupos: compuestos liposolubles y el grupo de preparados sintéticos, la mayoría de los cuales son hidrosolubles. Uno de los preparados naturales de vitamina K muy eficaz es la vitamina K-1, fitonadiona (Konakion y Mephiton) que pueden administrarse por vía intravenosa, o por vía oral, en forma de comprimidos. Dos preparados sintéticos hidrosolubles de vitamina K de uso común son el disulfato sódico de menadiol (Hyquinone) y el difos-

fato sódico de menadiol (Synkavit). Estos preparados pueden administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o bien por vía intravenosa.

Debe evitarse la prescripción de elevadas dosis de vitamina K debido a su acción hemolítica y a la tendencia a originar hiperbilirrubinemia especialmente en los recién nacidos prematuros. "The Council of Drugs of the American Medical Association", aconseja la administración de menadiona en dosis equivalentes a un mg. de vitamina K sintética como medida suficiente para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

La vitamina K-1 natural actúa con mayor rapidez que los preparados sintéticos y aumenta los valores plasmáticos de protrombina a niveles terapéuticos en un lapso de 2 a 4 horas, por lo tanto la fitonadiona es útil en aquellos casos en que existe la amenaza de una verdadera hemorragia.

Los déficits congénitos representan trastornos de la coagulación que resultan de defectos aislados de uno de los factores del complejo protrombínico. Las manifestaciones hemorrágicas son similares a las que se presentan en los pacientes con déficits múltiples. La administración de vitamina K en los déficits congénitos no ofrecen ningún resultado satisfactorio.

B.4) - Hipoprotrombinemia congénita. (Deficiencia de factor II).

Este padecimiento es quizá el trastorno hereditario más raro de la coagulación, no obstante, se han descrito casos verdaderos de un trastorno en la síntesis de esta proteína. Sus síntomas más frecuentes incluyen epistaxis, menorragia, y hemo-

rragias puerperales. En estos enfermos se produce sistemática - mente pérdida de sangre después de desgarros, circuncisión, cirugía cutánea, extracciones dentales y amigdalectomía. La diátesis hemorrágica de estos pacientes puede depender de un déficit en la producción de protrombina o bien, de una estructura anormal de la misma, trastorno que ha recibido el nombre de disprotrombinemia.

Por lo que se refiere a la semi-desintegración biológica de la protrombina, es de dos a tres y medio días, lo que resulta un período bastante largo para un factor de la coagulación, este hecho permite que la protrombina se conserve satisfactoriamente en las condiciones que privan en la mayoría de los bancos de sangre, lo cual significa que el plasma conservado por menos de 21 días posee prácticamente valores inalterables de protrombina. Sin embargo, en procedimientos quirúrgicos se recomienda la administración de concentrados del factor (Konyne) de los laboratorios Cutter que tiene factores II, VII, IX y X.

Como se mencionara al principio, el déficit congénito de protrombina es muy poco frecuente, es por esto importante descartar un déficit de factor V o bien del factor VII antes de diagnosticar una verdadera hipoprotrombinemia, ya que la mayoría de los enfermos con hipoprotrombinemia poseen déficits asociados. (Cuadro 6).

B.5 - Déficit congénito de factor V. (Parahemofilia, enfermedad de Owren, déficit de factor lábil).

Generalidades.

Fue Owren quien descubrió originalmente este padecimiento en 1947 luego de estudiar a un paciente con un trastorno - -

RESULTADOS DE DIVERSOS EXPERIMENTOS EN DEFICIENCIA CONGENITA

DE LOS FACTORES I, II, V, VII y X

(Cuadro # 6)

	<u>Tiempo de protrombina (TP)</u>	<u>Tiempo parcial de tromboplastina (PT)</u>	<u>Tiempo de Stypven</u>	<u>TP luego de adición de suero normal</u>	<u>plasma desprotrombinizado</u>
Factor VII, factor estable, proconvertina, acelerador - de la conversión de protrombina sérica.	Largo	Normal	Normal	Normal	Largo
Factor X Stuart-Prower	Largo	Largo	Largo	Normal	Largo
Factor lábil, pro-acelerina (factor V*)	Largo	Largo	Largo	Largo	Normal
Protrombina (Factor II)	Largo	Largo	Largo	Largo	Largo
Fibrinógeno (factor I*)	Largo	Largo	Largo	Largo	Normal

* El fibrinógeno puede diferenciarse del factor V recurriendo al tiempo de trombina.

hemorrágico hasta entonces desconocido, y acuñó para designarlo el término de parahemofilia. En esta época se consideraban necesarios tan solo 4 factores de la coagulación: fibrinógeno, calcio, protrombina y trombocinasa. Owren dió al factor descubierto por él el nombre de factor V. Por su parte Quick había descrito un factor de la coagulación que afectaba el tiempo de protrombina y era lábil cuando se almacenaba. Pronto se estableció que el factor lábil y el factor V era uno y el mismo, dando así por terminada la teoría clásica de la coagulación, para iniciar una era de mejor comprensión del número de factores plasmáticos necesarios para la hemostasia normal. La observación de tan solo 58 casos de parahemofilia en 23 años permite postular que se trata de un padecimiento raro. Sin embargo, es muy probable que muchos pacientes no se hayan estudiado dada la levedad del cuadro clínico. De la experiencia con dos casos clínicos en familias no relacionadas se dedujo que si se practicaran las sencillas pruebas selectivas de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina en todos los individuos con historia sospechosa se diagnosticarían muchos más casos. La deficiencia del factor V que afecta a todos los grupos étnicos se ha descrito en los 5 Continentes.

Consideraciones de laboratorio:

En el sistema moderno de la coagulación, se considera al factor V como una enzima que facilita la activación de la protrombina por el factor X activado. Así, en casos de deficiencia de factor V se observa prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina. Si bien es cierto que se registran hallazgos similares en las deficiencias

de factores X, II y fibrinógeno, pueden separarse estas anomalías unas a otras mediante pruebas de laboratorio con substratos artificialmente deficientes obtenidos en el laboratorio.

En el caso de la valoración directa del factor V se trata de un método sencillo que cualquier laboratorio con posibilidades de practicar una determinación del tiempo de protrombina puede llevar a cabo. Se mezcla plasma envejecido con diluciones en serie de un plasma normal de referencia y se determina el tiempo de coagulación de tromboplastina y calcio iónico. El plasma envejecido posee cantidades suficientes de todos los factores que afectan el tiempo de protrombina excepto del factor V, de manera que el único constituyente a determinar en la mezcla es la dilución del factor V. Así, establecida la gráfica de referencia se mezclan diluciones seriadas del plasma del paciente con el mismo plasma envejecido y se registra el tiempo de coagulación y se determina el porcentaje del factor V por comparación de ambas gráficas.

Aspectos clínicos:

Entre los 58 pacientes anteriormente citados, la proporción por sexos fue prácticamente igual: 30 hombres y 28 mujeres. Se advirtieron por primera vez manifestaciones hemorrágicas durante la infancia en la mitad de los pacientes. (Cuadro 7). Sin embargo, debido a la benignidad de algunos síntomas, no se estableció el diagnóstico hasta mucho después. Seis de los enfermos asintomáticos se diagnosticaron durante estudios familiares.

En la deficiencia de factor V es muy rara la hemorragia neonatal, sin embargo en la serie de 58 pacientes hubo 2 casos.

Las equimosis aunque frecuentes no crean problemas graves

EDAD DE COMIENZO DE LOS SINTOMAS HEMORRAGICOS Y
DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE FACTOR V.

(Cuadro #7).

<u>Edad</u>	<u>Primeros Síntomas Hemorrágicos+</u>	<u>Diagnóstico</u>
Neonatal	3	2
Lactancia (1 a 12 meses)	11	2
Infancia (1 a 10 años)	28	19
Adolescencia (11 a 19 años)	2	12*
Edad adulta (más de 20 años)	2	20*
Sin información	6	3
Hermanos asintomáticos	6	-

* Hermanos asintomáticos incluidos

+ Incluye hemorragia asociada con intervenciones quirúrgicas.

siempre que no se proceda a la incisión de las hematomas. Son raros los hematomas intramusculares profundos; aunque se observó hemorragia prolongada a partir de heridas superficiales fué controlada por la institución de medidas locales. Se ha señalado la ausencia de hemorragia en lesiones que requieren sutura.

La epistaxis, problema casi inevitable, puede controlarse fácilmente mediante taponamiento nasal o transfusión de sangre completa o plasma, cabe señalar como dato de interés que la frecuencia y magnitud de esta hemorragia mejora a menudo -- con la edad.

Destacó como síntoma inicial la hemorragia consecutiva al desgarro del frenillo, labios, encía o lengua y la causada por la erupción o caída de los dientes deciduos. Se logró hemostasia adecuada mediante transfusiones de sangre o plasma que propiciaron la curación. En muchos casos tan solo fué necesaria una transfusión. Procede señalar que sobrevino hemorragia alarmante después de intervenciones tan comunes como la extracción dental, amigdalectomía y adenoidectomía; en la mayoría de los casos se ignoraba todo antecedente al respecto hasta que sobrevino la hemorragia quirúrgica. (cuadro 8).

Herencia:

La deficiencia del factor V suele considerarse como una enfermedad familiar que afecta a ambos sexos y que se transmite como un gen dominante en forma incompleta. Se demostró consanguinidad (primos hermanos) en cuatro casos y en matrimonios entre parientes más lejanos en otras dos familias. Catorce informes (16 familias) establecen específicamente ausencia de consan

SINTOMAS HEMORRAGICOS EN 58 PACIENTES

CON DEFICIENCIA DE FACTOR V.

(Cuadro # 8.)

Sin información	6
Datos poco precisos	4
Hermanos asintomáticos	6
Hemorragia tan solo durante intervención quirúrgica o parto	5
Frecuencia de síntomas hemorrágicos registrada en 37 pacientes	
Equimosis	27
Epistaxis	23
Hemorragia bucal	19
Hemorragia después de lesiones mínimas	19
Hemorragia (N = 15)	12
Hematuria	8
Gastrointestinal	7
Hematoma de músculo	4
Hematoma con inyección	2
Umbilical	2
Hemartrosis	
sin trauma	3
con trauma	3
Sistema nervioso central (ceguera espontánea)	2
Sistema nervioso central (traumática)	1
Después de extracción dental	20
Amigdalectomía y adenoidectomía	8

guinidad. El informe de Iversen y Bastrup-Madsen, en el que los padres eran primos hermanos, demostró deficiencia de factores V y VIII en un hijo varón y de factor V en una hija; los otros -- dos hermanos, mujer y varón, eran normales. Se ha informado de buen número de casos de deficiencia de factor VII asociado a un número de casos de deficiencia del factor V. La frecuencia de esta asociación abogaría en contra de la sola intervención del azar; así, es posible que existan modalidades múltiples de herencia relacionadas con el déficit de factor V.

Cirugía:

Las intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo sin inyección de plasma o sangre completa fresca, casi invariablemente se complican con hemorragias copiosas, ahora bien, la hemorragia se controló con mayor facilidad que en los casos de hemofilia. En muchas de las intervenciones quirúrgicas practicadas antes de -- formular el diagnóstico fueron suficientes transfusiones después de la operación, si bien no se registró mortalidad postoperatoria por hemorragia. (Cuadro 9).

Aunque sabemos que la transfusión de plasma fresco o congelado, o de sangre completa es eficaz, resulta difícil establecer la dosis exacta necesaria para que la hemostasia se lleve a cabo. Se han empleado diferentes técnicas de valoración y los -- tiempos de protrombina obtenidos con gran variedad de tromboplastinas no son directamente comprobables, cabe señalar también que los efectos hemorrágicos de la aspirina se han conocido desde hace poco, y este fármaco puede aumentar en forma manifiesta la -- hemorragia postoperatoria en los casos de extracciones dentales, amigdalectomía y adenoidectomía.

CIRUGIA EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE FACTOR V

(Cuadro # 9)

<u>Tipo de intervención</u>	<u>Referencia.</u>
Operaciones abdominales	
Cálculos renales	5, 42
Esplenectomía	40
Hernia inguinal	36
Apendectomía	29, 35
Hemorroidectomía	29
Colecistectomía	29
Ginecológicas	4, 21, 28
Orauidectomía	18
Parto	9, 10, 11, 12, 32, 35, 42
Extremidades	
Amputación de dedo	12, 36
Biosis de rodilla	39
Fractura	36
Diversos	
Circuncisión	20, 31
Craniectomía	20
Rinoplastia	9
Amigdalectomía y adenoidectomía	9, 10, 13, 14, 18, 26, 28, 38
Extracción dental	5, 7, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 21 22, 23, 28, 30, 31, 32, 33, 34 35, 36, 38, 39, 42.

Para finalizar, cabe señalar que el defecto del factor V puede presentarse en individuos con una gran variedad de estados clínicos y se encuentra asociado con hepatopatía, leucemia, enfermedades malignas y anemia perniciosa, así como también se ha descrito déficit de factor V en enfermos con fiebre escarlantina hemorrágica (púrpura fulminante).

B.6 - Déficit congénito de factor VII.

El factor VII ocupa una situación única en el concepto moderno de la coagulación sanguínea, ya que forma parte del sistema extrínseco y es activado directamente por el factor tisular.

En la deficiencia de este factor es anormal el tiempo de protrombina, el tiempo de Quick se encuentra alargado y recobra los valores normales mediante la adición de suero (fresco o almacenado). El tiempo de coagulación es normal en presencia de pequeñas cantidades de factor VII; pero se encuentra prolongado ante la ausencia completa de este factor. Las manifestaciones hemorrágicas incluyen: equimosis, petequias, epistaxis intensas, menorragias, hematuria, hemartrosis melena y con frecuencia hemorragias después de extracciones dentarias, son fenómenos frecuentes en este tipo de enfermos. Los afectos de este déficit presentan también una marcada tendencia hacia la tromboembolia.

Cabe citar como otro rasgo típico que el factor VII es muy estable y existe en el plasma y en el suero o sangre almacenada, mientras que "in vivo" su semi-desintegración es la más corta entre los factores de la coagulación.

El déficit de factor VII se considera como una enfermedad familiar y es transmitido por un gen autosómico intermedio que provoca un déficit grave en los individuos homocigotos y un --

déficit parcial en los heterocigotos.

El tratamiento consiste en la transfusión de plasma o sangre almacenada. Las transfusiones múltiples pueden ser necesarias y en ocasiones debe establecerse una pauta terapéutica similar a la aplicada en la hemofilia clásica, es decir, infusiones calculadas de plasma sanguíneo, administrando lo suficiente para alcanzar valores del 20% del normal, ya que los fenómenos hemorrágicos se presentan en pacientes con valores de factor VII inferiores al 10%.

La aplicación de vitamina K en estos casos es ineficaz, ya que no corrige un déficit congénito en el cual existe incapacidad orgánica, en este caso del hígado, para sintetizar el factor VII.

Un déficit adquirido de factor VII puede presentarse en enfermos con una gran variedad de estados patológicos en los cuales exista un déficit de protrombina como el causado por los derivados de la cumarina.

La incidencia del déficit de Factor VII es más bien rara, sin embargo, se han descrito algunos casos y los pacientes afectados por lo general presentan una historia de diátesis hemorrágica desde los primeros períodos de vida.

B.7 - Deficiencia de factor X.

Es posible hallar un déficit de factor X en pacientes con hepatopatía, en recién nacidos con enfermedad hemorrágica y en pacientes bajo tratamiento con cumarina; en cambio el déficit congénito éste es muy poco frecuente y se transmite como un carácter autosómico recesivo en forma incompleta. En términos generales, sería más apropiado hablar de una diátesis hemorrágica

que implica al factor X ya que a partir de 1956, año en que -- éste factor fué descubierto, e incluyendo los primeros casos - (que han sido estudiados nuevamente) existen tan solo de 20 a 24 pacientes estudiados en forma adecuada.

Se ha comprobado mediante el uso de técnicas inmunoló - gicas y de la coagulación, la ausencia virtual del factor X. - El hallazgo de deficiencias múltiples cualitativas y cuantita - tivas abre un largo camino hacia la explicación de las diversas modalidades clínicas. No se ha establecido todavía si el pacien - te con deficiencia de factor X posee un factor anormal, déficit en la cantidad de dicho factor o ambos.

Los síntomas hemorrágicos son similares a los registra - dos en los pacientes con deficiencia de factores II, V y VII y sólo existen hemorragias francas cuando los valores descienden por abajo del 5% del valor normal.

El tratamiento con sangre fresca o plasma es aconsejable. Han resultado útiles los concentrados de factores II, VII, X y IX (Konyne) en el tratamiento de las hemorragias pospartum y se recomienda para terapéutica de problemas quirúrgicos en estos - pacientes.

B.8 - Déficit de factor XII.

El déficit de factor Hageman es consecuencia del estado homocigoto de un caracter recesivo autosómico. Este factor participa en las primeras fases de la coagulación. Se presenta en forma inactiva en la sangre normal, es activado al contacto con una superficie extraña y por su parte activa al factor XI con - lo que se inicia la formación de tromboplastina.

