



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO EN PACIENTE
PEDIÁTRICO BAJO TRATAMIENTO CON
ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANO DENTISTA

Presenta:

VÍCTOR RODRIGO VELÁZQUEZ REYES

DIRECTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

ASESORES: MTRA. PATRICIA DÍAZ COPPE
C.D. ROBERTO HERNÁNDEZ GRANADOS

MÉXICO, D.F.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'V. R.', with a large, stylized flourish below it.

2004



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.

REVISED
03. SEP. 09

ÍNDICE

Índice.....	II
Introducción.....	IV
1. Antecedentes.....	5
1.1 Anticoagulantes.....	5
1.2 Antiagregantes plaquetarios.....	6
2. Hemostasia.....	9
2.1 Hemostasia primaria.....	9
2.1.1 Estructura plaquetaria.....	10
2.1.2 Mecanismo vascular plaquetario.....	15
2.2 Hemostasia secundaria.....	23
2.2.1 Factores de coagulación.....	24
2.2.2 Cascada de la coagulación.....	26
2.3 Fibrinólisis.....	29
2.4 Pruebas de laboratorio clínico.....	36
3. Farmacología.....	47
3.1 Anticoagulantes.....	47
3.1.1 Heparina.....	49
3.1.2 Dicumarol.....	59
3.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), como antiagregantes plaquetarios.....	64
3.2.1 Acido acetilsalicílico.....	66
3.2.2 Dipyridamol.....	69
3.2.3 Sulfinpirazona e inhibidores de la cicloxigenasa.....	72
3.2.4 Ticlopidina.....	73
4. Manejo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en pacientes pediátricos.....	76
4.1 Cardiopatías congénitas.....	76
4.1.1 Defecto del tabique ventricular.....	78
4.1.2 Defecto del tabique auricular.....	82
4.1.3 Conducto arterioso permeable.....	86
4.1.4 Estenosis aortica.....	91
4.1.5 Coartación del aorta.....	95

4.1.6 Tetralogía de Fallot.....	98
4.1.7 Transposición de grandes arterias.....	103
4.2 Cardiopatías congénitas más comunes en México.....	105
4.3 Enfermedades tromboembolicas.....	110
4.3.1 Tromosis venosa y tromboflebitis.....	111
4.3.2 Embolia pulmonar.....	112
4.3.3 Coagulación intravascular diseminada.....	113
5. Manejo odontológico del paciente pediátrico con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.....	116
6.Conclusiones.....	126
Glosario.....	129
Fuentes de información.....	131

A la memoria de mi madre:

Que su recuerdo siempre estará conmigo y siempre sera una inspiración para seguir adelante, a pesar de que ya no pudo ver esta etapa de mi vida yo se que siempre estará a mi lado, por eso no tengo más que decirle que gracias por todo las cosas que me di, enseñó y los sacrificios que hizo por mi hermano y por mí.

A la memoria de las abuelas:

Por ser la base de la familia y nos dio la fuerza para salir adelante con ese coraje y empuje para la vida, sin olvidar de donde provenimos y hacia donde vamos por la fortaleza y riqueza de la familia.

A mis tíos/padres:

Por darnos las bases morales de lo que somos, por darnos cuidados y regaños cuando son necesarios por darnos los genes necesarios para ser Reyes, por ser la piedra angular de la familia.

A mi tío/ padre:

Tu me diste gran parte de lo que soy ahora, tu me enseñaste el valor de las cosas, y la forma de conseguirlas y que tan solo hay una forma de vivir que es con el honor de la familia por delante, me diste el valor de una familia, me enseñaste que los hombres son como el mejor acero que se forjan con cambios de temperatura muy altos y con golpes de la vida y que siempre se cuenta con una familia para afrontar las eventualidades, en ocasiones chocamos demasiado y lo curioso es que conforme pasa el tiempo nos parecemos cada vez más y es por una cosa la sangre.

A mi tía /madre:

Tu eres el pilar de la familia, nos diste a mi hermano y a mí un lugar en la familia durante momentos difíciles, nos has dado la fortaleza suficiente para salir adelante, eres la única parte femenina de la casa y nos has dado los valores suficientes para ser hombres íntegros. Gracia.

A mis hermanos Armando, Carlos, Daniel y Jorge:

Por que siempre estemos unidos, " estemos donde estemos y estemos como estemos" la unión entre nosotros es algo más que por un apellido es por lo que representamos la unión de una familia, y a pesar de que somos muy diferentes nos parecemos en algo somos de un buen acero el cual no se doblega ante las adversidades y esta unido firmemente por un núcleo.

A Mariana, Daniel, Anahí y Jose:

Para que esto sea un ejemplo a seguir para los dos y le hechen ganas a la escuela, saben que siempre pueden contar con uno a pesar de que uno sea enojón o frío, eso es lo de menos y deben saber que la familia es el único tesoro que se tiene y el estudio es el arma con que se puede defender.

A los "Viernes" (El Negro, el Bobby, Meraz y La Chaparra):

Por contar con su apoyo durante este largo tiempo, por su amistad y lealtad, por estar juntos en los días alegres y los días más pesados, por los días que estuvimos solos y sabíamos a quien llamar, por su amistad. Gracias.

Al Dr. Víctor Manuel Barrios Estrada:

Por darme la oportunidad de aprender y darme crédito dentro de la facultad, por una amistad que aprecio y repeto, por que sus enseñanzas no se van en un saco roto por esas agradables comidas y horas de trabajo. Gracias

Al Dr. Ramón Rodríguez Juárez:

Por darnos algo de su tiempo para enseñarnos, a pesar de las circunstancias personales que son comprensibles, hay en ocasiones en que no se tiene un porque de las cosas, pero solo hay una persona halla arriba que tiene todas las respuestas. Por su apoyo gracias.

Al Dr. Roberto Hernández Granados:

Por enseñarme a moverme dentro de otro nivel académico y darme la oportunidad de aprender un poco más y cosas que no se ven en la facultad por su tiempo, apoyo y enseñanza mil gracias.

A la Dra. Patricia Díaz Coppe:

Que puedo decir si no son gracias, por esos jalones de orejas, esas "llamadas a misa" con singular cariño, por todo ese trabajo desde que la conocí y, por ese incansable labor de perfección y de superación, con usted aprendí que nunca se es lo suficientemente bueno y que siempre uno se debe de estar reinventando así mismo para ser mejor, que el día en que no se aprende algo nuevo es un día perdido y que nunca se esta lo suficiente mente cansado para no dar un poco más de sí mismo, por sus enseñanzas y su entrañable amistad.

Dank bemuttert

INTRODUCCIÓN

El profesional en odontología puede enfrentarse en la consulta con pacientes que tengan tratamiento con anticoagulantes y/o agregantes plaquetarios. Esto podría llevar a una emergencia debido a la alteración en los factores de coagulación; como serían coagulopatías, trastornos hemorrágicos o por la ruptura de un vaso sanguíneo debido a un error durante la técnica quirúrgica para lo cual, el Cirujano Dentista debe y tiene la obligación de capacitarse.

Pacientes odontopediátricos requieren de tratamientos quirúrgicos menores como: pulpotomías, pulpectomías, extracciones y frenilectomías donde el sangrado tendrá que ser controlado tanto por medios físicos como farmacológicos.

La pérdida de sangre tanto hacia el exterior como al interior pone en peligro la vida de un paciente y es necesario conocer las diferentes técnicas y/o procedimientos, para poder cohibir una hemorragia.

La terapia anticoagulante es un recurso que se emplea para la profilaxis de varios padecimientos como cardiopatías congénitas o trastornos tromboembólicos. Al paciente anticoagulado requiere por parte del odontólogo un cuidado especial para evitar complicaciones y una hemorragia de importancia la cual ponga en peligro la vida del paciente



CAPITULO I

ANTECEDENTES

La sangre es un tejido que circula en estado líquido por el espacio virtualmente cerrado de los vasos esta fluidez el factor primordial para que pueda cumplir sus importantes funciones fisiológicas. La fluidez de la sangre en el organismo va a depender de múltiples y complejos factores: unos, que son parte constitutiva de la misma, y otros, dependientes de diferentes órganos o sistemas, como son las especiales condiciones físicas de un endotelio vascular intacto, régimen de la circulación sanguínea, presencia de factores coagulantes y anticoagulantes naturales, disolución de coágulos formados.

Ahora bien, si por cualquier alteración del contenido la sangre es extravasada, se pone en marcha el sistema de la hemostasia (hemos = sangre, éstasis = estancado), en el curso de la cual acontecen los requisitos necesarios para la elaboración del coágulo, que formará, en definitiva, un tapón que cortará esta hemorragia. Esta coagulación sanguínea significa un mecanismo fisiológico de defensa.¹

ANITICOAGULANTES ORALES

El trébol cloroso (trébol de olor, meliloto) se plantó en las praderas de Dakota, y en Canadá, a principios del siglo, porque florecía en suelo pobre, y sustituía al maíz en el ensilaje. En 1924, Schofield informó un trastorno hemorrágico nunca antes descrito en ganado vacuno, que se originó por la ingestión de ensilaje de trébol cloroso podrido. Después de que Roderick rastreó la causa hasta una reducción tóxica de la protrombina plasmática,



Campbell y Link, en 1939, identificaron el agente hemorrágico como bishidroxycumarina (dicumarol). En 1948 se introdujo un congénere sintético más potente, como raticida de gran eficacia; el compuesto se denominó warfarina, derivado del acrónimo del nombre del propietario de la patente. La Wisconsin Alumni Research Foundation, más el sufijo derivado de *cumarina*. El potencial de uso de la warfarina como fármaco terapéutico en la enfermedad tromboembólica se reconoció, pero no se aceptó ampliamente debido en parte de una toxicidad inaceptable.²