El déficit hemático de este factor origina un tiempo de

coagulación prolongado, reduce el consumo de protrombina y causa un déficit en la formación de tromboplastina. Los individuos con este defecto, a pesar de que presentan una anomalía de la coagulación "in vitro" no muestran una diátesis hemorrágica aunque en algunos casos hubo hemorragia o bien sangrados leves - - tras intervenciones operatorias, partos o lesiones traumáticas.

El 24 de marzo de 1968 falleció repentinamente John Hageman, el paciente índice del rasgo, doce días después de haber sufrido fractura del ilion e isquion izquierdos. La causa inmediata de muerte fue embolia pulmonar. Ni el paciente ni su familia habían presentado tendencia hemorrágica; no había sangrado en exceso tras tonsilectomía, extracciones dentarias o lesiones. En el tubo de ensaye la sangre de Hageman presentaba tiempo de coagulación prolongado a pesar de la señalada inexistencia de diátesis hemorrágica.

B.9 - Déficit múltiples.

Déficit de capilaridad y de un factor de la coagulación.

Es posible observar trastornos de capilaridad que coexisten con un déficit de factor lábil o del factor estable (factores V y VII respectivamente) con afibrinogenemia congénita o con un déficit de dos o más factores.

Un ejemplo palpable de este tipo de alteraciones es la enfermedad de Von Willebrand que es un trastorno hemostático doble en el cual existe un déficit de capilaridad causante de las hemorragias clínicas combinado con un déficit de factor VIII. El déficit vascular es el causante del tiempo prolongado del sangrado y es el que provoca el resultado positivo de la prueba del torniquete.

Algunos autores han descrito un caso en que existía un déficit del factor XI combinado con un tiempo de sangrado prolongado. La incapacidad para corregir el tiempo de sangrado mediante la terapéutica transfusional demostró que el déficit del factor XI no era el causante de la anomalía vascular.

Déficit de factores múltiples.

Se ha descrito también la combinación de un déficit de factor VIII, factor IX y factor V. Otro caso observado de diátesis hemorrágica es el de un joven adulto que presenta síntomas desde la infancia debidos al déficit de los factores VIII, IX y XI. Miembros de la familia del enfermo mostraron un ligero trastorno de la coagulación debido a un déficit parcial de uno o varios factores. Otro ejemplo de este tipo de trastornos en los que interviene un déficit asociado de varios factores se presenta en los enfermos con hipoprotrombinemia ya que casi todos los casos poseen déficits asociados.

En cuanto al tratamiento de este tipo de pacientes, la terapéutica sustitutiva sería la más indicada, siendo evidente la importancia de un diagnóstico correcto del factor o factores deficitarios ya que este marcaría el curso adecuado del tratamiento.

III.C) - TRASTORNOS DEBIDOS A UN DEFICIT DE FIBRINOGENO. (Fase III de la coagulación).

C.1 - Consideraciones generales:

El déficit de fibrinógeno es una anomalía poco frecuente de la coagulación que provoca un trastorno profundo en el mecanismo de la misma. El déficit completo es congénito mientras que aquellos estados en los que existe una disminución de las -

cantidades de fibrinógeno pueden ser congénitos o adquiridos.

C.2 - Afibrinogenemia congénita.

La afibrinogenemia congénita es una enfermedad poco frecuente en la cual pueden descubrirse cantidades insignificantes de fibrinógeno o proteína coagulable en el plasma de los individuos afectados. Tan solo por aplicación de técnicas inmunológicas especiales al plasma de estos sujetos, pueden encontrarse indicios de proteína de tipo fibrinógeno. El pronóstico en estos casos es desfavorable y la mayoría de los pacientes muere a edad temprana.

Este padecimiento afecta a ambos sexos, si bien con mayor frecuencia a los varones. Es rara la hemorragia espontánea pero no la consecutiva a traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Este tipo de hemorragias es posible que se presenten desde el nacimiento y se caracteriza por pérdidas hemáticas a través del cordón umbilical, o de la zona de separación del mismo; también es posible que sobrevengan hemorragias después de la circuncisión. Se observan también pérdidas hemáticas persistentes tras la pérdida de dientes permanentes.

Se supone que el defecto radica en la síntesis de fibrinógeno y en muchos pacientes no existen antecedentes familiares de diátesis hemorrágica. Se ha informado de algunos individuos descendientes de matrimonios consanguíneos. El gen del cual depende el defecto parece ser recesivo, de aquí que los heterocigotos tengan valores normales-bajos de fibrinógeno.

El tratamiento consiste en la administración de fibrinógeno con el plasma o las fracciones del mismo ricas en este elemento. El crioprecipitado disponible hoy en casi todos los

bancos de sangre de los hospitales, representa una fuente fácil de fibrinógeno. Existe menos riesgo de hepatitis con el crioprecipitado procedente de un solo donador, que con las fracciones comerciales derivadas de un fondo común de plasma humano liofilizado.

Se ha observado la aparición de anticuerpos contra el fibrinógeno después de inyecciones repetidas, por esta razón, no se aconseja ningún tipo de terapéutica profiláctica en estos enfermos, ya que además figura como síntoma prominente, la ausencia de hemorragias espontáneas. Sin embargo puede ser necesaria la administración diaria de fibrinógeno para el control de hemorragias abundantes en caso de intervenciones quirúrgicas o de traumatismos graves. Cuando no se dispone de fibrinógeno puede utilizarse sangre completa con menos de 5 días de almacenamiento para utilizarla en la terapéutica sustitutiva.

C.3 - Hipofibrinogenemia congénita.

Esta anomalía se presenta cuando existen valores reducidos de fibrinógeno y puede encontrarse en los padres de niños con afibrinogenemia o bien, en enfermos afectos de fibrinogenemia constitucional en quienes existe una tendencia a presentar hemorragias anormales.

Existen hasta el momento más de 18 variables anormales de la molécula de fibrinógeno y todas ellas se consideran hereditarias como un carácter dominante autosómico (cuadros 10 y 11)

C.4 - Déficit adquirido de fibrinógeno.

Los déficits adquiridos de fibrinógeno se han observado en los afectos de una gran variedad de estados, tales como: En-

ENUMERACION CRONOLOGICA DE LAS VARIANTES DEL
FIBRINOGENO.

Cuadro # 10.

<u>Año de la descripción</u>	<u>Nomenclatura</u>
1963	París I
1964	Baltimore
1965	Zúrich
1966	Vancouver
1967	Cleveland
1967	Oslo
1968	Detroit
1968	Leuven
1968	Oklahoma
1968	París II
1968	San Luis
1970	Bethesda
1970	Los Angeles
1971	Amsterdam
1971	Nietz
1971	Nancy
1971	Troyes
1971	Wiesbaden

VARIANTES DE FIBRINOGENO AGRUPADAS SEGUN EL

CUADRO CLINICO.

(Cuadro # 11)

Asintomática

Amsterdan
Cleveland
Los Angeles
Nancy
Paris I
París II
Troyes
Zurich

Sintomática

Hemorragia anormal
Bethesda
Detroit
Leuven
Metz
Oklahoma
San Luis
Vancouver
Trombosis anormal
Oslo
Hemorragia y trombosis
Baltimore
Wiesbaden

fermedad hepática, invasión de la médula ósea por células leucémicas o tumorales, policitemia vera, enfermedades malignas, tuberculosis, reacciones transfusionales, complicaciones obstétricas.

El curso clínico de este padecimiento es básicamente el mismo del déficit congénito de esta proteína.

C.5 - Disfibrinogenemias. (Hipopfibrinogenemia y fibrinolisis, púrpura fibrinolítica).

Los pacientes con este trastorno presentan a menudo episodios de hemorragia excesiva en las heridas quirúrgicas, hemorragia a través de las gasas, hemorragia espontánea en las mucosas, equimosis cutánea y hemorragias generalizadas. En el embarazo pueden presentarse hemorragias graves cuando tiene lugar un desprendimiento precoz de la placenta y en otros accidentes obstétricos.

El fibrinógeno del plasma de estos pacientes se convierte en fibrina con mayor rapidez de la que se formó, produciendo así una gran deficiencia de fibrinógeno; por lo tanto, el defecto de la coagulación parece deberse a la excesiva utilización del fibrinógeno.

La disminución del fibrinógeno con la consiguiente hemorragia, puede presentarse después de una transfusión con sangre incompleta cuya lisis libera en la sangre, sustancias trombo-plásticas que a su vez desfibrinan el plasma. Este síndrome de desfibrinación está asociado también a neoplasias que afectan los huesos, por ejemplo el carcinoma metastásico de próstata, leucemia, carcinoma metastásico de estómago, pulmones, páncreas y vesícula biliar. Estos pueden producir una depleción --

masiva de plaquetas, fibrinógeno y otros factores de la coagulación (V y VIII). Las hemorragias anormales en pacientes con neoplasias, particularmente en el mieloma múltiple y en el carcinoma metastásico de próstata están asociadas a veces con una anomalía cualitativa de fibrinógeno.

La hipofibrinogenemia se ha observado también después de intervenciones quirúrgicas y en la trombosis venosa masiva indicando que el fibrinógeno puede disminuir por su utilización excesiva. Así, el fibrinógeno se convierte en fibrina que se deposita localmente en el lugar de la lesión tisular o a todo lo largo de la circulación.

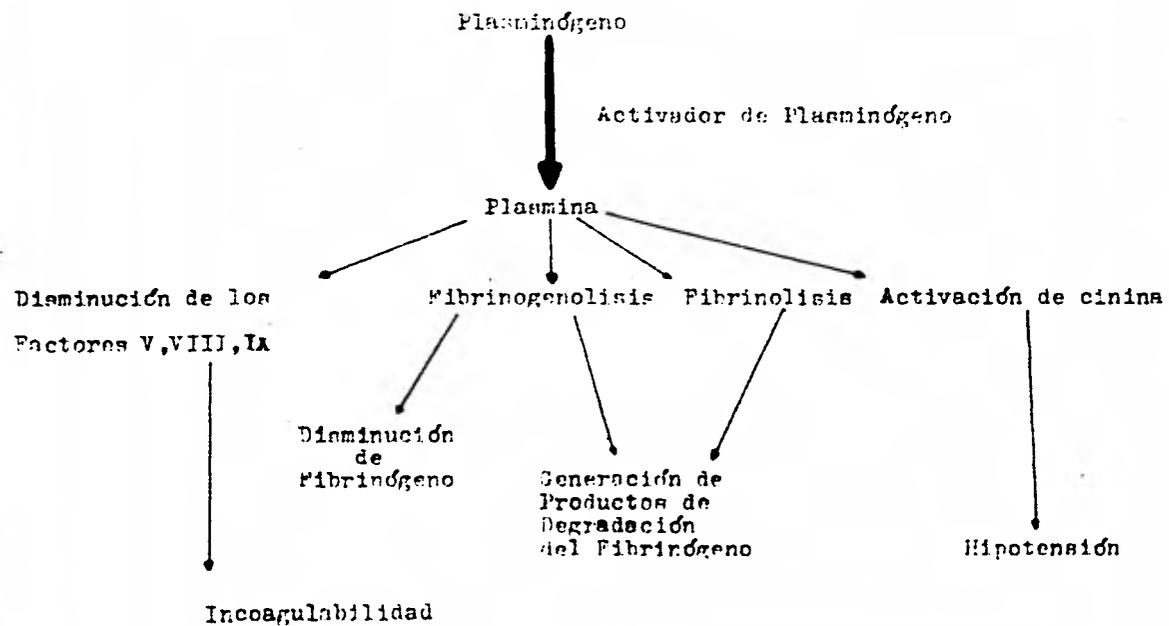
Finalmente, puede existir hipofibrinogenemia transitoria al principio de la púrpura fulminante con gangrena repentina que afecta simétricamente a las zonas periféricas o superficiales -- del organismo. De la excesiva actividad proteolítica del plasma, pueden originarse también deficiencias de fibrinógeno y de otras proteínas. Se considera que las concentraciones de fibrinógeno - que van por debajo de 60 a 100 mg/100 mm³ son significativas desde el punto de vista clínico y están asociadas con diátesis hemorrágicas.

Púrpura fibrinolítica. (Fibrinolisis)

El proceso fibrinolítico consiste en que el organismo - disuelve los coágulos de sangre y destruye la fibrina. (lámina 8) Este proceso se efectúa a través de un complejo sistema enzimático. La activación de las enzimas capaces de destruir la fibrina se presenta de modo agudo en los afectos de trauma, choque hemorrágico, quemaduras extensas, reacciones transfusionales y accidentes obstétricos; se observa en cambio, de modo crónico, en -

ORDEN SUCESIVO DE LAS ACCIONES DE LA FIBRINOLISIS.

(LAMINA 8)



los pacientes con leucemia, hepatopatía y carcinoma diseminado.

La fibrinólisis explica la recanalización de un vaso sanguíneo después que en el mismo se ha efectuado una hemostasia completa. La desintegración del mecanismo hemostático en los enfermos afectos de carcinoma o bien después de intervenciones quirúrgicas importantes con manifestaciones hemorrágicas graves (púrpura fibrinolítica) es el resultado de una digestión enzimática del coágulo de fibrina, del fibrinógeno y de otras proteínas implicadas en la coagulación sanguínea. El principal factor desencadenante de la fibrinogenemia puede ser la fibrinólisis en los enfermos que presentan cirrosis hepática después de intervenciones quirúrgicas.

Cuando un coágulo se destiene en un vaso sanguíneo el activador procedente del endotelio causa lisis del mismo y restablece la permeabilidad en la circulación. La plasmina es la enzima que causa la lisis del coágulo y deriva de un precursor inactivo: el plasminógeno (profibrinolisina). La fibrinólisis depende de la liberación en la sangre periférica de Cinasas hísticas o activadores, los cuales activan el plasminógeno inerte en una enzima proteolítica activa, la plasmina. Inhibidores naturales de plasmina se hallan presentes en la sangre, los cuales pueden protegerla contra la acción indebida de esta enzima.

Existen concentraciones altas de fibrinolisina o de activadores hísticos en las arterias, glándulas suprarrenales, próstata, tiroides, ganglios linfáticos, pulmones y ovarios; en pequeñas cantidades se hallan también en otros órganos. La sangre normalmente es capaz de formar un activador. La estreptosinasa que es un filtrado extra celular de estreptococos hemolíticos

y de urosinasa preparada a partir de orina, son dos activadores de plasminógeno. La plasmina posee un amplio espectro de actividad proteolítica; esta sustancia no ataca sólo a la fibrina, sino que también tiene acción sobre otras proteínas hemáticas, tales como el fibrinógeno, factor V, VIII y XII, así como sobre la protrombina.

El equilibrio existente normalmente entre los activadores y los inhibidores que previenen la generación de una actividad fibrinolítica anormal puede destruirse de modo temporal en una serie de estados anormales. En ocasiones, traumas quirúrgicos provocan un importante pero transitorio aumento de la actividad fibrinolítica en los enfermos anestesiados.

C.6 - Tratamiento de los déficits de fibrinógeno.

La concentración normal de fibrinógeno en la sangre es de 180 a 400 mg/100 cm³. El tratamiento sólo es necesario cuando se presentan fenómenos hemorrágicos y consiste en la administración de sangre, plasma y concentrado de fibrinógeno (fracción I de Cohen). Los valores de fibrinógeno existentes en 100 cc. de plasma son de 0.2 a 0.3 g. y alcanzan valores de 0.7 a 0.9 g. en un frasco de sangre total; en cuanto al crioprecipitado, éste constituye una muy buena fuente de fibrinógeno pues cada bolsa contiene alrededor de 300 mg. de fibrinógeno. Los preparados de fibrinógeno humano constituyen el elemento terapéutico de elección.

En contraste con el factor VIII que es sumamente lábil el fibrinógeno permanece estable cuando se almacena y en situaciones críticas cantidades sustanciales de fibrinógeno pueden ser administradas (más de 4 gramos por vía intravenosa), es --

decir, cuando se presentan hemorragias graves y persistentes - asociadas con una grave depresión de fibrinógeno. Debe advertirse no obstante, que el uso de fibrinógeno conlleva el peligro de hepatitis, así mismo, se ha descrito que un anticuerpo antifibrinoso se desarrolló durante las infusiones repetidas - de fibrinógeno de plasma humano en una niña de 16 años afecta de afibrinogenemia congénita. La aparición de este anticuerpo se asoció con reacciones graves de hipersensibilidad cutánea - al fibrinógeno.

El tratamiento debe dirigirse a alcanzar por lo menos - una concentración del fibrinógeno de 80 mg/100 cc. que es el - mínimo valor hemático necesario para conseguir una hemostasia eficaz.

El uso de ACTH y hormonas corticoesteroides se ha sugerido para aumentar la actividad de antifibrinolisisina y controlar de ese modo la hemorragia. El ácido épsilon amino caproico (Amicar) es un inhibidor eficaz de la fibrinolisis, sin embargo, cabe señalar que para el empleo de este ácido es necesario demostrar en el enfermo un aumento de los activadores de plasminógeno o de plasmina ya que este ácido actúa precisamente - como un inhibidor de estos activadores de plasminógeno en una gran variedad de estados clínicos.

IV - MÉTODOS DE LABORATORIO.

IV.A - Investigación por medio de laboratorio de los -
trastornos de la coagulación. Consideraciones generales.

El estudio de un trastorno hemorrágico está indicado --
por la historia clínica y los hallazgos físicos, los cuales -
nos dirigen hacia la práctica de las pruebas de laboratorio. -
Estas pruebas de laboratorio consisten en las pruebas corrientes de la coagulación que son útiles para descartar o ratificar los distintos déficits.

Al valorar los resultados de las pruebas habituales de la coagulación, debe recordarse que los enfermos afectados de -- las formas benignas o leves de los trastornos hemorrágicos, en ocasiones no presentan ninguna alteración demostrable por estas pruebas. Una historia detallada en tales casos no indicará la necesidad de practicar una investigación más minuciosa.

Al realizar la historia del enfermo o de los miembros - de su familia, es importante descartar la existencia de posibles hemorragias después de ligeros cortes o rasguños, o bien después de extracciones dentales o tonsilectomías, tanto si ha sido necesario practicar transfusiones como si esta medida no ha sido necesaria. En el recién nacido se ha de indagar sobre la posible existencia de pérdidas hemáticas después de la circuncisión o bien después de heridas de la lengua y labios, -- preguntando también por la posible presencia de hemorragias -- de la encía durante la erupción de los dientes, así como la -- existencia de hemorragias en los lugares donde se ha efectuado la vacunación.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS HABITUALMENTE PRACTICADAS

EN LOS ESTADOS HEMORRAGICOS.

(Lámina # 9)

<u>Trastornos.</u>	<u>Tiempo de sangría.</u>	<u>Tiempo de coagulación.</u>	<u>Retracción del coágulo.</u>	<u>Prueba del torniquete</u>	<u>Recuento plaquetario.</u>	<u>Tiempo de pro-trombina.</u>
Anomalías plaquetarias						
Trombocitopenia	A	N	A	A	A	N
Trombastenia	A	N	N o A	N o A	N	N
Déficit del factor VIII (AHG)	N	Ac	N	N	N	N
Déficit del factor IX(PTC)	N	Ac	N	N	N	N
Déficit del factor XI(PTA)	N	Ac	N	N	N	N
Déficit del factor II (Protrombina)	N	N	N	N	N	A
Déficit del factor V (factor lábil)	N	Nd	N	N	N	A
Déficit del factor VII (factor estable)	N	N	N	N	N	A
Déficit del factor I (fibrinógeno)	N	N	N	N o A	N	N o Ae
Déficit del factor X (factor Stuart Prower)	N	A	N	N	N	A
Trastornos vasculares	A	N	N	N o A	N	N

N - Normal; A - Anormal; c - Pueden ser normal cuando el defecto es leve o moderado

d - Puede ser prolongado si el déficit es acentuado; e - anormal cuando el déficit es acentuado ya que no se observa un punto final.

Trastornos hematológicos y no hematológicos pueden mostrar signos de grandes hemorragias y deben diferenciarse de una diátesis hemorrágica. Epistaxis graves se presentan con frecuencia en la infancia y han de conducir a la práctica de un estudio completo de la coagulación, si se asocian con propensión a las contusiones o bien a historia sugeridora de diátesis hemorrágica.

Un enfermo al cual se practique tonsilectomía o bien extracciones dentarias y que no presente hemorragias anormales, puede considerarse a fines prácticos que no padece una hemofilia u otro trastorno grave de la coagulación.

Las pruebas selectivas cuando se sospecha la presencia de un trastorno hemorrágico consisten en: tiempo de coagulación, tiempo de sangrado, retracción del coágulo, tiempo de protrombina, recuento hemático completo, recuento plaquetario y fragilidad capilar (prueba del torniquete). (Lámina 9). El diagnóstico, la elección del tratamiento y el pronóstico dependen de los resultados de las pruebas de laboratorio, por lo que debe considerarse el gran valor de su realización.

A.1 - Tiempo de coagulación.

La sangre se coagula cuando se extrae de un vaso sanguíneo y se expone a una superficie extraña. Para llevar a cabo esta determinación la sangre se obtiene mediante punción venosa, ya que las pruebas de coagulación realizadas con sangre obtenida por punción capilar, no son de confianza pues la sangre obtenida por este método se mezcla con líquidos hísticos y esto presenta un gran inconveniente para determinar el tiempo de coagulación.

La técnica de Lee-White es la que se utiliza con mayor frecuencia:

1 mm³ de sangre es transferido a dos tubos de pyrex limpios y secos que tienen una capacidad de 13 x 100 mm y las pruebas se efectúan a baño María a 37°C. El primer tubo se inclina a intervalos de 30 segundos hasta que la sangre no cae cuando el tubo se invierte, entonces se inclina el segundo tubo de forma semejante hasta que la sangre se solidifica. El punto en el cual la sangre se solidifica indica el tiempo de coagulación, que en sus valores normales, oscila entre los 5 y 12 minutos.

Fuentes de error:

1.- Traumatización o estrujamiento del sitio de la punción venosa, contaminación de la jeringa por líquidos tisulares al no realizar una punción venosa limpia (puede efectuarse un segundo intento con una nueva aguja y jeringa estériles en otra zona).

2.- Puede dar lugar a error el utilizar una jeringa sucia, manchada con detergente, solución de limpieza y partículas coagulables de silicona y abrasivos; es por ello recomendable el uso de agujas y jeringas desechables.

3.- El llenar la jeringa succionando con fuerza ocasiona la formación de burbujas de aire, que tienden a acelerar la coagulación.

4.- Se obtienen resultados erróneos si los tubos de ensayo se exponen irregularmente a las soluciones de limpieza y a los detergentes. Al igual que en el caso de las agujas y las jeringas se aconseja el uso de tubos desechables.

5.- No deben utilizarse tubos de ensayo cuyos diámetros -

internos sean variables (se prefieren los de 11 mm). Los tamaños de los recipientes deben ser uniformes porque la sangre coagula más rápidamente en los recipientes estrechos, debido a que está en contacto con la sangre una mayor superficie del recipiente.

6.- La agitación excesiva de la sangre debida a un descenso rápido por las paredes del tubo cuando sale de la jeringa, tiende a acelerar el proceso de coagulación.

7.- Se produce un error en los resultados si la coagulación de la sangre se mide a la temperatura ambiente, o bien, si hay un retraso al llevar la muestra al baño de agua a 37°C. La temperatura influye decisivamente en la velocidad de coagulación y es dos veces más rápida a 37°C que a 20°C. La temperatura corporal (37°C) es la más deseable en las determinaciones, ya que es la temperatura a la que tiene lugar la coagulación fisiológica.

8.- Una inclinación excesivamente enérgica, inadecuada o inconstante de los tubos, puede dar lugar a error. La sangre coagula primero en la periferia en contacto con el vidrio del recipiente y en la superficie expuesta al aire, en donde se ha formado la fibrina que soportará la columna de sangre cuando el tubo esté completamente invertido. En el centro del tubo la coagulación es más tardía, por lo tanto, es importante al efectuar la lectura final que la inclinación del tubo sea suave y siempre con la misma dirección si se desea obtener resultados standard.

A.2 - Tiempo de sangrado.

El tiempo de sangrado se determina mediante el método de Duke o mediante el método de Ivy .

Método de Duke:

Se realiza un pequeño corte en el lóbulo de la oreja de una profundidad aproximada de 2 a 3 mm. con una aguja quirúrgica Bart-Parker del número 11. Con un filtro de papel redondo se seca la sangre sin limpiar la herida, cada 30 segundos. La sangre penetra en el papel filtro por capilaridad. El intervalo entre el tiempo de la punción y el momento en que se detiene la hemorragia representa el punto final. La oscilación normal varía entre los 2 y los 7 min., aunque la mayoría de los individuos presentan valores de 1 a 4 min.

La punción del lóbulo de la oreja no debe efectuarse en niños sospechosos de hemofilia, enfermedad de Von Willebrand o de púrpura trombositopenia grave, ya que la hemorragia puede ser grave y en ocasiones requiere de una transfusión para ser controlada y lograr la hemostasia.

Método de Ivy:

Para llevar a cabo la determinación del tiempo de sangrado mediante el método de Ivy, se coloca el manguito de la presión arterial ajustándolo por encima del pliegue del codo, manteniéndolo a una presión constante de 40 mm. Se limpia la superficie del antebrazo con una sustancia antiséptica, se seca y se efectúa un corte en la piel de una profundidad de 2 a 3 mm en el antebrazo por debajo del codo utilizando una aguja quirúrgica de Bart-Parker No. 11. Las gotas de sangre se eliminan con un papel filtro cada 30 seg. al igual que en el método de Duke. El tiempo de sangrado es el tiempo que transcurre entre la punción del antebrazo y el cese de la hemorragia.

Este método se ha recomendado en los niños debido a que las hemorragias persistentes del antebrazo se controlan con --

mayor rapidez mediante presión, que las hemorragias del lóbulo de la oreja.

El método de Ivy, no obstante ser el método de elección, debido a que ejerce una presión constante sobre los vasos, a que el tamaño y la profundidad de la punción son uniformes, y a que el antebrazo ofrece una superficie amplia para muchas determinaciones, aunado esto a que pone de manifiesto algunas anomalías no detectadas por el método de Duke, es el que se utiliza con menor frecuencia. Si bien es cierto que el método de Duke da resultados satisfactorios en la mayoría de los laboratorios.

A.3 - Retracción del coágulo.

El coágulo de uno de los tubos empleados para determinar el tiempo de coagulación, se utiliza para realizar la prueba de la retracción del coágulo. En esta prueba se desprende el coágulo de las paredes del tubo utilizando un alambre de platino o bien una varilla de vidrio. El tubo se tapona y se coloca en un baño María a 37°C y se examina al cabo de 1, 2, 12 y 24 horas. La retracción del coágulo normal es completa generalmente al cabo de 1 a 2 horas.

La contractibilidad es mínima o ausente al cabo de 24 horas en la sangre de los enfermos con anomalías. La retracción del coágulo depende de varios factores: El número de plaquetas, la concentración de fibrina y el volumen celular. Un número adecuado de plaquetas intactas es esencial para que la retracción del coágulo se lleve a cabo; cuanto mayor sea la concentración de fibrinógeno menor será la contracción. Una retracción defectuosa del coágulo se observa con frecuencia en los casos en que

existen valores plaquetarios inferiores a 80,000 por mm^3 . No se aprecia retracción del coágulo en los enfermos con trombocitopenia inferior a 20,000 por mm^3 , ni en aquellos afectados de trombastenia (número normal de plaquetas pero con función alterada). La retracción es escasa en los enfermos con una gran masa eritrocítica. La retracción del coágulo es inversamente proporcional al contenido del fibrinógeno y a la masa eritrocítica, ya que cuanto más eritrocitos y fibrinógeno hay en el coágulo, menos puede este contraerse; será por tanto, más intensa en los enfermos anémicos que en los poliglobulicos. La retracción del coágulo es difícil de medir cuantitativamente, si bien existen algunas pruebas ideadas para este fin.

Fuentes de error:

1.- Temperatura inconstante (37°C), recipientes sucios, mala siliconización de los tubos y jeringas y punción venosa defectuosa.

2.- Debe evitarse cualquiera agitación suave del tubo porque el coágulo se tarde en retraerse o no se haya retraído, ya que efectuará su retracción con estas agitaciones suaves.

3.- Si el valor hematocrítico está elevado debido a una policitemia, la cantidad total de fibrinógeno será relativamente pequeña y la gran cantidad de hematíes evitará la retracción del coágulo debido al volumen que ocupan en el mismo. En la anemia ocurre lo contrario.

A.4 - Recuento plaquetario.

El reactivo usado para esta determinación es la solución de citrato sódico al 3.8% en la modificación de Rees-Ecker; se añade azul brillante de cresil. Las plaquetas se ven más fácil-

mente con el microscopio de contraste, pero pueden contarse con facilidad y rapidez con la cámara standard y el microscopio normal. Un recuento plaquetario exacto es un requisito previo para el diagnóstico de cualquier trombocitopenia o trombocitosis. La trombocitosis se refiere a un estado en que existe un aumento de los valores plaquetarios, más persistente que el observado en el enfermo con trombocitopenia después de practicarse la esplenectomía. Esta trombocitosis se observa con frecuencia en los individuos afectados de estados mieloproliferativos, tales como la leucemia mielóide crónica, enfermedad de Hodgkin y la sarcoïdosis de Poëck. Se han descrito hemorragias purpúricas acompañadas frecuentemente de un tiempo de sangrado prolongado en pacientes con un incremento del recuento plaquetario. Esta situación se ha encontrado con mucha frecuencia en los afectados de policitemia vera, leucemia mielóide crónica y metaplasia mielóide. La extensión hemática en los enfermos con púrpura trombocitopénica presenta un aspecto transparente al microscopio, debido a un número reducido de plaquetas. Las variaciones en la morfología plaquetaria pueden presentarse en los pacientes con varios estados patológicos que suelen acompañarse de trombocitopenia.

Se han descrito síndromes en los cuales las hemorragias son debidas a alteraciones cualitativas de las plaquetas; las llamadas púrpuras trombocitopénicas o trombastenias. El recuento plaquetario es generalmente normal y alguna vez algo reducido, el aspecto de las plaquetas es muy anómalo, estas presentan tamaños gigantes o anormalmente pequeños, con formas muy raras y agrandadas. La trombastenia de Glanzmann se cita como ejemplo

de un síndrome en el cual las hemorragias se presentan coexistiendo con un tiempo de sangrado anormal, un recuento plaquetario y un tiempo de coagulación normales, pero con una escasa retracción del coágulo y una morfología plaquetaria anómala. - Cuando se logre una separación más clara de las distintas funciones plaquetarias, será posible relacionar el trastorno hemorrágico a una anomalía específica. Los enfermos con estas alteraciones presentan un déficit en la formación de tromboplastina, en la retracción del coágulo y en la actividad antiheparínica de la sangre, que son funciones plaquetarias necesarias para -- mantener una hemostasia normal. El tratamiento de estos enfermos se limita a la práctica de transfusiones de sangre fresca total o de plasma rico en plaquetas.

A.5 - Prueba del torniquete (Rumple-Leede)

La prueba del torniquete nos permite medir la resistencia capilar. Esta prueba consiste en obstruir el flujo de sangre venosa mediante una compresión sobre el brazo, esta compresión se efectúa con el brazalete del baumanómetro, y a continuación se registra el número de petequias en una zona determinada por debajo de la obstrucción. La presión intracapilar -- es lo suficientemente aumentada, para demostrar un estado de -- aumento latente de la permeabilidad capilar (fragilidad capilar). La prueba del torniquete suele realizarse manteniendo la presión arterial a un valor situado entre la presión diastólica y la sistólica durante un período de 3 a 5 minutos. El número de pete -- quias en una zona determinada, que generalmente es de 5cm de -- diámetro y se encuentra situada por debajo del pliegue del codo, se cuenta una vez que el manguito se ha retirado. Un recuento

superior a 5 petequias se interpreta como positivo. La resistencia capilar sigue un curso paralelo a las otras manifestaciones debidas a una insuficiencia vascular, si bien se hallan muchas excepciones, en las cuales una prueba positiva no siempre se correlaciona con un tiempo de sangrado prolongado y una trombocitopenia. Algunos autores formulan, por otra parte, que el tiempo de sangrado refleja el peligro de hemorragia con mayor exactitud que el recuento plaquetario.

Aunque puede utilizarse el brazo opuesto, no puede repetirse esta prueba en la misma zona hasta que hayan transcurrido de 7 a 14 días.

Fuentes de error:

1.- La presión puede variar según el paciente, dependiendo de la presión sanguínea del mismo.

2.- No puede repetirse la prueba en el mismo brazo antes de que haya transcurrido una semana.

3.- La prueba puede hacerse más cuantitativa utilizando como se mencionara, un círculo de 5 cm. de diámetro aproximadamente por debajo de la línea de flexión del codo; esto proporciona una área standard para cada paciente. Incluso con esta técnica la prueba puede ser muy positiva aunque solamente aparezcan en el círculo muy pocas petequias.

Los resultados pueden variar según la textura, grosor y temperatura de la piel.

A.6 - Significado de las pruebas habituales de la coagulación.

Las pruebas selectivas tal y como han sido descritas, sirven como signos inequívocos para demostrar la existencia de

una anomalía. Sin embargo, como veremos a continuación, una vez obtenidos los resultados, y en el caso de que éstos sean positivos, es necesario profundizar al respecto para poder precisar la falla o fallas del mecanismo de coagulación, a través de -- pruebas de laboratorio más específicas, que indicarán en cual -- de las tres fases del proceso se encuentra la alteración. (Id -- mina 10).