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Las drogas antitrombóticas suprimen la función de las plaquetas y se emplean principalmente para la enfermedad trombótica arterial, mientras que las drogas anticoagulantes como la warfarina y la heparina suprimen la síntesis o la función de los factores de coagulación y se utilizan para controlar los trastornos tromboembólicos venosos. La eficacia antitrombótica de las drogas que impiden la agregación plaquetaria se ha deducido de pruebas de función de las plaquetas *in vitro*, *in vivo* (plaquetas obtenidas de la sangre de sujetos que han recibido la droga) y de modelos en animales de experimentación. Como los tapones de plaquetas forman la mayor parte de los trombos arteriales, la mejor estrategia terapéutica puede ser utilizar agentes que interfieren en la adherencia de las plaquetas a las paredes vasculares y entre sí.²

En el caso del ácido acetilsalicílico, el efecto medicinal de la corteza de sauce y otras plantas se conoce hace siglos en varias culturas. En Inglaterra de mediados del siglo XV el reverendo Edmund Stone describió, en una carta al presidente de la Royal Society, "un caso de éxito de la corteza de sauce



en la curación de las fiebres". Edmund Stone había conocido accidentalmente el sabor de la corteza del tronco del sauce blanco común

(*Salix alba vulgaris*) y su amargor le trajo recuerdos de la corteza de *Cinchona* (origen de la quinina). Su razonamiento fue que como el sauce crecía en zonas, húmedas o pantanosas "donde abundan las fiebres", debía poseer probablemente propiedades curativas apropiadas para esa dolencia.

El ingrediente activo de la corteza de sauce es un glucósido amargo llamado *salicina*, acilado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829. Por hidrólisis, la salicina libera *glucosa* y *alcohol salicílico*; este último puede ser convertido en ácido salicílico tanto *in vivo* como por manipulación química y también se preparó con *aceite de gaulteria* y de extractos de otras plantas, incluso *Spiraea ulmaria* (un pariente de la rosa). La manufactura sintética de este ácido con fenol se logró en 1860 (Kolbe y Lautemann). El *salicilato de sodio* fue utilizado por primera vez como antipirético y para la fiebre reumática en 1875, y rápidamente se descubrieron sus efectos uricosúricos y su utilidad en el tratamiento de la gota. El enorme éxito de esta droga llevó a Hoffman, un químico empleado por Bayer, a preparar ácido acetilsalicílico basado sobre el trabajo previo aunque olvidado de Gerhardt en 1853. Luego de la demostración de sus efectos antiinflamatorios, este compuesto fue introducido en medicina en 1899 por Dreser con el nombre de *aspirina*. Se dice que el nombre deriva de *Spiraea*, la especie vegetal de la cual se preparó por primera vez el ácido salicílico.

Los salicilatos sintéticos rápidamente desplazaron a los compuestos más costosos de origen natural. Hacia principios de este siglo ya se conocían las principales acciones terapéuticas (antipirética, antiinflamatoria y analgésica) de la aspirina. Hacia fines del siglo XIX se descubrieron otras drogas que



compartían algunas o todas estas acciones; entre éstas sólo los derivados del paraaminofenol (p. ej., *acetaminofen*) se usan hoy en día, principalmente para antipirexia y analgesia. Comenzando con la *indometacina*, se han introducido una cantidad de nuevos agentes en diversos países durante los últimos años. Aunque merecen ser llamados de tipo aspirina, estas drogas se han usado primariamente por sus efectos antiInflamatorios.^{2,3}



CAPITULO II

HEMOSTASIA

2.1 HEMOSTASIA PRIMARIA

Cuando un vaso sanguíneo pequeño es seccionado o dañado, la lesión inicia una serie de eventos que conducen a la formación de un coágulo que sella la región lesionada y evita una pérdida adicional de sangre. El evento inicial es la constricción del vaso y la formación de un tapón hemostático temporal de plaquetas formado cuando se fijan las plaquetas a la colágena. Esto es seguido por la conversión del tapón en un coágulo definitivo.

La acción *in vivo* del mecanismo de coagulación es equilibrado por reacciones que limitan y evitan normalmente el desarrollo de coágulos en vasos no lesionados, y mantienen la sangre en estado líquido, Vale la pena resaltar el hecho de que debe mantenerse un equilibrio entre muchos sistemas complejos, interrelacionados, para prevenir la hemorragia, mientras que se evita la coagulación intravascular

. Los factores implicados incluyen al endotelio de los vasos sanguíneos y a la colágena subyacente, el tono vascular, las plaquetas, los sistemas de coagulación y fibrinolítico, y las características del flujo sanguíneo dentro de los vasos.³

La hemostasia normal comprende mecanismos que se activan inmediatamente después de la lesión vascular, y un mecanismo de efecto más prolongado que conserva la hemostasia.



Los principales mecanismos inmediatos son:

- 1 La vasoconstricción debida a la contracción activa de la pared vascular
2. La formación de un tapón por plaquetas acumuladas.

La hemostasia a largo plazo se produce por el coágulo de fibrina, producto de las reacciones del sistema de la coagulación.

La formación del tapón de plaquetas es muy importante en la hemostasia de los capilares, en tanto que la vasoconstricción y el coágulo de fibrina son más importantes en la hemostasia en los vasos de mayor calibre. Los diversos mecanismos que participan para lograr la hemostasia normal están relacionados.^{4,5}

2.1.1 ESTRUCTURA DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas normales son cuerpos anucleados de 2 a 3 μm de diámetro, que parecen de color azul claro y contienen pequeños gránulos rojo violáceo cuando se tiñen con solución de Giemsa, o de Wright. La cualidad peculiar de la plaqueta en su capacidad de adherirse a superficies extrañas y formar cúmulos en reacción a diversos estímulos, que incluyen trombina, adenosindifosfato (ADP) y catecolaminas. Por medio del microscopio electrónico pueden identificarse cuatro zonas estructurales diferentes en la plaqueta, cada una relacionada con una función plaquetaria específica (Fig.1)



La zona periférica participa en la adherencia y el desencadenamiento de la activación plaquetaria; el citoplasma (zona sol/gel) en la contracción; la zona de organillos en la secreción y los *sistemas de la membrana* en el secuestro de calcio y la comunicación entre el interior y exterior.⁶

La zona periférica comprende una capa superficial (glucocáliz) de glucoproteínas, la membrana plasmática bilaminar y una zona submembranosa. La capa superficial participa en las reacciones de adherencia y acumulación, y contiene sitios de captación específicos para trombina, ADP, adrenalina, fibrinógeno y una proteína plasmática conocida como factor de von Willebrand. La membrana es rica en fosfolípidos que son esenciales para su interacción con las proteínas de la coagulación y que suministran ácido araquidónico para la biosíntesis de prostaglandinas. La zona submembranosa tal vez sea importante en la transmisión de señales de la membrana al interior de la célula.

La zona citoplásmica contiene proteínas estructurales y contráctiles. Haces de microtúbulos compuestos de tubulina rodean la plaqueta, formando un citoesqueleto estabilizador que permite al elemento circular conservar su forma de disco. Hay actina y miosina en la zona citoplásmica, y pueden formar microfilamentos que se encargan del movimiento centrípeto y de la fusión de gránulos que se lleva a cabo durante la acumulación plaquetaria, además de la extensión de pseudópodos, cambios de la forma y retracción del coágulo.⁴



Los componentes de la zona de organelos incluyen gránulos, mitocondrias, partículas que contienen glucógeno y peroxisomas. Pueden distinguirse tres tipos de gránulos incluidos en la membrana:

1. Gránulos α : contienen ciertas proteínas secretables, incluyendo factor plaquetario 4, con potente actividad de neutralización de la heparina, beta-tromboglobulina, fibrinógeno, factor de von Willebrand y factores que estimulan la mitosis de células de músculo liso y fibroblastos.

2. Gránulos densos, que contienen calcio, ADP, ATP, serotonina y fosfatos inorgánicos.

3. Gránulos lisosómicos, que contienen enzimas, por ejemplo, 8-glucuronidasa y catepsina.

Las tres poblaciones de gránulos constituyen los organillos secretores de la plaqueta, y liberan su contenido en reacción a estímulos como trombina, colágena, ADP o adrenalina. El umbral de liberación de cada tipo de gránulo es diferente, siendo los gránulos α los más sensibles y los gránulos lisosómicos los menos sensibles. El metabolismo intermediario es activo en las mitocondrias; se genera ATP por glucólisis y el ciclo del ácido tricarbóxico, y se sintetizan ácidos grasos. Los *sistemas de la membrana plaquetaria* incluyen: 1) el sistema tubular denso, que es el sitio de secuestro de calcio



Importante en el desencadenamiento de los sucesos contráctiles y que contiene las enzimas para la biosíntesis de prostaglandinas, y 2) el sistema de conductillos abiertos que es una prolongación de la membrana plasmática plaquetaria, y constituye un conducto para la penetración de sustancias del plasma y la salida de sustancias secretadas.(7,4)

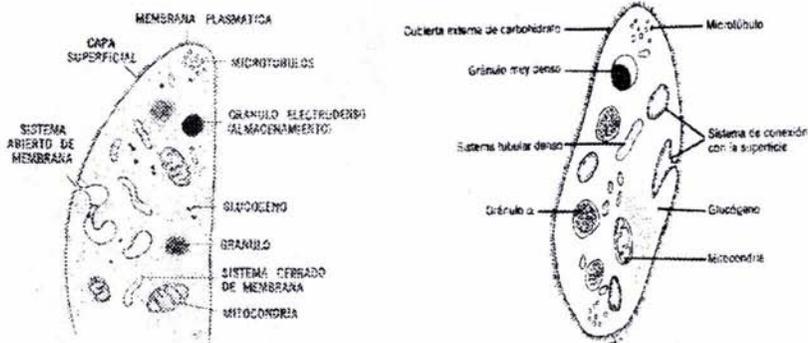


Fig. 1 Plaquetas ^{4,7}

DISTRIBUCION Y DESTINO DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas se forman en la médula ósea, de donde son liberadas hacia la circulación. Cerca de 8 % de ellas circulan y 2 % están en el bazo; las plaquetas se mueven con libertad entre estos dos fondos. Si el bazo aumenta de tamaño en forma notable, la distribución cambia y pueden estancarse en el bazo incluso 8% de las plaquetas. Las curvas de supervivencia de plaquetas marcadas con ^{51}Cr son lineales, e indican que en sujetos normales las plaquetas envejecen y mueren después de una supervivencia aproximada de 10 días, en tanto que la supervivencia plaquetaria se acorta en forma impresionante en pacientes con PTI.