Significación de los resultados normales y anormales del tiempo de coagulación.

Los límites normales del tiempo de coagulación son de 5 a 12 minutos. Un tiempo de coagulación que se prolongue por más de 15 minutos es anormal.

En algunas técnicas empleadas para determinar el tiempo de coagulación se utilizan tubos de vidrio siliconizados para evitar el contacto de la sangre con las paredes de vidrio, en estos casos los límites normales para los tubos impregnados con silicona son de 25 a 45 minutos con una media de 30 minutos. Un tiempo de coagulación inferior a 20 minutos en estos tubos puede ser anormal o puede deberse a una punción venosa defectuosa. Un tiempo de coagulación superior a 45 minutos en estos tubos -- es claramente anormal.

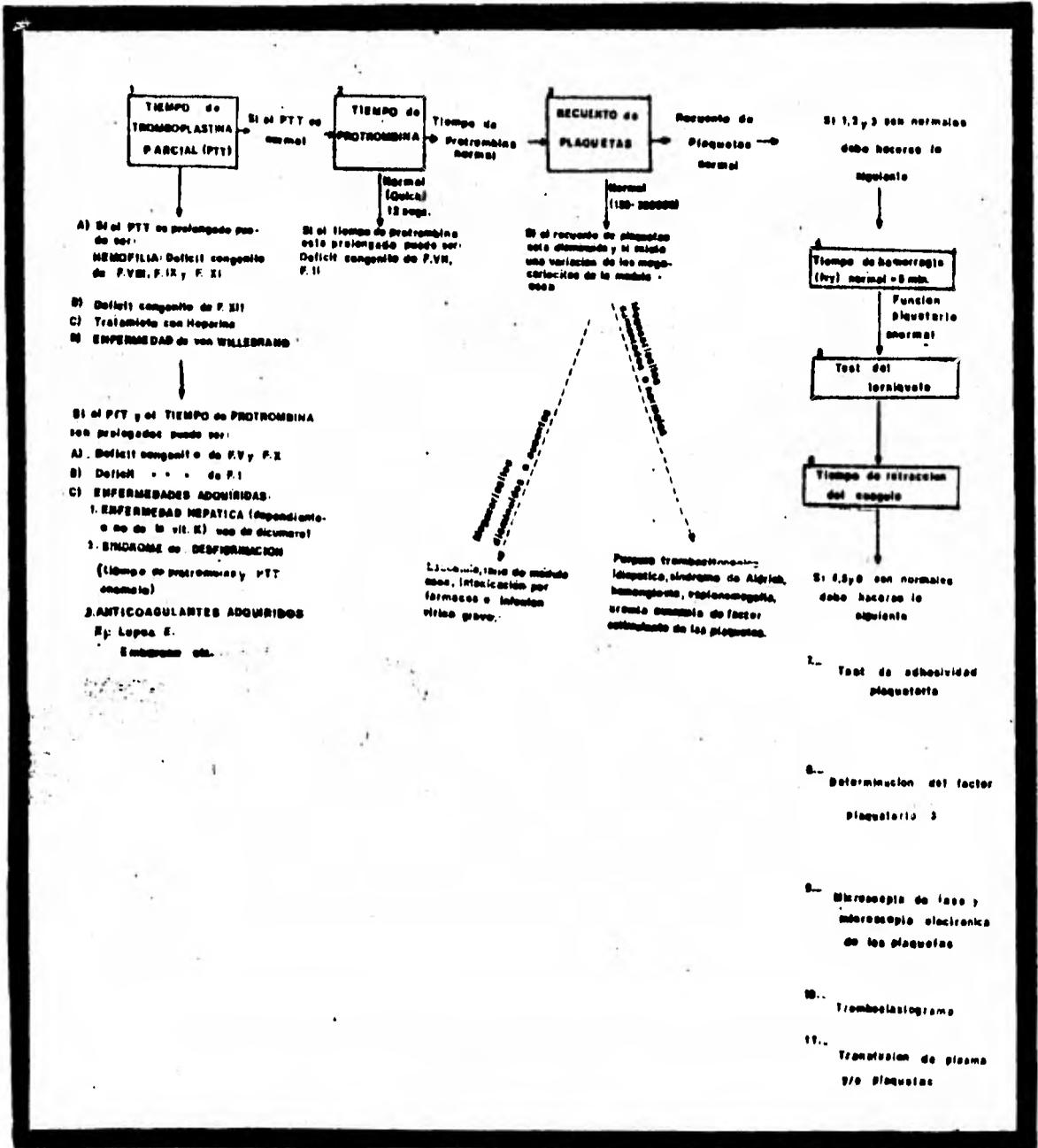
La prolongación del tiempo de coagulación indica una severa alteración del mecanismo de la misma. La anomalía puede deberse:

1.- A un defecto en una o varias de las fases de la coagulación.

2.- A la deficiencia de un factor específico, frecuentemente los factores VIII y IX.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

(CUADRO 10)



3.- A la presencia de un anticoagulante circulatorio adquirido, frente a uno o más factores y

4.- A la presencia de agentes como la heparina, utilizados en el tratamiento de las enfermedades trombóticas.

Tiempo de sangrado.

Significación de los resultados normales y anormales.

En el método de Duke se consideran anormales los resultados entre 8 y 10 minutos y son claramente anormales los tiempos superiores a 10 min.

En el método de Ivy se considera normal un tiempo de hemorragia inferior a 5 o 6 minutos.

Es fundamental la contracción de los capilares y de los pequeños vasos sanguíneos y probablemente las plaquetas también contribuyen a aproximar los extremos lesionados del vaso. Por lo tanto, el tiempo de hemorragia está prolongado en los defectos de la pared vascular en las anomalías plaquetarias cualitativas o cuantitativas. Raramente está prolongado en las deficiencias de los factores plasmáticos, a menos que el déficit sea muy importante. Con frecuencia está prolongado en la enfermedad de Von Willebrand.

Prueba del torniquete.

Significado de los resultados normales y anormales.

En la determinación llevada a cabo por medio de presión sobre el antebrazo, es anormal un número de petequias superior a 5, indicando un aumento de la fragilidad capilar. El número y tamaño de las petequias son aproximadamente proporcionales a la tendencia hemorrágica y posiblemente al grado de trombocitopenia. Sin embargo, el test puede ser intensamente positivo (debido a -

la fragilidad capilar) con un número de plaquetas normal.

Retracción del coágulo.

Significado de los resultados normales y anormales.

Normalmente la retracción del coágulo desde las paredes y fondo del tubo de ensayo se habrá iniciado a los 30 minutos, será claramente apreciable una o dos horas después, es casi completa a las 4 horas y definitivamente completa a las 24 horas. Después de la retracción máxima el coágulo sanguíneo es relativamente seco y firme y mantiene su forma después de extraído del recipiente en el que se formó. Un coágulo defectuoso estará blando y empapado, se rompe con facilidad y después de extraerlo se aplana como una masa informe de la que sigue drenando suero.

La defectuosa retracción del coágulo tiene lugar en la trombocitopenia (número de plaquetas inferior a 50,000 por cm^3) en algunas alteraciones en las que las plaquetas son cualitativamente deficientes, como en la enfermedad de Von Willebrand, y en enfermedades debidas a un aumento del número de hematíes (estados policitémicos). Existe un paralelismo aproximado entre el número de petequias y la calidad del coágulo.

La retracción del coágulo puede además estar aumentada en la anemia intensa y en la hipofibrinogenemia extrema, debido a la formación de un pequeño coágulo como consecuencia de un relativo aumento del volumen plasmático.

IV.B - PRUEBAS PARA LA FASE I DE LA COAGULACION.

Las pruebas para la primera fase de la coagulación sirven principalmente para diferenciar los tres tipos de hemofilia (hemofilia clásica, déficit de factor VIII; hemofilia B o

o enfermedad de Christmas, debida a un déficit de factor IX; - hemofilia C, deficiencia de factor XI). Los trastornos plaquetarios en número o en calidad pueden también demostrarse mediante estas pruebas.

El recuento plaquetario, el tiempo de sangrado, retracción del coágulo, tiempo de protrombina y contenido de fibrinógeno, son normales en los individuos afectos de cualquier tipo de hemofilia independientemente de la gravedad de la misma. El grado de afectación en los enfermos hemofílicos está dado por la intensidad del aumento del tiempo de coagulación. El tiempo de coagulación en los afectos de las formas leves puede ser sólo ligeramente prolongado y en los individuos con las formas más benignas puede ser normal. Mediante pruebas sensibles y métodos adecuados, es posible detectar los grados más inferiores de las tres proteínas plasmáticas (factores VIII, IX y XI). Las pruebas corrientemente empleadas en las anomalías que caracterizan la primera fase de la coagulación son: La prueba de generación de tromboplastina y la prueba de consumo de protrombina.

B.1 - Prueba de generación de tromboplastina.

La prueba de consumo de protrombina detecta déficits moderados de tromboplastina, si bien es normal en los enfermos con déficits leves de los factores VIII, IX y XI que intervienen en su formación. La prueba de generación de tromboplastina descrita por Biggs y Douglas se ha observado que es mucho más sensible -- para demostrar los déficits en la formación de tromboplastina. Esta prueba permite no sólo detectar grados ligeros de la anomalía, sino que gracias a ella podemos diferenciar un tipo de anomalía de otro. Esta distinción no la proporciona ni el tiempo de

coagulación de la sangre total ni la prueba de consumo de protrombina. Los déficits específicos de globulina antihemofílica (factor VIII) componente tromboelastínico del plasma (factor IX) y antecedente tromboelastínico del plasma (factor XI) pueden detectarse mediante esta prueba. La cantidad de tromboelastina formada guarda estricta relación con la gravedad clínica.

La actividad progresiva de la tromboelastina del plasma se valora en la prueba de generación de tromboelastina mediante la incubación a 37°C de una mezcla de plasma adsorbido con sulfato de bario, que contiene los factores V, VIII, XI y XII, suero que contiene los factores IX, X, XI y XII, plaquetas o su substituto y cloruro cálcico. Tanto el plasma como el suero contienen los factores XI y XII, el fibrinógeno y el factor VII existen en el plasma adsorbido y en el suero respectivamente, pero estos factores no influyen en la generación de protrombina hemática. Cantidades calculadas de la mezcla incubada se añaden a intervalos regulares al plasma normal (sustrato). La tromboelastina que se genera en esta mezcla incubada causa la coagulación del plasma; la velocidad de coagulación nos permite medir la formación de tromboelastina. Cuando todos los factores de la coagulación de la primera fase se hallan presentes en cantidades normales, la tromboelastina producida mediante la incubación de la mezcla durante 3 a 7 minutos es suficientemente potente como para alcanzar un tiempo de coagulación del plasma de 8 a 10 segundos.

Preparación de los factores de la coagulación para la prueba de generación de tromboelastina.

Los factores de la coagulación implicados en la producción

de tromboplastina y los factores accesorios que actúan para convertir la protrombina, menos el fibrinógeno, el cual puede medirse cualitativamente, se identifican mediante el análisis de su distinta conducta e interacción en el sistema de la coagulación. Es posible determinar la presencia o ausencia de los distintos factores en cada una de las fases de la coagulación con el uso de suspensiones mínimas, las cuales adsorben selectivamente algunos factores en el plasma; ello es también posible mediante el conocimiento de estos factores que existen en el plasma y no en el suero y mediante el conocimiento del efecto del almacenamiento sobre los factores séricos y plasmáticos. (cuadro 12). Al analizar los déficits en la primera fase de la coagulación es ventajoso el hecho de que la adsorción elimina unos factores del plasma normal: pero deja intactos a los factores VIII y V.

Plasma.

Se usa plasma en lugar de sangre total en la mayoría de los estudios de la coagulación. Se prepara añadiendo uno de los anticoagulantes al plasma obtenido de sangre normal, el cual contiene todos los factores coagulantes que actúan en cada una de las fases de la coagulación.

Plasma adsorbido.

Se dispone de algunos agentes para la adsorción. El hidróxido de aluminio es el que se utiliza con más frecuencia en la sangre citrada. También se emplea mucho el sulfato de bario y el gel de fosfato tricálcico para la sangre oxalatada. En todos los casos se obtiene plasma desprotrombinizado. Estas sustancias adsorbentes eliminan los factores que dependen de la

ESTABILIDAD DE LOS FACTORES.

(Cuadro # 12)

<u>Factores adsorbidos por la alúmina</u>	<u>Factores que quedan en el plasma después de la adsorción.</u>
Protrombina (II)	Fibrinógeno (I)
Factor VII	Factor V
Factor Christmas (IX)	AHG (VII) PTA (XI)
Factor X	Factor Hageman (XII)
<u>Factores presentes en el suero.</u>	
Factor VII	
Factor Christmas (IX)	
Factor X	
PTA (XI)	
Factor Hageman (XII)	
<u>Factores estables en la sangre extraída</u>	<u>Factores inestables en la sangre extraída.</u>
I	II
VII	V
IX	VIII
X	-
XI	-

vitamina K, es decir, factor II, factor VII, factor IX y factor X. Por el contrario dejan intactos al factor V, al factor VIII, al XI y al XII y al factor I en el plasma adsorbido. (los factores XI y XII se adsorben parcialmente.

Suero.

La protrombina, los factores V y VIII y el fibrinógeno - se consumen si la sangre completa normal se deja coagular en un tubo de ensayo. El suero normal contiene entonces los factores VII, IX, X, XI y XII. Tanto el plasma como el suero, como se -- mencionó antes, contienen los factores XI y XII, pero el suero generalmente contiene más cantidad de estos factores que el - - plasma adsorbido.

Plaquetas.

Se da por supuesto que las plaquetas son normales en las pruebas de selección, lo cual se establece previamente mediante un recuento plaquetario normal, retracción del coágulo, tiempo - de sangrado y prueba del torniquete normales. El déficit cualitativo en los enfermos con disfunción plaquetaria se refleja no obstante, en una prueba anormal de generación de tromboplastina cuando las plaquetas del paciente son aplicadas a un sistema en el que existe plasma adsorbido normal y suero normal. La prueba se corrige mediante plaquetas normales o substitutos plaqueta - rios.

La trombastenia, conocida también como trombastenia hereditaria o enfermedad de Glanzmann, hace referencia a una función plaquetaria alterada en la retracción del coágulo. Las plaquetas muestran un déficit en la adhesividad y en la agregación y se caracterizan por la incapacidad para formar pseudópodos. --

Se observa también un déficit de las plaquetas para diseminarse en el plasma y en el suero, de lo que resulta un trastorno en la retracción del coágulo.

Gross encontró en la trombastenia un déficit hereditario de dos enzimas, es decir, de la fosfato deshidrogenasa gluceraldehído y de la piruvatocinasa. Este autor observó que el déficit de la primera enzima es la causa principal de la disminución del adenosín trifosfato y es la causa del trastorno de la metamorfosis viscosa y de la retracción del coágulo. Según las más recientes investigaciones, las anomalías funcionales de las plaquetas se pueden catalogar en cinco categorías principales:

1.- Trombastenia. Esta alteración se caracteriza por la falta de agregación primaria de ADP escasa retracción del coágulo y bajo nivel de fibrinógeno plaquetario. Entre los síntomas clínicos, la hemorragia puede variar de totalmente nula a copiosa, y se considera que la herencia puede ser autosómica recesiva.

2.- Síndrome de las plaquetas gigantes. (De Bernard Soulier) La presencia de plaquetas gigantes asociadas a un consumo anormal de protrombina y falta de agregación plaquetaria, caracterizan este trastorno. La hemorragia es clínicamente de notable gravedad y el trastorno se hereda de modo autosómico recesivo.

3.- Liberación perturbada de ADP con déficit del fondo del nucleótido. Las características de esta enfermedad son la agregación anormal con adrenalina y colágeno, falta de la segunda ola de agregación y reducción del fondo de reserva del - - -

nucleótido. En general es de herencia autosómica dominante y se asocia con albinismo. Los síntomas clínicos son leves y consisten en episodios hemorrágicos intrascendentes.

4.- Liberación perturbada de ADP con fondo de reserva normal. Esta anomalía se caracteriza por reducción de la segunda ola de agregación con colágeno y adrenalina, aún habiendo reserva normal de ADP. Los síntomas clínicos son mínimos y se desconoce el tipo de herencia.

5.- Síndrome de Wiscott-Aldrich. El trastorno clásico consiste en una enfermedad fatal de herencia recesiva ligada al sexo que cursa con eccema, déficit de inmuno globulina IglG y aumento de la propensión a las infecciones. Su principal característica son las plaquetas pequeñas con un plazo de vida reducido y función perturbada.

Parece ser que el medio más apropiado para tratar cualquier trastorno hemorrágico tanto en la trombostenia como en cualquier otra trombopatía, consiste en la administración de sangre total fresca, de plasma rico en plaquetas, o bien, de concentrados plaquetarios, ya que la diátesis hemorrágica se basa en una anomalía plaquetaria.

B.2 - Pruebas de corrección mutua.

Las distintas hemofilias pueden diferenciarse mediante la prueba de corrección mutua en las mezclas de sangre o plasma de un enfermo del que se conoce la existencia de un déficit y del plasma del paciente cuyo déficit es desconocido. La sangre o el plasma de un individuo afecto de un déficit de factor VIII, corregirá la coagulación anormal en una prueba en tubo de la sangre de los enfermos con déficit de factores IX y XI, pero no

corregirá el déficit de factor VIII. Este principio se aplica también para corregir la sangre deficitaria en factor XI por la adición de muestras con factores VIII y IX; pero no por -- muestras de factor XI. Para la corrección de un déficit de -- factor IX serán necesarias muestras que contengan a los factores VIII y XI pero no las que contengan déficit de factor IX.

Las dificultades en las pruebas de corrección mutua se basan en que un panel de muestras hemáticas de enfermos con déficits conocidos, no siempre está disponible; de ahí la ventaja que presenta la prueba de generación de tromboplastina.

B.3 - Valores comparativos de las pruebas de laboratorio para detectar el déficit de tromboplastina.

La globulina antihemofílica existe en el plasma normalmente con unos valores oscilantes entre el 50 y el 170%; grados intermedios de hemorragia pueden presentarse entre, valores prácticamente nulos de AHG en los afectos de la hemofilia clásica y valores que rozan los límites inferiores de la normalidad. La distinta sensibilidad de las pruebas enumeradas -- en las anomalías de la fase I, ha de ser considerada en el momento de realizar el diagnóstico de hemofilia. Una cantidad de globulina antihemofílica del 1% es suficiente para originar un tiempo de coagulación normal, un valor del 3 al 5% puede originar una prueba de consumo de protrombina normal y valores -- superiores del 15 al 20% provocan una generación de protrombina normal. Pruebas anormales se obtendrán únicamente cuando el contenido antihemofílico de plasma, se encuentre situado por -- debajo de estos valores.

B.4 - Pruebas de consumo de protrombina.

La prueba de consumo de protrombina se efectúa en el suero una vez que se ha realizado la coagulación, de manera simi-lar a lo efectuado en la prueba del tiempo de protrombina del plasma. El suero contiene factor VII pero no contiene fibrinógeno ni factor V por lo que estos deben ser añadidos para deter-minar la protrombina residual después de la coagulación. Estos factores adicionales existen en el plasma que ha sido adsorbido con sulfato de bario o fosfato tricálcico. El plasma tratado -- contiene factor V y fibrinógeno, pero no contiene protrombina.

Se toma una cantidad de 0.1 cm^3 de suero para ser analizado, (Residual después de la coagulación); con una pipeta se-rológica de 1 cm^3 y se le añade a una mezcla de 0.1 cm^3 de cloruro cálcico, 0.1 cm^3 de plasma adsorbido (fuente de factor V y fibrinógeno) y 0.1 cm^3 de reactivo de tromboplastina. El tiempo necesario para la coagulación puede entonces medirse con exac-titud.

El tiempo de consumo de protrombina normal es superior a 25 segundos, lo que indica un residuo de protrombina muy pequeño; la oscilación de la protrombina residual en el suero es de 0 a - 25%. El 75% es generalmente convertido en trombina. El tiempo - de protrombina sérica en los enfermos con trastornos de la prime-ra fase, es inferior a 25 segundos, mientras que en los indivi - duos afectos de gravedad es menor de 12 a 14 segundos.

Interpretación de la prueba de consumo de protrombina.

La prueba de consumo de protrombina es una determinación cuantitativa de la protrombina residual en el suero una vez que se ha efectuado la coagulación. Cuando la sangre normal coagula

en un tubo de ensayo, indica que una cantidad suficiente de -- tromboplastina se ha formado en la fase inicial de la coagulación para convertir virtualmente, toda la protrombina en trombina, de tal manera que al final permanece en el suero una pequeña cantidad de protrombina o bien se consume totalmente. Se da por supuesto que se han formado cantidades suficientes de -- tromboplastina y que la primera fase de la coagulación es relativamente normal cuando toda la protrombina se ha utilizado, -- queda muy poca cantidad o prácticamente nada de protrombina en el suero.

Las anomalías en esta fase vienen por otra parte demostradas por la presencia de una gran cantidad de protrombina -- residual después de la coagulación, ya que la trombina continúa formándose cuando la sangre o el plasma ya se han coagulado. Prácticamente toda la protrombina se ha consumido después de este intervalo. La prueba de consumo de protrombina si bien es útil para detectar los déficits que afectan la formación de tromboplastina, es menos sensible que la prueba de generación de tromboplastina.

B.5 - Adhesividad plaquetaria.

Las plaquetas en el proceso de metamorfosis viscosa se conglomeran, funden y desprenden gránulos en el plasma circulante. Las plaquetas o los productos de su desintegración son esenciales para formar tromboplastina intrínseca. Las plaquetas durante su agregación pueden adherirse a otras plaquetas y fijarse a superficies sólidas, particularmente a aquéllas que promueven la coagulación, tales como el endotelio vascular.

Hellem y colaboradores descubrieron que un extracto --

termoestable de hematíes (factor R) en ocasiones induce la -
 agregación plaquetaria. Los hematíes cuando se lesiona el vaso
 entran en contacto con la superficie herida y liberan el fac -
 tor R, el cual hace que se adhieran las plaquetas y conduce a
 la formación de conglomerados plaquetarios. El fraccionamiento
 de este extracto mostró posteriormente que el agente activo -
 era el adenosín difosfato (ADP). El conglomerado plaquetario -
 se presenta cuando el ADP en pequeña concentración se añade a
 un plasma citrado, rico en plaquetas. Hellem y colaboradores -
 formularon que es la adhesividad de las plaquetas y no su núme -
 ro total lo que es decisivo en la hemostasia. El ADP no se li -
 mita a los hematíes sino que puede extraerse de los tejidos y
 otras células distintas, por lo que de este modo es posible --
 iniciar la adhesión plaquetaria despues de un trastorno celu -
 lar.

Existen otro métodos que permiten mediar la capacidad
 de las plaquetas para adherirse a superficies sólidas, muchos -
 de estos métodos se basan en las modificaciones que sufren las
 plaquetas antes y después de exponer una muestra de sangre o -
 plasma a superficies de vidrio. Un método para valorar la ad -
 hesividad plaquetaria emplea sangre citrada que se introduce -
 mediante una jeringa graduada en el interior de una columna de
 vidrio a una velocidad constante. La reducción en el recuento
 plaquetario después del paso a través de la columna de vidrio
 se toma como una medida de adhesividad plaquetaria. Suele con -
 siderarse que la reducción en el número de plaquetas durante -
 el paso por la columna de vidrio, es debido a la adhesividad -
 de las plaquetas a las paredes de la misma. Existe también otro

método "in vitro" que no necesita ningún anticoagulante antes del contacto de la sangre con una superficie extraña; en este caso un filtro de vidrio. La adhesividad plaquetaria bajo estas condiciones en los individuos normales es del 36 al 60%. Estos valores están dentro de los límites normales en los trastornos de la coagulación sanguínea y en los enfermos que reciben heparina, pero es deficitario en los pacientes afectados de trombocitopenia y en la enfermedad de Von Willebrand. La retracción de las plaquetas en el filtro de vidrio necesita de un catión divalente, probablemente el calcio. Sin embargo, deben interpretarse con mucha cautela los resultados de las pruebas de adhesividad plaquetaria, debido a las posibles fuentes de error en el recuento plaquetario y en la pérdida de plaquetas que no sea debida a la adhesión de éstas a la superficie de vidrio, sino a la desintegración o a la formación de agregados plaquetarios.

IV.C - PRUEBAS PARA LA FASE II DE LA COAGULACION.

La protrombina, el factor V, el factor VII y el factor X deben existir en cantidades suficientes cuando se efectúan las pruebas "in vitro" a fin de convertir la protrombina en trombina (fase II de la coagulación) y provocar un tiempo de protrombina normal. Estos factores se denominan en forma colectiva como complejo protrombínico, y un fallo en la conversión de protrombina en trombina puede ser el resultado de un déficit de uno de estos factores o de una combinación de los mismos.

C.1 - Tiempo de protrombina. (Tiempo de protrombina plasmático).

La prueba de Quick es muy útil para determinar los trastornos de la segunda fase de la coagulación (conversión de pro-

trombina en trombina después de activar la tromboplastina.) La prueba de Quick mide el tiempo necesario para que el título de trombina del plasma alcance el nivel de coagulación en presencia de una cantidad fija de tromboplastina y calcio. La actividad de la protrombina se mide por el tiempo necesario para que se efectúe la coagulación, cuando se añade cierta cantidad de extracto hístico (tromboplastina) y cantidades óptimas de calcio a unas muestras determinadas y valoradas de plasma citrado oxalatado. El tiempo de protrombina sirve como un indicador específico de la fase II de la coagulación e incluye el estudio de todo el complejo protrombínico. (Protrombina y aceleradores, factor V, factor VII y factor X) El tiempo de protrombina normal mediante este método es de 11 a 15 segundos, sin embargo, no es posible precisar un tiempo de protrombina exacto, ya que se presentan ciertas oscilaciones en cada uno de los laboratorios. Simultáneamente se determina un control normal, pues el valor obtenido depende de la potencia de la tromboplastina usada. En términos de la actividad de la protrombina y en comparación con una curva de diluciones plasmáticas adecuadas, el valor normal es de 70 a 120%.

Un tiempo de protrombina elevado puede reflejar un déficit único o combinado de protrombina, factor V, factor VII, Factor IX y fibrinógeno. Si el contenido plasmático del fibrinógeno está disminuido, puede originarse también un tiempo de protrombina alargado, si bien este valor se determina químicamente. Un tiempo de protrombina normal es un signo que nos permite, incidentalmente, conocer el contenido normal de fibrinógeno del plasma; con la ayuda de pruebas de corrección simples

podemos determinar rápidamente la presencia de un déficit de los factores V y VII.

Es posible efectuar pruebas diferenciales conjuntamente con el tiempo de protrombina para detectar un déficit de factor V, factor VII, protrombina o factor X. Si al añadir plasma del enfermo a plasma desprotrombinizado existe una corrección del tiempo de protrombina de Quick, significa que el paciente presenta un déficit del factor V. El enfermo presenta un déficit del factor VII cuando el tiempo de protrombina de Quick se corrige mediante la adición de suero. Si no existe una mejoría mediante la adición de plasma desprotrombinizado o de suero, se ha de pensar que el enfermo presenta un déficit de protrombina.

El plasma normal, el plasma adsorbido y el suero, contienen los siguientes factores del complejo protrombínico: plasma normal - protrombina, factor V, factor VII y factor X; suero normal - factor VII y factor X; plasma adsorbido - factor V.

La diferenciación de los déficits del complejo protrombínico, se indica en la lámina 11. Un déficit de factor X presenta el mismo cuadro que un déficit de factor VII, por ello no está incluido en la tabla.

Otra prueba que permite diferenciar el déficit del factor V del defecto de factor VII se basa en que, cuando el plasma oxalatado se almacena, el factor V desaparece rápidamente, mientras que el factor VII y la protrombina permanecen en concentración elevada.

C.2 - Déficit combinado de protrombina y factor VII.

DIFERENCIACION DE LOS DEFICITS DEL COMPLEJO PROTROMBINICO.

(Lámina 11)

Déficit del factor que causa el tiempo de pro- trombina anormal (pro- longado)	Efecto de la adición de		
	Plasma normal	Suero	Plasma adsorbido
Protrombina	Corrige	No corrige	No corrige
Factor V (factor lábil)	Corrige	No corrige	Corrige
Factor VII (factor estable)	Corrige	Corrige	No corrige

Si el plasma del enfermo no corrige el tiempo alargado - del plasma que contiene factor VII, pero no factor V, significa que existe un déficit de factor V. Si existe factor V y la adición de pequeñas cantidades de factor VII corrige únicamente en forma parcial el tiempo de protrombina, puede suponerse entonces que existe un déficit tanto de protrombina como de factor - VII.

C.3 - Factor Stuart-Prower (Factor X).

Una investigación de los enfermos con un tiempo de protrombina de Quick alargado, conduce al descubrimiento de un déficit que, por otra parte, se inicia como un déficit de factor VII. El factor Stuart-Prower (factor X) existe en el plasma -- normal, es relativamente termoestable y se conserva bien en el almacenamiento. Este factor es esencial tanto para la producción de tromboplastina plasmática como para la conversión de protrombina en trombina mediante su interacción con el extracto hístico. El factor X y el factor VII se absorben por el fosfato tricálcico y otros agentes absorbentes. El déficit de factor X presenta una prueba de generación de tromboplastina anormal; este déficit se diferencia del defecto de factor VII cuando el stypven (veneno de víbora Russel) se combina con la cefalina y reemplaza la tromboplastina hística en la prueba de protrombina. Un tiempo de protrombina anormal se obtiene pues, cuando existe un déficit del factor Stuart-Prower, en contraste con un tiempo de protrombina normal con el plasma deficitario del factor VII.

El factor VII no es necesario en la prueba de generación de tromboplastina, mientras que el factor X sí es un ingrediente necesario. El tiempo de coagulación en el déficit de este --

factor se encuentra ligeramente prolongado. Los valores del factor X son bajos en los recién nacidos prematuros con un aumento de los mismos hacia los valores normales al sexto día de vida, tanto si se ha administrado vitamina K al nacer como si no se ha hecho.

IV.D - PRUEBAS PARA LA FASE III DE LA COAGULACION.

D.1 - Déficit de fibrinógeno.

El fibrinógeno, mediante una formación suficiente de trombina, se convierte en fibrina sólida. Este elemento se encuentra en el plasma a una concentración de unos 180 a 400 mg. por 100 cc. Una concentración umbral de por lo menos 60 mg. por 100 cc. es necesaria para que se desarrolle la coagulación. Existen varios métodos para la cuantificación del fibrinógeno una vez que éste se ha separado del plasma. Uno de los métodos más sencillos de uso clínico consiste en medir la turbidez de una suspensión de fibrinógeno precipitado en medio salino con un espectrofotómetro. Una prueba simple para determinar la presencia de fibrinógeno en la sangre coagulable, es la adición de tromboplastina o trombina. La sangre permanece incoagulable en los enfermos afectados de fibrinopenia.

Una atención creciente han despertado los estados fibrinolíticos y, el advenimiento de inhibidores fibrinolíticos, tales como el ácido épsilon-amino-caproico han desarrollado métodos para demostrar la presencia de un aumento en los valores de plasminógeno, de plasmina y de ambos. El método más sencillo consiste en el uso de sangre total o de plasma para medir el grado de fibrinólisis. La sangre total se deja coagular en un tubo a 37°C y se observa al cabo de 24 horas. Se considera la

prueba como positiva si no se observa el coágulo. Cuando el plasma normal sustituye a la sangre completa, la coagulación ocurre al agregar trombina o calcio y a continuación se incuba en condiciones estériles a 37°C. Las hemorragias anormales cuando se emplea sangre total o plasma, no pueden ser atribuidas a fibrinolisis si el coágulo es intacto después de 24 horas de la coagulación. La fibrinolisis en esas pruebas es difícil de estudiar -- cuando los valores de fibrinógeno están disminuidos. De cualquier manera el coágulo normal requiere más de 24 horas para que sobrevenga la lisis, por lo tanto los valores por debajo de este período son anormales.

D.2 - FI test.

La fibrinolisis en el curso de la coagulación intravascular (desfibrinación) es susceptible de formar productos de disociación de la fibrina o del fibrinógeno en la circulación, los cuales son reconocibles. En un porta objetos se colocan una gota de suero del paciente con una gota de FI test (látex anti human fibrinogen reagent) y se mezclan con un palillo de madera sobre una area de 20 x 25 mm aproximadamente ; se balancea lateralmente el porta objetos y se observa, mediante el microscopio, si hay aglutinación. Se registra el tiempo necesario para la aglutinación y se repite la misma operación en un testigo sano para comparar los resultados.

Interpretación.- La aglutinación positiva con dilución alta señala la presencia de una mayor cantidad de productos de disociación. Aunque el anticuerpo es un antifibrinógeno humano, la aglutinación se verifica con los productos de desintegración de la fibrina.