Las curvas de supervivencia de plaquetas marcadas con ^{32}P fluorofosfato de diisopropilo son curvilíneas e indican destrucción al azar. No se sabe qué curva de supervivencia refleja mejor el recambio fisiológico de plaquetas. En la persona normal algunas plaquetas quizá mueran por envejecimiento después de 7 a 14 días, en tanto que otras (quizá una proporción mayor de plaquetas más jóvenes) se emplean en la reparación de lesiones vasculares menores de la vida diaria.

Hay ciertos datos de que las plaquetas jóvenes son mayores, más activas y muestran concentraciones más altas de enzimas que las plaquetas viejas. Estas diferencias son más obvias cuando se acelera la trombopoyesis por aumento de la destrucción plaquetaria.

Es probable que las plaquetas viejas sean eliminadas en el sistema reticuloendotelial. En la trombocitopenia por aumento de la destrucción plaquetaria, dicha destrucción se efectúa al azar. Las plaquetas lesionadas pueden ser eliminadas sobre todo en el bazo, o en este órgano y el hígado. La médula ósea no contiene una reserva importante de plaquetas; así, si las plaquetas circulantes son destruidas con rapidez, la trombocitopenia persistirá varios días, hasta que se formen suficientes plaquetas nuevas para corregirla. No se conocen con certeza los mecanismos que participan en el control de la producción plaquetaria. Se ha dicho que un factor humoral llamado trombopoyetina regula la producción de plaquetas y hay informes de la purificación parcial de un factor de este tipo.⁴



2.1.2 MECANISMO VASCULAR PLAQUETARIO

PARED VASCULAR

Las técnicas de cultivo tisular suministran información sobre los componentes de la pared vascular que son importantes en la hemostasia, trombosis y aterosclerosis. Las células endoteliales son capaces de generar factor tisular. Después de lesión, el material se sintetiza y se encuentra disponible para iniciar la coagulación sanguínea. En fechas recientes se ha descubierto que varios factores de la coagulación se unen a células endoteliales y se activan en la superficie celular. En la superficie endotelial se ha demostrado una secuencia de reacciones, desde el factor IX hasta la generación de trombina. Las células endoteliales sintetizan y secretan activador del plasminógeno, y esta función puede ser importante en la prevención de la trombosis venosa. Por lo menos dos funciones de las células endoteliales tienen relación importante con la función plaquetaria: la síntesis de factor de von Willebrand, necesario para la función normal de las plaquetas in vivo, y la síntesis de prostaciclina, potente inhibidor de la acumulación plaquetaria. Puesto que la prostaciclina se deriva del ácido araquidónico a través de endoperóxidos cíclicos, el ácido acetilsalicílico, que inhibe la generación de endoperóxidos, también inhibe la formación de prostaciclina, hay datos que indican que las células endoteliales pueden sintetizar tromboxano A_2 , además de prostaciclina, y un lípido acumulante como factor activador de plaquetas. Las fibras subendoteliales de colágena provocan adherencia, liberación y acumulación en las plaquetas, por lo que inician la formación de tapones plaquetarios cuando los vasos son seccionados.



Las fibras de colágena inician también la vía extrínseca de la coagulación sanguínea al activar el factor XII. Las células de músculo liso son componente importante de las paredes arteriales y arteriolas. Se ha prestado atención a estas células después de reconocer que las placas fibrosas características de las lesiones progresivas de la aterosclerosis consisten en una acumulación en la íntima. de células de músculo liso en proliferación, rodeadas por una capa de tejido conectivo que cubre una acumulación de lípidos más profunda. En los gránulos de las plaquetas existe un factor (o factores) que fomenta la proliferación de músculo liso y otras células que se expulsan al exterior en el periodo en el que las plaquetas se liberan.⁴

Las plaquetas contribuyen a la hemostasia al formar tapones plaquetarios y fomentar la producción de trombina. La formación del tapón plaquetario puede dividirse en ciertas fases.

La pared vascular esta estrechamente relacionada con el proceso normal de la hemostasia, las plaquetas se adhieren a las superficies con interrupción de la continuidad de su estrato epitelial y se agregan siempre que la colágena queda al descubierto^{4,5, 8}

Adherencia

Las plaquetas se adhieren a estructuras subendoteliales expuestas por la lesión; estas estructuras incluyen fibras de colágena y membrana basal (Fig. 2).



La existencia de grupos amino libres y espaciados con regularidad en la molécula de colágena es de gran importancia para la adherencia plaquetaria. Además se requieren ciertas proteínas plasmáticas, incluyendo fibrinógeno y factor de von Willebrad.

Liberación

Después de adherirse a las fibras de colágena, las plaquetas expulsan el contenido de sus gránulos, proceso llamado reacción de liberación. La trombina también provoca esta reacción y, en la hemostasia fisiológica, es probable que la colágena y la trombina inicien la liberación del contenido granular. La adrenalina y el ADP también fomentan la acumulación y liberación en las plaquetas.

No se conoce por completo y en forma detallada el mecanismo de liberación, pero sí algunos factores. La reacción requiere toda la energía derivada de la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Un importante mecanismo que controla la acumulación y la liberación es la concentración plaquetaria de AMP cíclico, producido a partir del ATP por la adenilatociclasa y degradado por la fosfodiesterasa. La liberación se ve inhibida por sustancias que aumentan la concentración plaquetaria de AMP cíclico; estas sustancias incluyen la prostaciclina (PGI_2 potente prostaglandina que estimula la adenilatociclasa y se produce en células endoteliales, y no en las plaquetas) y la teofilina, que inhibe la fosfodiesterasa.



Se ha demostrado que los productos de la síntesis plaquetaria de prostaglandinas desempeñan un importante papel en la mediación de la reacción de liberación. Cuando las plaquetas son estimuladas por un inductor de la liberación, se separa ácido araquidónico de los fosfolípidos plaquetarios por efecto de las fosfolipasas C y A_2 . El ácido araquidónico se transforma por efecto de la ciclooxigenasa en el endoperóxido cíclico PGG_2 y posteriormente en PGH_2 . La tromboxanosintetasa convierte los endoperóxidos cíclicos en tromboxano A_2 . Hay datos que hacen pensar que el tromboxano A_2 y los endoperóxidos cíclicos pueden provocar la reacción de liberación en las plaquetas, si bien el tromboxano A_2 es más potente; provoca en forma directa la reacción de liberación, pero es inestable y se transforma rápidamente en tromboxano B_2 que es inactivo. El ácido acetilsalicílico inactiva la ciclooxigenasa, por acetilación; así pues, este ácido inhibe la formación de endoperóxido y tromboxano A_2 . Los inhibidores específicos de la tromboxanosintetasa no siempre inhiben la liberación plaquetaria. La inhibición de la ciclooxigenasa impide la liberación plaquetaria en presencia de estímulos débiles o moderados. Las altas concentraciones de colágena o trombina vencen el efecto inhibitor del ácido acetilsalicílico y producen liberación completa, lo que indica que hay otro mecanismo de liberación. Los ionóforos del calcio, que permiten el movimiento de iones calcio entre los compartimientos subcelulares, provocan liberación por un mecanismo que tal vez sea común a todos los estímulos.^{8,9}

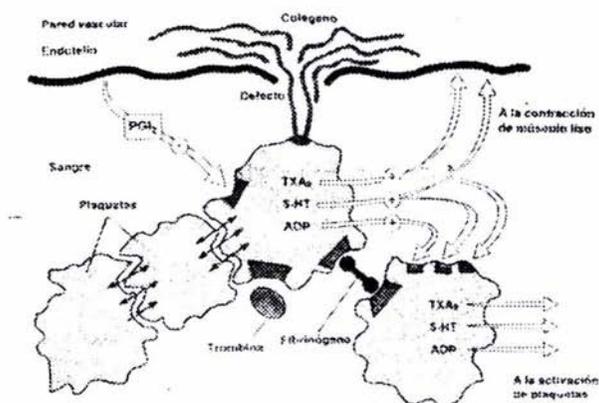


Fig. 2 Formación del coágulo por las plaquetas. ⁹

Acumulación

La liberación de ADP hace que se acumulen otras plaquetas y es entonces un componente clave en la ampliación de la extensión de la acumulación plaquetaria; se desconoce el mecanismo por el que el ADP produce acumulación. Las concentraciones bajas de ADP (cerca de $10^{-6}M$) sólo provocan acumulación plaquetaria primaria, que es reversible, en tanto que las concentraciones dos o tres veces mayores producen acumulación y liberación irreversibles. Las concentraciones bajas de trombina dan lugar a acumulación directa y estimulan la liberación de ADP, que fomenta la acumulación secundaria e irreversible. La colágena no causa acumulación directa de las plaquetas, pero la provoca por liberación de ADP, síntesis de endoperóxidos y tromboxano A_2 y un mecanismo aún no definido.



Las plaquetas participan en las reacciones de los factores de coagulación que dan lugar a la formación de trombina al suministrar una superficie lipoproteínica "factor plaquetario 3", en que interaccionan las enzimas y sus tratos de la coagulación. En este paso participan dos de los factores de la coagulación, Xa y V. El factor Xa se une, por medio del factor V, a la membrana plaquetaria de lipoproteínas y ahí activa la protrombina. Es necesaria la "activación" de la plaqueta para la unión del factor Xa y el consecuente fomento de la coagulación. Por ende, el defecto en la activación plaquetaria se detectará como un defecto en la actividad coagulante del factor plaquetario 3 y como acumulación defectuosa.

Consolidación y estabilización

La trombina, producida por los mecanismos de la coagulación, causa coalescencia del tapón plaquetario y formación de fibrina. Las plaquetas fusionadas y la fibrina forman un tapón hemostático estable (Fig. 3).