Otros métodos de determinación de la fibrinólisis comprenden: el tromboelastograma, que registra la formación y lisis de fibrina; el método de la placa de fibrina, que mide las zonas de digestión en placas de fibrina y la técnica de Ouchterlony, basada en la doble inmunodifusión. Otras técnicas de empleo habitual para determinar los productos de desintegración de la fibrina, son el inmuno ensayo de hemaglutinación de hemáticos curtidos (prueba TRCHII), la prueba de agregación de estafilococos, la prueba de floculación y el ensayo de actividad anticoagulante. La sensibilidad de cada prueba varía pues existen diferencias en la sensibilidad de cada sistema de prueba ante el fibrinógeno no digerido y los fragmentos de degradación intermedia. En un estudio en que se utilizaron seis técnicas diferentes de reconocimiento de los productos de degradación de la fibrina, la prueba de TRCHII fué la más reactiva, pero se observó que la prueba de floculación era fidedigna, rápida, simple y de un valor máximo en situaciones clínicas de urgencia. Otros investigadores que utilizaban la prueba de TRCHII, la inmunodifusión, la aglutinación de látex (FI test) y la agregación de estafilococos, pudieron determinar los elevados niveles de productos de degeneración de la fibrina presentes en enfermos de coagulopatías de consumo. (Ver cuadro 13).

DEFICIENCIAS DE FACTORES HEMOSTATICOS Y DATOS DE LABORATORIO

DE LAS FIBRAS.

(Cuadro # 13)

<u>Test</u>	<u>Test del torniquete</u>	<u>Tiempo de coagulación.</u>	<u>Retracción del coágulo.</u>	<u>Recuento de plaquetas.</u>	<u>Tiempo de hemorragia.</u>	<u>Consumo de protrombina.</u>	<u>Tiempo de protrombina.</u>	<u>Tiempo de pro-trombina parcial.</u>	<u>Hicks Pitney (tiempo de generación de trombo-plastina)</u>	<u>Tiempo de generación de trombo-plastina.</u>
Normal	Menos de 5 petequias	5-10 minutos.	Completa a las 24 horas	150,000 a 400,000	3 minutos o menos	Mayor de 15 segundos	12 segundos.	40-80 segundos.	7-12 segundos	7-12 segundos.
Globulina antihemofílica (VIII) leve	-	Normal o prolongado	Normal	Normal	Normal	Normal o anormal	Normal	Anormal.	Anormal	Anormal corregido por el plasma.
Globulina antihemofílica (VIII) grave.	-	Prolongado	Normal	Normal	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal corregido por el plasma.
Componente Tromboplastínico del plasma (IX) leve	-	Normal o prolongado	Normal	Normal	Normal	Normal o anormal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal corregido por el suero
Componente Tromboplastínico del plasma (IX) grave	-	Prolongado	Normal	Normal	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal corregido por el suero
Antecesor Tromboplastínico del plasma (XI)	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal corregido por el plasma y suero
Portador Hageman (XII)	-	Prolongado	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal corregido por el plasma y el suero

(Cuadro 13 continúa)

Test	Test del torniquete.	Tiempo de coagulación.	Retracción del coágulo	Recuento de plaquetas.	Tiempo de hemorragia.	Consumo de protrombina.	Tiempo de protrombina.	Tiempo de producción parcial.	Hicks Pitney (tiempo de generación de trombo-plastina)	Tiempo de generación de trombo-plastina.
Pseudohefifilia A (enfermedad de Von Willebrand)	+	normal	normal	normal	normal o prolongado	normal	normal	normal	normal	normal
Pseudohefifilia B	raras veces -	normal o prolongado	normal	normal	prolongado	anormal	normal	anormal	anormal	anormal corregido por el plasma.
Trombocitopenia	+	normal	anormal	disminuido	normal o prolongado	anormal	normal	normal	normal	anormal corregido por las plaquetas normales
Factor Stuart Prower (X)	-	normal o prolongado	normal	normal	normal o prolongado	anormal	anormal	anormal	anormal	anormal corregido por el suero
Factor V	-	normal o prolongado	normal	normal	normal o prolongado	-	anormal	anormal	-	-
Factor VII	-	normal	normal	normal	normal o prolongado	normal	anormal	normal	normal	-
Protrombina (II)	-	normal o prolongado	normal	normal	normal o prolongado	-	anormal	anormal	-	-
Fibrinógeno (I)	-	prolongado	anormal	normal	prolongado	-	anormal	-	-	-

V - SUBSTANCIAS QUE ALTERAN LOS MECANISMOS DE COAGULACION.

V.1 - ANTICOAGULANTES FISIOLÓGICOS.

La fluidez de la sangre circulante, depende de la integridad del endotelio vascular y de la presencia de anticoagulantes naturales (antitrombina plasmática, heparina y antitromboplastina).

Factores de la superficie endotelial.

Probablemente los dos factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular normal sean la integridad del endotelio, que impide la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco, y en segundo lugar, una capa molecular de proteína cargada negativamente adsorbida a la superficie interna del endotelio que repele los factores de la coagulación en las plaquetas, con lo cual impide la activación del mecanismo de coagulación. Cuando la pared endotelial se lesiona, se pierde su continuidad y su carga eléctrica negativa, lo cual ayuda a activar el factor XII y por consiguiente a poner en marcha la vía intrínseca de la coagulación.

Antitrombina.

Entre los anticoagulantes más importantes de la sangre se encuentran los que extraen trombina de la misma. Los dos más poderosos son los hilos de fibrina formados durante el proceso de coagulación y una globulina alfa denominada antitrombina III.

Acción antitrombínica de la fibrina. Cuando se está formando un coágulo, del 85 al 90% de la trombina producida es adsorbido por los hilos de fibrina que se van formando. Este proceso impide la difusión de la trombina hacia el resto de la san-

gre y por lo tanto, excluye la difusión excesiva del coágulo.

Heparina.

La heparina es un anticoagulante poderoso que se encuentra en el citoplasma de diversas células, incluyendo el citoplasma de animales unicelulares. Por lo tanto, la heparina probablemente sea producida por células muy diferentes en el cuerpo humano, aunque se han encontrado cantidades particularmente elevadas en las células cebadas localizadas en el tejido conectivo pericapilar de toda la economía. Químicamente la heparina es un polisacárido conjugado. Se cree que las células cebadas secretan continuamente pequeñas cantidades de heparina y que estas posteriormente difunden hacia el sistema circulatorio.

Las células cebadas son extraordinariamente abundantes en los tejidos que rodean los capilares del pulmón y en menor grado en los del hígado, ya que los capilares de estos dos órganos, reciben muchos coágulos embólicos; se comprende el porqué podrían en un momento dado necesitarse grandes cantidades de heparina en esta zona, ya que una producción suficiente de heparina evitaría el crecimiento ulterior de tales coágulos.

La concentración de heparina en la sangre normal se ha estimado que es hasta de 0.01 mg. por 100 ml. de sangre. Aunque esta concentración es de 10 a 100 veces menor que la utilizada generalmente en clínica para evitar la coagulación de la sangre, probablemente basta para ayudar a prevenir la coagulación sanguínea en el sistema circulatorio normal ya que en este caso se forman cantidades pequeñas de procoagulantes y por lo tanto, cantidades muy pequeñas de heparina pueden bastar para evitar la coagulación.

Antitromboplastina.

Según algunos autores, la antitromboplastina es un inhibidor lipídico cuyo incremento sería la causa de la hemofilia. Se ha demostrado por ejemplo, que el contacto del plasma de un enfermo hemofílico con amianto o vitrio aglutinaría normalmente mediante absorción del inhibidor. La transfusión de plasma hemofílico tratado mediante eliminación del factor inhibidor por este procedimiento de extracción con éter ha demostrado, por otra parte, un déficit de factor VIII en los experimentos "in vivo".

No obstante, la presencia de un inhibidor en el plasma hemofílico no debe ser eliminado. La demostración de la presencia de un anticoagulante en la sangre periférica como un síntoma intrínseco del estado hemofílico en el interior de la circulación, justifica la práctica de otros exámenes confirmativos.

Existe otro tipo de anticoagulantes que aunque normalmente no se observan en la circulación, sí pueden crearse dentro del organismo. Entre este tipo de anticoagulantes se encuentra el antifactor VIII que puede presentarse en pacientes con hemofilia previamente comprobada y en no hemofílicos. Cabe sospechar la presencia de este tipo de anticoagulantes en pacientes con hemofilia, cuando cesa la respuesta, antes satisfactoria, a la terapéutica sustitutiva con factor VIII. Estos sujetos suelen padecer enfermedad grave e historia de transfusiones frecuentes, si bien se registran excepciones a este cuadro.

La imposibilidad para demostrar predisposición genética - en cuanto al desarrollo de anticuerpos, ha sugerido que se estimula la aparición de éstos cuando se administra a los pacientes plasma que contiene un tipo distinto de molécula del factor VIII,

pues se ha sabido que este factor es una proteína sumamente compleja que parece existir en diferentes formas moleculares; de hecho, varios investigadores han demostrado material en el plasma de algunos pacientes con hemofilia grave, que neutraliza los anticuerpos del factor VIII. Este material neutralizante carece de toda actividad de coagulación y es quizá una forma alterada de la molécula del factor VIII.

Los anticuerpos contra el factor VIII en pacientes no hemofílicos pueden ser idiopáticos, originarse inmediatamente después del parto o coexistir con cualquiera de los padecimientos enumerados en el cuadro 14. El paciente advierte pronto la tendencia hemorrágica debido a la presencia de epistaxis, hemorragia vaginal rebelde, hematuria o melena. El tiempo de coagulación de la sangre total en estos pacientes se encuentra netamente prolongado así como el tiempo parcial de tromboplastina. La valoración específica revela ausencia o disminución manifiesta de factor VIII.

Se han descrito anticuerpos circulantes dirigidos contra los siguientes factores de la coagulación: fibrinógeno, factor IX y factor XIII. En el caso del fibrinógeno y del factor IX estos anticoagulantes son generalmente anticuerpos que se desarrollan después de la terapéutica transfusional en pacientes con afibrinogenemia congénita y hemofilia B. El inhibidor del factor XIII parece ser una sustancia que interfiere con el enlace cruzado de fibrina durante el paso de transpeptidación catalizado por el factor XIII activado.

Hampton ha descrito recientemente un anticoagulante derivado de los leucocitos de un sujeto con leucemia mielógena que -

PADECIMIENTOS ASOCIADOS CON EL DESARROLLO

DE ANTICUERPOS CONTRA FACTOR VIII

(Cuadro # 14)

Asma	Pénfigo
Artritis reumatoide	Eritema multiforme buloso
Cardiopatía reumática	Reacciones medicamentosas *
Arteritis temporal	Penicilina
Enteritis Regional	Sulfamidas
Colitis ulcerosa	Suero de caballo
	Arsenicales

* Generalmente se manifiestan por dermatitis exfoliativa.

prolonga el tiempo de coagulación y la prueba de generación de tromboplastina. Sin embargo, en general se observa rara vez -- anticuerpos circulantes en pacientes con este último padeci -- miento y la hemorragia suele depender de otros mecanismos.

V.2 - ANTICOAGULANTES FARMACOLOGICOS.

A pesar de la controversia reinante sobre su eficiencia, los anticoagulantes farmacológicos se emplean todavía extensa -- mente en el tratamiento de padecimientos tromboembólicos. Ahora bien, recientemente hemos sabido con más precisión de la exis -- tencia del fenómeno de las interacciones medicamentosas y han -- sido los anticoagulantes por vía bucal las drogas más amplia -- mente estudiadas al respecto. Los agentes de tipo cumarínico, -- especialmente la warfina sódica (cumarina) son los anticoagulan -- tes prescritos con más frecuencia en Estados Unidos. Sabemos -- por otra parte que un número cada vez mayor de compuestos admi -- nistrados simultáneamente alteran la respuesta a los anticoagu -- lantes, sobre todo los utilizados por vía bucal. Estas drogas -- pueden influir sobre los anticoagulantes en ambos sentidos, ya que unas veces potencian su acción e incrementan el riesgo de -- manifestaciones hemorrágicas y en otras ocasiones disminuyen su eficacia.(Cuadro 15).

Fisiología y modo de acción de las cumarinas.

Link y colaboradores, en 1941 identificaron el producto -- 3,3' metilen bis (4-hidroxi cumarina) (dicoumarol) como el com -- puesto tóxico del trébol dulce en mal estado causante de las ma -- nifestaciones hemorrágicas graves, a menudo mortales, en bovinos. Mas tarde, se dispuso de varias modificaciones del producto --

original para uso terapéutico. El lugar de acción de las cumarinas es la célula hepática, en donde actúan como antagonistas de la vitamina K liposoluble que el hígado necesita para la síntesis normal de los cuatro factores de la coagulación que integran el grupo protrombínico (II, VII, IX y X). La vitamina K -- participa como grupo prostético de los sistemas enzimáticos de los cuales depende la síntesis de estos factores de la coagulación. Se desconoce el mecanismo por virtud del cual las cumarinas interfieren en la acción de la vitamina K, pero se ha postulado que actúan como inhibidores competitivos de dicha vitamina. El estado de hipocoagulación producido por la disminución de los factores dependientes de la vitamina K, se traduce en la supresión del coágulo de fibrina en el árbol vascular. Existen pruebas que indican que la cumarina disminuye la adhesividad de las plaquetas, pero apenas se conoce la importancia de esta acción en la terapéutica anticoagulante.

Las cumarinas administradas por vía bucal son completamente absorbidas por el intestino delgado y transportadas en la sangre unidas por enlaces laxos de albúmina. Se estima que en niveles terapéuticos el 97% de estas drogas se hallan ligadas a las proteínas. Las cumarinas son metabolizadas en el hígado por enzimas localizadas en los microsomas del retículo endoplásmico de las células hepáticas parenquimatosas. Otros diversos compuestos químicamente útiles son metabolizados de manera similar. Los productos de degradación que no poseen actividad anticoagulante, son excretados en la orina. La semidesintegración promedio de la warfina se estima en 42 horas, con amplia variabilidad, 15 a 58 horas en individuos normales.

Ciertas drogas alteran la eficacia de las cumarinas - - al interactuar sobre diversas etapas de esta vía metabólica - - o mediante modificación de la disponibilidad de vitamina K en - el hígado. (Cuadro 15).

Drogas que pueden incrementar el efecto de las cumarinas.

Es sabido que las drogas que disminuyen la disponibilidad de vitamina K, potencian los efectos de las cumarinas. La vitamina K es sintetizada por la flora bacteriana del intestino y procede además de la dieta; las sulfonamidas y los antibióticos, al suprimir el crecimiento de la flora bacteriana, agotan una de estas fuentes de aportación de vitamina K, lo que ha sido postulado como causa de un aumento en la respuesta hipoprotrombinémica, confirmada ésta por estudios de experimentación en animales. Sin embargo, estudios recientes han venido a demostrar que este hecho adquiere importancia sólo cuando se restringe también el aporte dietético de vitamina K. Este problema puede presentarse en sujetos que antes de ser sometidos a una operación han sido tratados con cumarínicos y han estado bajo régimen dietético, aunado esto, a un tratamiento con antibióticos esterilizantes del intestino.

Las drogas que desplazan a la cumarina de su enlace con las proteínas potencian su acción. El derivado de tirazol fenil butazona es el ejemplo mejor conocido de una droga que ejerce este efecto.

Es sabido que ciertas drogas compiten con las cumarinas en cuanto a su sede de degradación en el hígado, difenil-hidantoina (dilantina) y tolbutamida, son ejemplos de drogas metabolizadas en el hígado de manera similar a las cumarinas. En -

DROGAS QUE AFECTAN EL EFECTO HIPOPROTROMBINEMICO
DE WARFARINA.

(Cuadro # 15)

<u>Drogas que pueden Potenciar el efecto</u>	<u>Referencias</u>	<u>Drogas que pueden retardar el efecto</u>	<u>Referencias</u>
Fenilbutazona	1	Barbitúricos	18
Oxifenilbutazona	16	Penobarbital (Luminal)	
Salicilatos	40	Secorbital (Seconal)	
Indometacina (Indocina)	17	Amobarbital (Amital)	
Acetaminofén	2	Heptabarbital (Medomín)	
Clofibrato	18	Meprobarbato	18
Antibióticos esterilizantes del intestino	14	Glutetamida (Doridén)	18
Cloramfenicol	6	Etilclorovinol (Placidyl)	7
Sulfamidas	33	Griseofulvina	7
Sulfato de Quinidina	21	Estrógenos	38
Tiroxina-D	20,36	Corticosteroides supra-renales	5
Esteroides Anabólicos			
Metandrostenolona (Dianabol)	28	Anticoncepcionales por vía bucal	38
Moretandrolona	33	Diuréticos (Mercuriales y tiazidas)	10
Difenilhidantoina (dilantina)	15	Vitamina C	31
Tolbutamida	22		
Cincófono	19		
6-Mercatopurina (Purineto)	3		
Peniramidol (Amalexina)	4,36		
Inhibidores de monoamino oxidasa	30		
Metilfenidato (Ritalín)	12		

consecuencia, cualquiera de estas drogas administradas en combinación, hará más lento el metabolismo de una y otra con demora de su excreción y aumento sanguíneo de sus concentraciones. En estos casos pueden sobrevenir consecuencias inversas, en el sentido de que un paciente tratado con curarina y tolbutamida desarrolle hipoglicemia, y otro que recibe curarina y difenilhidantoína represente un riesgo potencial para el desarrollo de intoxicación por difenilhidantoína. Por el contrario, en un paciente que recibe curarina simultáneamente con tolbutamida o difenilhidantoína y se suspende cualquiera de estas últimas, aumenta la velocidad de degradación de la curarina, con lo que disminuye la eficacia del esquema posológico previamente trazado. La fenindiona, no ejerce efectos similares sobre el metabolismo de la tolbutamida y se recomienda como el anticoagulante de elección en diabéticos tratados con tolbutamida.