El *fibrinogeno* la materia prima para producción del coágulo, es un elemento principal del plasma, con una concentración normal de 200 a 400 mg por 100 ml. Los demás factores plasmáticos, que existen en concentraciones mucho menores, se hayan, por decirlo así, en equilibrio, como un arma dirigida contra el fibrinógeno, La mayor parte del fondo común del fibrinógeno circula en el plasma con ritmo catabólico de semidesintegración de cuatro días. La concentración plasmática aumenta rápidamente a consecuencia de muchos estímulos, incluyendo embarazo, estados inflamatorios agudos o crónicos, y heridas u operaciones quirúrgicas. Todo el aumento depende de un incremento de la síntesis, que tiene lugar en el hígado.



El fibrinógeno tiene una existencia nada fácil en el plasma, moviéndose entre las fuerzas de la formación del coágulo, y las de disolución del mismo. representadas por la plasmina. Su peso molecular de unos 340 000 se divide por igual entre dos subunidades idénticas, con sus extremos similares unidos en el centro, que dan a la molécula una estructura simétrica en espejo. Cada una de las subunidades consiste en una cadena $A\alpha$, de $B\beta$ y de γ -polipéptidos, cuyos extremos N-terminales están juntos en un "nudo disulfuro". La trombina actúa enzimáticamente sobre el fibrinógeno a nivel de los enlaces de arginina-glicina, rompiendo pequeñas piezas de los extremos N-terminal de las cadenas $A\alpha$ y $B\beta$ que corresponden aproximadamente al 3% del peso molecular total. Las porciones separadas se llaman fibrinopéptidos A y B respectivamente y el A se libera más rápido que el B. Su despegamiento de la molécula original deja un "monómero de fibrina" que luego rápidamente sufre asociación intermolecular para formar polímeros unidos por enlaces de hidrógeno. El coágulo finalmente aumenta su resistencia por acción del factor XIIIa. Esto origina una unión potente entre haces adyacentes de fibrina por medio de enlaces peptídicos cruzados que unen las cadenas polipéptidas γ y α en asociación intermolecular. Esta "estabilización" hace que el coágulo se vuelva insoluble en solución 5M de urea y más resistente a la digestión de la plasmina.⁸

Retracción del coágulo

Cuando la sangre o el plasma rico en plaquetas se coagulan *in vitro*, las plaquetas activadas causan retracción de los filamentos de fibrina. Disminuye el volumen del coágulo y se expulsa el líquido atrapado en él.



No se sabe en qué medida la retracción del coágulo es un componente necesario de la hemostasia, pero la prueba de retracción del coágulo es simple y suministra información útil. La retracción del coágulo se estudia con facilidad dejando que se coagule sangre total o coagulando, con trombina, plasma rico en plaquetas, para que después de una hora tomar nota del grado de retracción del coágulo. La retracción del coágulo es defectuosa cuando hay un defecto congénito y grave en la función plaquetaria (trombastenia) o cuando las cuentas de plaquetas son muy bajas o la concentración de fibrinógeno es defectuosa.^{4,8}



Fig. 3 Fases de la coagulación⁴



2.2 HEMOSTASIA SECUNDARIA

La constricción de una arteriola o arteria, la cual haya sido dañada puede llegar a apreciarse este fenómeno hasta la obliteración de la luz del vaso. La vasoconstricción se debe al efecto de la serotonina y otros vasoconstrictores liberados por las plaquetas, que se adhieren a las paredes de los vasos lesionados.^{3,6}

El tratamiento con buenos resultados del paciente con algún trastorno hemorrágico depende de un diagnóstico exacto. El diagnóstico correcto y el tratamiento racional se basan en la comprensión de los mecanismos normales de hemostasia. Si bien los conocimientos de los mecanismos hemostáticos son incompletos, su desarrollo es suficiente para permitir la interpretación de las pruebas diagnósticas y el uso racional de medidas terapéuticas.

Puede haber pérdida de sangre sólo cuando la pared vascular se interrumpe o se hace permeable a los eritrocitos. El ritmo de sangrado varía según el calibre y número de vasos lesionados y la presión en su interior. Desde el punto de vista físico la hemorragia cesa: 1) si la presión dentro y fuera del vaso lesionado se iguala, o 2) si la abertura en el vaso queda ocluida por material impermeable.

Las presiones intravasculares y extravascular pueden igualarse por elevación de la primera o disminución, local o general, ej. choque de la segunda.



Los mecanismos para la oclusión del defecto vascular incluyen:

1 Ligadura quirúrgica

2 Constricción activa del vaso en el sitio de lesión

3 Formación de una masa de fibrina, plaquetas acumuladas y elementos figurados. La importancia relativa de los mecanismos 2 y 3 varía mucho según el calibre del vaso afectado. La constricción puede persistir como espasmo intenso durante 20 minutos o más en vasos de gran calibre; en vasos de calibre menor suele durar sólo 5 a 10 minutos, y es de poca o nula importancia en los capilares. La constricción se produce por lesión directa, por estímulos químicos o nerviosos y por sangre derramada o plaquetas acumuladas. No se han identificado por completo los estímulos bioquímicos precisos que causan vasoconstricción, si bien quizá contribuya al proceso el tromboxano A_2 que son un producto del metabolismo plaquetario de las prostaglandinas.^{4, 8}

2.2.2 FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Los factores de la coagulación se encuentran contenidos en el plasma que es la porción líquida de la sangre, que es una solución que contiene iones, moléculas orgánicas e inorgánicas, las cuales se encuentran en tránsito. El volumen del plasma normalmente es el 5% del peso corporal; el plasma se coagula si se deja en reposo o en estancamiento, solo se mantiene líquido si se le agrega un anticoagulante. Si se permite que se coagule la sangre entera y se retira el coágulo lo que queda es el suero.