El cloramfenicol se ha mencionado como un fármaco que inhibe directamente la actividad de las enzimas que degradan a las cumarinas, quizá debido a su capacidad para suprimir la síntesis de proteínas.

Los salicilatos ejercen muchos efectos sobre la hemostasia, incluyendo una acción hipoprotrombinémica de tipo cumarínico. En el hombre, se valoró por estudios diversos el efecto hipoprotrombinémico de los salicilatos, sobre todo en pacientes sometidos a grandes dosis de estos medicamentos para el tratamiento de fiebre reumática, tan sólo se observó ligera disminución de los valores de protrombina en grado insuficiente para causar manifestaciones hemorrágicas. Sin embargo, el ácido acetil salicílico induce otras anomalías más graves en el sistema hemostático.

tico, las cuales serán descritas en detalle más adelante.

El feniramidol (analexin) es un relajante muscular que produce prolongación del tiempo de protrombina y manifestaciones hemorrágicas cuando se administra junto con anticoagulantes por vía bucal y se ha postulado que inhibe el metabolismo de los anticoagulantes bucales por inhibición enzimática microsómica en el hígado.

Se ha sugerido que el alcohol aumenta los efectos de los anticoagulantes por vía bucal, si bien, estudios al respecto han demostrado que la absorción ocasional de cantidades moderadas -- e incluso grandes de alcohol por pacientes estabilizados con terapéutica cumarínica no alteran su tiempo de protrombina. Por -- otra parte, los alcohólicos crónicos no son en general candida -- tos adecuados para la terapéutica anticoagulante a largo plazo, en virtud de la hepatopatía concomitante.

Existen cierto número de drogas que pueden aumentar en -- ocasiones el efecto hipoprotrombinémico de las cumarinas, si bien se desconocen los mecanismos por virtud de los cuales ejercen su efecto estas drogas.

Drogas que disminuyen el efecto de las cumarinas.

El grupo más importante y bien conocido de compuestos que se oponen a la acción de las cumarinas son los hipnóticos y se -- dantes, de los cuales el fenobarbital es el mejor conocido.

Estas drogas influyen en la acción de las cumarinas por -- un fenómeno conocido como inducción enzimática; en efecto, estimulan la síntesis de las enzimas del retículo endoplásmico y aumentan el contenido en el hígado de las enzimas que degradan a -- las cumarinas en los microsomas. Como consecuencia de este aumento

en la actividad enzimática, buen número de drogas incluyendo -
 cumarinas, son metabolizadas a un ritmo más acelerado. Se ha --
 comprobado que los valores plasmáticos de las cumarinas son más
 bajos cuando se administran al mismo tiempo que el fenobarbital,
 que cuando se prescriben solas, lo que requiere aumentar la do-
 sis de cumarina para lograr los valores terapéuticos deseados.-
 A la inversa, cuando se suprime el fenobarbital, es preciso re-
 ajustar cuidadosamente la dosis de cumarina, ya que en caso --
 contrario se producirá una disminución excesiva de los valores
 de protrombina con las consecuencias hemorrágicas subsiguientes.
 Además del fenobarbital, cabe citar entre otros barbitúricos -
 con efectos similares, al cecobarbital, amobarbital y heptabar-
 bital. Entre otros compuestos que muestran antagonismo a las --
 cumarinas por mecanismos similares se incluyen: glutetamida (do-
 riden), etil clorobinol (placidyl), clorobutanol (cloretona), -
 y meprobamato glisofulvina; por el contrario, no poseen propie-
 dades similares el clorodiasepóxido (librium), diazepam (valium)
 y haloperidol (aldol). Procede señalar que muchas de las drogas
 señaladas suelen prescribirse a pacientes sometidos a terapéu-
 tica anticoagulante a largo plazo, tanto en el hospital como en
 el hogar. La adición o supresión requiere reajuste de la dosis
 anticoagulante.

Se comprobó que el hidrato de cloral, otro sedante de uso
 frecuente, disminuye la semi desintegración plasmática de las cu-
 marinas y se consideró como antagonista de los anticoagulantes -
 por vía bucal, por un mecanismo análogo al de los barbitúricos.

Se afirma que los multivitamínicos que contienen vitamina
 K disminuyen la eficiencia de las cumarinas. Sin embargo, una --

revisión de los preparados multivitamínicos disponibles en el comercio ha revelado que dicha vitamina no se encuentra incluida entre sus ingredientes. Existen pruebas que indican que la vitamina C a grandes dosis induce resistencia a cumarinas. Algunos productos medicamentosos por vía parenteral son amortiguados usando ácido ascórbico como las tetraciclinas. Sin embargo, precisa una valoración ulterior si tal hecho ejerce alguna influencia sobre las cumarinas.

En el cuadro 14 se incluye una lista que seguramente aumentará con el tiempo, de las drogas que alteran la respuesta de las cumarinas. En forma ininterrumpida, enriquecen el arsenal terapéutico nuevos compuestos químicos, algunos de los cuales pueden ser antagonistas de los derivados de la cumarina. En la actualidad es práctica común la prescripción de diversos medicamentos simultáneamente al mismo enfermo. No debe sorprender la aparición de alteraciones inesperadas en el tiempo de protrombina o en otras pruebas similares durante la terapéutica anticoagulante por influjo de una variedad de factores, incluyendo entre los mismos las influencias fisiológicas, metabólicas hereditarias y psicológicas, así como interacciones medicamentosas, siendo estas últimas las más importantes. Siempre que se añade o suprime una droga del régimen terapéutico de un paciente, procede considerarla como una productora potencial de una alteración en la eficacia del anticoagulante, debiendo vigilar con gran minuciosidad el tratamiento. Por último, el clínico no debe olvidar que los anticoagulantes pueden interferir en la acción de otros medicamentos con consecuencias más o menos peligrosas. (Cuadro 16).

PLANES DE DOSIFICACION PARA DROGAS DE TIPO CUMARINA Y INDANDIONA.

(Cuadro # 16)

Droga		Dosis (mg)*		Respuesta (Hs)	
Clase	Nombre genérico.	Inicial	Diaria de sostén.	Comienzo de actividad después de dosis inicial	Vuelta a la normalidad después de la última dosis.
	Bishidroxycumarina	Primer día 300 Segundo día 200	25-100	48 - 96	48 - 96
Cumarina	Etilbiscumacetato	Primer día 900-1 500 Segundo día 300-900	100-500	24 - 36	24 - 48
	Warfarín	Primer día 40-6 Segundo día 0-15	5-10	30- 48	72 -110
Indandiona	Fenindiona	Primer día 200 Segundo día 100	25-100	24 - 48	48 - 72

* Importa advertir que las dosis señaladas representan una simple aproximación general, y que la dosis necesaria para un paciente determinado puede variar mucho en más o en menos.

V.3 - ACIDO ACETIL SALICILICO Y LA FUNCION PLAQUETARIA.

En 1955 Beaumont y Willie comprobaron que la administración de aspirina se acompañaba en ocasiones de episodios hemorrágicos. Más tarde Quick demostró que la aspirina prolongaba el tiempo de hemorragia en más del 50% de una serie de estudiantes sanos tras la ingestión de 1.3 g. de aspirina y en algunos casos esta prolongación se presentaba tras la ingestión de 0.65 g. del fármaco. En los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand Quick demostró también que la aspirina prolongaba el tiempo de hemorragia y propuso el uso de la prueba de tolerancia de la aspirina para facilitar el diagnóstico de esta afección. Weiss y Alerdot, O'Brien y Zucker y Peterson descubrieron que la aspirina inhibía la aglomeración de las plaquetas inducida por colágena y la segunda onda de dicha aglomeración provocada por ADP y adrenalina. En estudios posteriores Weiss y colaboradores demostraron que la ingestión de 1.5 gramos de aspirina producía prolongación del tiempo de hemorragia con disminución de la respuesta a la colágena dos horas después de la ingestión. Comprobaron estos autores que la concentración de ADP en el interior de las plaquetas era normal pero que su liberación a partir de las mismas se hallaba perturbada. La respuesta normal de las plaquetas a la colágena no se normalizó hasta 7 días después de ingerir aspirina y basándose en estos estudios Weiss y colaboradores concluyeron que la aspirina producía un defecto que persistía durante el transcurso de toda la vida de la plaqueta e impedía la liberación normal de ADP. Spaet y Lejnieks demostraron que las plaquetas expuestas a la aspirina se adherían normalmente a las fibras de colágena y confirmaron que este - -

fármaco afectaba específicamente la liberación por parte de las plaquetas, pero no afectaba la adherencia de las mismas a la colágena. El salicilato de sodio no inhibió la función de las plaquetas, lo que indica que el grupo acetilo es esencial para la producción de este efecto. Estudios recientes sugieren que la acetilación de las proteínas de las plaquetas por la aspirina desempeña un papel importante en la producción de este defecto. La ingestión de aspirina puede producir hemorragia grave en ciertas situaciones. Kaneshiro y colaboradores, han demostrado que el tiempo de hemorragia se prolonga y la posibilidad de hemorragia grave aumenta cuando los pacientes con hemofilia ingieren aspirina. Todo enfermo sometido a cirugía debe reducir al mínimo la ingestión de aspirina una semana antes de la intervención con el objeto de reducir al mínimo la posibilidad de hemorragia grave durante el acto operatorio. Finalmente, los individuos con lesiones que les exponen a hemorragias pueden experimentar pérdidas graves de sangre cuando ingieren aspirina.

VI - PRECAUCIONES DEL CIRUJANO DENTISTA ANTE UN PACIENTE FALLO.

En los capítulos anteriores han sido descritos los distintos mecanismos de la coagulación, así como los factores que intervienen en esos mecanismos. De igual forma, fueron descritos los trastornos que pueden presentarse en cada una de las fases en el proceso de coagulación y las medidas terapéuticas más comunmente usadas. Sin embargo, a lo largo del desarrollo de este trabajo, ha hecho falta enfatizar respecto de la importancia de los procedimientos preventivos que el cirujano dentista tiene a la mano para evitar, en la mayoría de los pacientes, las complicaciones hemorrágicas post-operatorias que son tan frecuentes, tratése o no de pacientes con problemas de coagulación.

Probablemente las medidas más importantes son las que se toman antes de la intervención, y de ellas, la más importantes, quizá, la correcta anamnesis del paciente seguida de una evaluación física y de las pruebas de laboratorio cuando se sospecha alguna anormalidad. Esta evaluación del paciente aportará datos adicionales para anticiparse a las complicaciones que pudieran surgir durante el tratamiento.

HISTORIA CLINICA:

El paciente deberá ser interrogado con respecto a posibles antecedentes de hemorragia post-quirúrgica o post-extracción. Es fundamental averiguar si el paciente se encuentra bajo terapéutica con medicamentos tales como: salicilatos, anti-coagulantes, hormonas o preparados anti-anémicos con hierro, --

ya que todos estos compuestos se relacionan, en un momento dado, con problemas hemorrágicos. En los casos en que se sospeche la existencia de algún trastorno hemorrágico, un interrogatorio más minucioso arrojará luz sobre defectos sutiles de la coagulación.

Los antecedentes de leucemia, hemofilia o de cualquiera otra enfermedad hemorrágica obligan al cirujano dentista a realizar una consulta con el hematólogo que trate a estos enfermos; de esta manera podrá establecerse un programa conjunto -- para el tratamiento general del paciente en cuestión.

Los antecedentes familiares, aún cuando a menudo se les pasa por alto, suelen ser muy importantes así como el estudio radiológico cuando se planean intervenciones en hueso.

Por lo que respecta a la evaluación física de los pacientes, la piel puede representar un punto importante para el diagnóstico de algunos padecimientos hemorrágicos, en los cuales se presentan con frecuencia petequias, equimosis y hematomas. El color de la conjuntiva de los ojos puede señalar la presencia de un trastorno hepático con la consecuente repercusión de este hecho en los mecanismos de coagulación. El estado y el color de las encías y de los labios, así como de los lechos unguiales, puede revelar la existencia de una enfermedad hepática, leucemia, anemias, etc., afecciones todas, capaces de disponer a hemorragias.

Una vez terminada la historia clínica y la evaluación física del paciente, cualquier hallazgo anormal deberá ser investigado hasta obtener una conclusión satisfactoria, lo que permitirá al clínico dar al problema el grado de significación

que le corresponda, así como establecer la terapéutica apropiada a cada caso.

Es importante subrayar en este momento que el cirujano dentista deberá trabajar de manera conjunta y en estrecha colaboración con el médico especialista, en este caso un hematólogo, para lograr una mejor atención del paciente y de esta manera minimizar el riesgo de complicaciones post-operatorias por hemorragia.

Este capítulo pretende exponer una serie de medidas prácticas de aplicación local que conduzcan al control de la hemorragia profusa en aquellos pacientes en los cuales la historia clínica ha sido omitida o bien ésta no aportó ningún dato significativo al respecto de algún tipo de tendencia hemorrágica.

Existen actualmente en el comercio una serie de productos que contienen sustancias procoagulantes y que se utilizan como medidas locales para controlar la hemorragia de distintas partes del cuerpo. Este tipo de medicamentos pueden ser usados en boca con resultados bastante satisfactorios, evitando de esta manera complicaciones mayores tanto al clínico como al paciente.

A continuación haré mención de los productos de este tipo que son utilizados con mayor frecuencia en la clínica así como de sus indicaciones.

1.- Adrenalina.

Este medicamento posee una fuerte acción vasoconstrictora; sin embargo no tiene ninguna validez terapéutica cuando la hemorragia se debe a un trastorno de la coagulación. Así mismo,

este medicamento no debe emplearse en pacientes con hipertensión grave o con enfermedad cardiovascular ya que su absorción puede ser peligrosa.

Por otra parte, si se exponen grandes superficies de la boca a este medicamento en aplicaciones tópicas en concentraciones de 1:1000 también puede ocasionar efectos tóxicos importantes. Este agente en aplicación tópica al 1:1000 o bien en inyección local al 1:50000 es transitoriamente eficaz para controlar la hemorragia ya que sus efectos son reversibles.

La adrenalina detiene rápidamente la hemorragia, acción transitoria que generalmente dura lo suficiente como para que se forme un buen coágulo en la luz del vaso lesionado. No obstante, el paciente debe ser controlado cuidadosamente una vez que ha desaparecido el efecto vasoconstrictor, dado que el desprendimiento del coágulo puede reanudar la hemorragia. Si bien se trata de una sustancia fisiológica, la adrenalina ha ocasionado serias reacciones de hipersensibilidad por aplicación tópica.

No obstante lo anteriormente expuesto, la adrenalina es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados no sólo como medida coagulante local, sino como complemento de los anestésicos locales más frecuentemente utilizados en odontología. Cabe señalar pues que el uso de este medicamento en pacientes con problemas de la coagulación es sumamente restringido y prácticamente ineficaz.

2) - Solución de Monsel. Los tópicos con solución de sulfato férrico precipitan las proteínas y pueden utilizarse en zonas de hemorragia capilar (en napa). Es relativamente in-

ofensivo para los tejidos y rinde buenos resultados.

3) - Trombina.

Se aplica al igual que los anteriores en forma tópica y actúa como agente hemostático en presencia de fibrinógeno plasmático. Nunca debe aplicarse por vía parenteral. Su uso es de gran valor, ya que actúa fisiológicamente favoreciendo el procedimiento normal de coagulación sin alterar la integridad de los tejidos.

4) - Veneno de víbora Russell. (Stipven)

Es un preparado de tromboplastina que se presenta en ampollitas de 5 ml y se aplica en forma similar a los anteriores, promueve la coagulación sanguínea incrementando la concentración local de tromboplastina, substancia que resulta esencial para que se inicie el proceso de coagulación sanguínea.

5) - Acido Tánico.

El ácido tánico es una substancia que coagula las proteínas y promueve la coagulación sanguínea; se presenta comercialmente en saquitos similares a los del té y se aplica haciendo morder al paciente el saquito sobre la zona hemorrágica. Este medicamento se utiliza de preferencia como remedio casero ya que actualmente se cuenta con otros métodos más eficaces para uso clínico.

6) - Espuma de gelatina. (Gelfoam)

Es una esponja de gelatina que destruye la integridad plaquetaria para establecer una red de fibrina que propicie el establecimiento de un coágulo estable. Se absorbe en el término de 4 a 6 semanas.

7) - Celulosa oxidada. (Oxigel).

Es una sustancia absorbible que libera ácido celulósico que tiene gran afinidad con la hemoglobina y da origen a un coágulo artificial. Se absorbe en un lapso aproximado de seis semanas y su acción no aumenta con la aplicación de trombina u otros agentes hemostáticos dado que éstos son destruidos por la elevada acidez del material. Se presenta en forma de gasa o algodón y no debe ser humedecida antes de su aplicación ya que la acidez así creada inhibe la epitelización; hecho por el cual no debe ser colocada sobre superficies epiteliales.

8) - Celulosa oxidada y regenerada (Surgicel).

Presenta algunas ventajas sobre el preparado anterior, ya que la almohadilla de gasa es más resistente y se adhiere más; sus derivados ácidos no impiden la epitelización y por lo tanto este medicamento sí puede ser utilizado en superficies epiteliales. Se presenta comercialmente en forma de una cinta gruesa o bien, en frasco con trozos pequeños.

9) - Esponja de fibrina (hemofibrine).

Es un antihemorrágico fisiológico de origen bovino que permite la formación de un coágulo normal que es reemplazado lentamente por un tejido recubierto de epitelio sano. Aplicado directamente sobre el hueso no provoca reacción alguna ni impide la regeneración ósea. Es un material totalmente reabsorbible que se adhiere fuertemente a la superficie cruenta. Se aplica sobre la herida después de limpiar el alveolo para eliminar todos los restos. La esponja de fibrina también puede sumergirse en una solución acuosa de antibiótico o de trombina, antes de aplicarse sobre la herida haciendo ligera presión durante 60 --

segundos.

10) - Hielo.

La aplicación local de hielo acompañada de presión digital sobre la herida, es un recurso terapéutico que puede ser -- efectivo para cohibir hemorragias post-extracción, en pacientes sanos; sin embargo, la aplicación de este recurso en los pacientes con problemas de la coagulación es muy limitada, ya que si bien es cierto que existe un efecto vaso constrictor, éste es -- un recurso poco práctico y no muy efectivo, aunque en casos de emergencia podría considerarse.

Existen otra serie de medidas locales que pueden ser utilizadas como recursos válidos para lograr la formación de un -- coágulo estable en pacientes sanos, sin embargo, este tipo de -- medidas como la termocauterización, las suturas y las ligaduras, no sólo no son eficientes en pacientes con trastornos de la coagulación, sino que resultan contraproducentes ya que en el caso de la termocauterización, causan una mayor destrucción del tejido y por consiguiente aumento de la hemorragia. En el caso de -- las suturas, la compresión de los tejidos debido a la hemorragia que persiste por debajo de los puntos, puede ocasionar en -- un momento dado, necrosis de los tejidos suturados y por consiguiente un problema mayor del que ya existía, además de que por este medio, no se consigue la pretendida hemostasis.

En pacientes hemofílicos y con otro tipo de trastornos de la coagulación, el uso de férulas que protegen las heridas ocasionadas tras una extracción dental o cualquier otro procedi -- miento operatorio en cavidad bucal, son de gran utilidad ya que

ejercen una presión constante sobre el área ayudando de esta forma al establecimiento de un coágulo estable y protegiendo físicamente la herida.

* Nota. La solución de Monsel, el veneno de víbora -- Russell y la trombina deben usarse únicamente sobre gasas simples o yodoforradas, algodón o espuma de gelatina (gelfoam) y no sobre celulosa oxidada (oxicel) ya que con ésta, forman un compuesto ácido que los vuelve completamente inactivos.

Ante la imposibilidad de realizar un diagnóstico diferencial adecuado en el consultorio dental, una vez que se ha presentado un problema hemorrágico, el cirujano dentista debe conocer las medidas terapéuticas locales aplicables a esos casos así como también, tener los conocimientos básicos al respecto de los trastornos que pueden dar origen a complicaciones hemorrágicas graves.

Las medidas terapéuticas locales anteriormente expuestas, no son de ninguna manera sustitutos de la terapéutica general que debe ser aplicada en aquellos pacientes que padecen déficits graves de cualquiera de los factores de la coagulación; son tan sólo medidas de emergencia que permitirán controlar la hemorragia profusa por un lapso de tiempo suficiente para trasladar al paciente a un centro hospitalario en donde pueda recibir la atención adecuada. Así mismo, este tipo de medidas idealmente deberían ser utilizadas tan sólo en aquellos pacientes con síndromes hemorrágicos mal diferenciados, o bien, en aquellos pacientes que presentan hemorragias prolongadas por primera ocasión.

Todas las medidas anteriormente descritas en este capítulo son de uso local; de las medidas que constituyen la terapéutica sustitutiva, la única que está al alcance del cirujano dentista es la vitamina K. No obstante, ésta no actúa (en su forma más rápidamente asimilable) antes de 4 horas, y su efecto se limita a casos muy específicos; por lo que una vez más se recomienda la elaboración de una historia clínica adecuada para prevenir complicaciones hemorrágicas post operatorias.

Los pacientes que presentan enfermedad hemorrágica grave generalmente están enterados de su padecimiento y en estos casos el cirujano dentista, como se mencionara anteriormente, deberá trabajar de manera conjunta con el especialista tratante. Estos pacientes deberán ser hospitalizados y tratados como pacientes de alto riesgo aún cuando se trate de una cirugía menor. Ello proporcionará un alto régimen de seguridad tanto para el paciente como para el clínico.

Solamente queda por agregar que el cirujano dentista deberá contar con los medicamentos necesarios para establecer un tratamiento local oportuno en los pacientes que presenten hemorragia profusa e inesperada en el consultorio. Cabé recalcar aquí la importancia de una cuidadosa historia clínica que permitirá al cirujano dentista dar el tratamiento adecuado al problema evitando así complicaciones de mayor importancia.

Es también importante señalar que en este tipo de pacientes deberán evitarse al máximo los procedimientos quirúrgicos innecesarios. Sin embargo cuando éstos sean inevitables deberán tomarse todas las precauciones previas a la intervención quirúrgica así como también deberá evitarse en lo posible el trauma

tismo excesivo de la zona por intervenir.

Si bien es cierto que el número de pacientes que presentan este tipo de problemas es muy reducido, con frecuencia presentan alteraciones que interesan al odontólogo ya que por naturaleza estos pacientes son bastante descuidados con su aseo bucal y si a este hecho aunamos la renuencia del cirujano dentista a atenderlos por el riesgo que representan, es frecuente que estos pacientes sean hospitalizados debido a problemas que pudieron haber sido atendidos a través de la consulta externa. Desde luego, y como ha sido reiterado en varias ocasiones, este tratamiento deberá ser llevado a cabo en estrecha colaboración con el especialista tratante.

CONCLUSIONES.

Podemos decir, en base a lo expuesto en esta tesis, que toda pérdida espontánea de sangre es anormal, por lo tanto, un síntoma que requiere investigación de la enfermedad causal.

Es evidente que los resultados de las investigaciones recientes dejan aún incógnitas por resolver. No obstante, es seguro que con el avance de la ciencia y el desarrollo de la tecnología en este campo se encontrarán las respuestas a estas interrogantes, y quizá entonces, podrá brindárseles a estos pacientes un tratamiento integral que asegure su supervivencia.

Por el momento, es evidente que ante el paciente el clínico es el responsable de las complicaciones que pudieran presentarse dentro del tratamiento que él ha iniciado, y por lo tanto el cirujano dentista está obligado a conocer las medidas terapéuticas a su alcance para resolver estas complicaciones. Es importante subrayar una vez más la trascendencia que tiene no sólo en este tipo de padecimientos, sino en cualquier otro tipo de patología, el desarrollo de una historia clínica completa que permita al cirujano dentista elaborar un diagnóstico acertado y brindar de esta manera un mejor tratamiento a sus pacientes.

Por último, espero que el material que he presentado sea útil para renovar el conocimiento de los conceptos actuales sobre el mecanismo de coagulación y para aportar una serie de medidas prácticas, para prevenir o afrontar con buen éxito los problemas hemorrágicos que se presentan en clínica, reportando de esta manera un beneficio a los pacientes y al cirujano dentista.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- AIA F., DENSON K. W. E., Excerpta Medica International Congress Series Number 252. Hemophilia Proceedings of the Seventh Congress of the World Federation Hemophilia. Ed. Excerpta Medica International Congress Series. 1973. P. 308.
- 2.- BOEHRINGER INGELHEIM. Historia de la Plaqueta. México.
- 3.- CAVALCANTI, Wes., DA MOTTA, K. M., MONTEIRO, Marinho H., First International Hemophiliac Conference. 14 th World Federation of Hemophilia General Assambly. Bonn, Alemania. Octubre 3-7 1980, Hemostasis (Supl. 1) p. 171.
- 4.- CLINICAS MEDICAS DE NORTE AMERICA. Trastornos Hemorrágicos. Ed. Interamericana. México, Enero 1972.
- 5.- CLINICAS ODONTOLOGICAS DE NORTE AMERICA.- Urgencias - Odontológicas. Ed. Interamericana Julio 1973. México.
- 6.- CUTTER, R., TURNEY, Vance. Lesions from Elastics Bands British Medican Journal. P. 445.
- 7.- DORDICK, B., COLE, L., Incidents of Dental Disease in Patients with defects of Coagulation. Journal of Dental Research 58 (Sps. Issue A.) 1979. P. 228.
- 8.- EVANS, B. E., IRVING S. P., ALERDORT L. W., Use of Micro Crystalline Collagen for Hemostasis After Oral Surgery in Hemophiliac. Journal of Oral Surgery. 1979. U.S.A. pp. 126-128.
- 9.- FILIPOV M., LISICKOV T., TANKOVSKI T., Surgical Stomatological Interventions in Hemophilia Patients. Stomatología. Sofía, Bulgaria. 1979.

- 10.- GLOGOFF M., BAUM S. M., SUSSMAN R., STEWART S.,
STOOPACK J. C., Management of the Hemophilic Oral -
Surgery Patient. Journal of Oral Surgery. 30 (4) 1972
pp. 252-262.
- 11.- GOODMAN Louis, M. A., M. D., GILMAN Alfred. Ph. D.
Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Unión Tipográ-
fica Editorial Hispano Americana. (U.P.E.H.A.) 1974.
México. PP. 1437-1447.
- 12.- GUNTHER R., RASCHKE N., The Recommendations for Treat -
ment of Patients with Hemorrhagic Diathesis after Ope -
rative Procedures in the Oral Cavity. Hematology.
Germany East. 1978. PP. 345-348.
- 13.- GUYTON Arthur C., Tratado de Fisiología Médica. Ed.
Inter Americana. México. V. Ed., 1977. pp. 930-938.
- 14.- HANNA J. D., ANDREWS P. S., PORTER D. F., Oral Bleed -
ing Episodes in Hemophiliacs. Journal Dental Research
58. 1979. P. 238.
- 15.- HARRISON T. R., RAYMOND D. Adams, BENNETT Ivan L, Jr.,
RESNIK William H., THORN G. W., WINTHROBE A. S.
Medicina Interna. 3a. Ed. 1970. La Prensa Médica Mexi-
cana. México.
- 16.- HOROWITS I., GRAUBART, GAL G, SELIGSOHN V., RAMON y
HASHOMER. Department of Oral Surgery Chaimshiba Medical
Center. Harefuah (1980-81)
- 17.- JAWETS E., MELNICK J. L., ADEBERG E., Manual de Micro -
biología Médica. Edit. El Manual Moderno. 7a. Ed. 1977.
México.
- 18.- LEHNINGER Albert I. Bioquímica. Ed. Omega, S. A. 2a. Ed.
3a. Reimpresión. 1980. México.

- 19.- MANNUCCI P.M. , GAGNOVELLI G., RUGGERI L.M.,
GHESSE A, PARETI F., PIZZONI D., Oral Surgery in Hemophiliacs with Cryoprecipitate Associated with Epsilon-Amino Caproic-Acid and Conjugated Strogens. Edited by Biblioteca Hematológica. Vol. 38. Part. I., Immuno-Hematology, Immunology, Transplantation Problems, Leukemia, Coagulation. Proceedings of the 12th Congress Moscow, USSR. Aug. 12-23. 1969. (RCD 1972) pp. 801-804.
- 20.- MARSHALL W.G., COLVIN B.T. Maxilo Facial Injury in Severe Hemophilia. Journal of Oral Surgery. 16 (1) 1978 pp. 57-63.
- 21.- MCCARTHY F. M. Urgencias en Odontología. Prevención y - Tratamiento. 2a. Ed. Editorial "El Ateneo". 1976.
- 22.- MOSCARDO, V., LASA E., VERDIL J. D., CALATAYUD, R. Dental Extractions in Hemophiliacs. Sangre 18 (3) 1973. Barcelona. p. 427.
- 23.- MOSCARDO, V., LASA E., VERDIL J. D., CALATAYUD, R. Prevention of Gingival Hemorrhages in Hemophiliacs. Sangre 18 (3) 1973. p. 396. Barcelona.
- 24.- NICULESCU M. N., STIEBERG C., FODOR G., Stomatologia (Bucur) 13 (1) 1971. pp. 57-66.
- 25.- OWEN, CHARLES A. Jr., BROWN E. J. Walter, DIDISHIRO Paul, THOMPSON John H. Jr. The Diagnosis of Bleeding Disorders. 1971
- 26.- PIZZONI D., COVELIARO M., MANNUCCI P.M., AJA F. & DENSON K.W.D. Replacement Therapy and Local Measures for Dental Extractions in Hemophiliacs in Comparison of various Schemes of Treatment. Excerpta Médica.

International Congress Series # 252. Hemophilia
Proceedings of the VII Congress of the World Federa-
tion of Hemophilia. Teherán, Irán. Mayo 17-20, 1971.
pp. 242-244.

- 27.- PIATT William E. Atlas de Hematología. Ed. Jims.
la. Ed. en Español. 1972.
- 28.- PNIEJNIA-OLSZYNSKI W., PIETRZYKOWSKA E., Institute -
of Hematology Chocimska, 5, 00-957 Varsovia, Polonia.
Acta Hematol. Pol. 10 (2) 1979. pp 123-128.
- 29.- RAMSTROM G., ECKBACK M., Tooth Extractions in Hemo -
philiacs. Journal of Oral Surgery 16. (1) 1978. pp 1-17.
- 30.- ROBBINS STANLEY, W. Patología Estructural y Funcional
Ed. Interamericana. la. Ed. en español. 1975.
- 31.- SAFINA F., AIA F., SHOA'I.I., Dental Extraction in He-
mophilia. International Congress Series # 252 hemophi-
lia Proceedings of the VII Congress of the World Federa-
tion of Hemophilia. Teherán Irán. May. 17-20 pp 238-
241.
- 32.- SALINAS C. F. and JERGENSON R.J. E. D. Hemophilia In -
terdisciplinari Programs . The role of the Dentist.
Children Hospital Medical Central. Oakland, Cal. U.S.A.
- 33.- NATIONAL FOUNDATION MARCH OF DIMES BIRTH DEFECTS.
Original article series. Vol. 16 N. 5, Dentistry in the
Interdisciplinary Treatment of Genetic Diseases Sympo-
sium. Charleston. U.S.A. Feb-March 1980.
- 34.- SHAPER W. G., HINE MAYNARD K., LEY y BARNET M. Tratado
de Patología Bucal. Edi. Interamericana. 3a. Ed. 1977
México.

- 35.- SMITH Carl H., Hematología Pediátrica. 2a. Ed. 1975
Editorial Salvat. México.
- 36.- SPALTEHOLS Warner. Atlas de Anatomía Humana. Tomo III
Ed. Labor, S. A., 2a. Ed. Reimpresión 1963. México.
- 37.- SYROP, H. M., ZAGARELLI E. V., AUSTIN H., KUTSCHER and
HYMAN George A. Other Hemorrhagic Disorders. Edited by
Diagnosis of Diseases of the Mouth and Jaws. Philadel-
phia. U.S.A. 1969. pp. 493-495.
- 38.- THOMA, Kurt. H. Patología Bucal. Tomo II. 2a. Ed. 1959.
pp. 1168-1175.
- 39.- VAN CREVEID, S., BUCHNER R., Dental Extractions and the
use of Christmas Factor Concentrate in Cases of Hemo -
philia B. Vox Sangre. 18 (5) pp. 441-449.
- 40.- WAITE DANIEL E. E.D., Complications to Exodontia and
Root Recovery Procedures. Text Book of Partial Oral Sur-
gery. 2nd Edition. Lea & Fibiger. Philadelphia P.A. USA
1978. pp. 118 - 131.
- 41.- WALSH P.N., RIZZA C. R., MATTHEWS J. M., Y COL. Epsilon
Amino Caproic-Acid Therapy for Dental Extractions in He-
mophilia and Christmas Disease a Double-Blind Controlled
Trial. 20 (5) 1971. pp. 463-475.
- 42.- ZAGARELLI E. V., AUSTIN H., KUTSCHER and GEORG A HYMAN,
Introduction Diseases of the Blood. Ed. by Diagnosis of
Diseases of the Mouth and Jaws. Philadelphia . U.S.A.
1969. pp. 473.