El suero es prácticamente la misma composición del plasma pero con la excepción de que le faltan los factores de la coagulación II, V, VIII y el fibrinógeno.¹⁰

Debido a que todos los factores de la coagulación en el plasma, excepto el factor VIII, disminuyen en pacientes con trastorno importante de la función hepática, se creía que las células del parénquima hepático sintetizaban todos los factores, excepto el VIII. Se desconocía el sitio de síntesis de la proteína coagulante del factor VIII. En fechas recientes se ha demostrado la existencia de RNA mensajero para la proteína coagulante del factor VIII en hepatocitos y en otros tipos de células.

El estrés, la fiebre y las infecciones elevan, por un mecanismo desconocido, los niveles de fibrinógeno y del factor VIII. Las endotoxinas de bacterias gram negativas también estimulan la producción de fibrinógeno. Los niveles de los factores VII, VIII y X, y fibrinógeno aumentan durante el embarazo y en mujeres que toman anticonceptivos.

Los factores de la coagulación en el plasma tienen vidas medias intravasculares cortas, en comparación con otras proteínas plasmáticas. Dichos factores pueden agruparse en orden decreciente de vida media intravascular:

1. Fibrinógeno y factor XIII, cuatro a siete días
2. Protrombina y factores V, IX, XI y XII, uno a tres días
3. Factor VIII, 12 horas, y 4 factor VII, cinco horas



A causa de la relativa brevedad de estas vidas medias, el control del sangrado en el paciente con intensa deficiencia de factores de la coagulación suele requerir tratamiento de sustitución repetido durante el periodo de curación, variando la frecuencia de administración según la vida media del factor deficiente.⁴

NOMENCLATURA DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

- I Fibrinógeno
- II Protrombina
- III Tromboplastina tisular.
- IV Calcio
- V Proacelerina
- VII Procomvertina
- VIII Antihemofílico, o Globulina antihemofílica (AGH)
- IX Factor de Christmas, componente de tromboplastina plasmática
- X Factor de Stuart Prower
- XI Antecedentes de tromboplastina plasmática
- XII Factor de Hageman
- XIII Estabilizador de fibrina.
 - Precalcreína (Fletcher).
 - Cininógeno de alto peso molecular (Fitzger, Bld, Williams, Fleaujac.^{3, 4, 9}

2.2.3 CASCADA DE COAGULACIÓN

La coagulación que se piensa participan *in vivo* después de una lesión de los tejidos. (Fig. 4) Se llama sistema intrínseco. El esquema de reacción es una bioamplificación, en la cual se altera un precursor a una forma activa, que a su vez activa al siguiente precursor en la secuencia. Comenzando con una reacción bioquímica no detectable, el mecanismo de coagulación origina un cambio explosivo final de un líquido a un gel.



Las principales etapas incluyen la conversión de una proteína precursora hacia una forma "activada" que, a su vez, activa otra proteína precursora, y así sucesivamente a lo largo de la cascada. La coagulación sanguínea también requiere la presencia de iones calcio y fosfolípido o un fragmento de membrana que contiene fosfolípido derivado de plaquetas sanguíneas.

La etapa inicial de la coagulación intrínseca incluye la interacción de los factores XII y XI. Estas etapas iniciales tienen una importancia dudosa, ya que los pacientes con deficiencia de estos factores no presentan el mismo cuadro clínico grave que los enfermos con deficiencia de ciertos factores más cruciales, por ejemplo, el IX. La siguiente etapa de la coagulación intrínseca, la activación del factor IX por el factor XIa, requiere un catión divalente. Una vez activado, el factor IXa forma un complejo con el factor VIII en una reacción que requiere la presencia de iones calcio y fosfolípido, que a su vez convierte el factor X en una forma activada, el factor Xa. La activación del factor X es común a las vías de coagulación intrínseca y extrínseca. Una vez activado, el factor Xa convierte la protrombina en trombina en una reacción similar a la activación del factor X por factor IXa. La activación de la protrombina por el factor Xa requiere la presencia de iones calcio y fosfolípido y también factor V, una proteína cofactor del plasma. Una vez formada, la trombina convierte el fibrinógeno, una proteína plasmática soluble, en fibrina, que es insoluble. Por último, el factor XIII, una vez convertido en una forma activada por la trombina, produce enlaces transversales covalentes entre las moléculas de fibrina para formar una coágulo de fibrina estable. En personas con deficiencia de este factor de coagulación es mala la cicatrización de heridas.



Muestra las dos vías por las que se convierte el factor X en Xa: una de ellas se describió con anterioridad; la segunda, el *sistema extrínseco*, incluye la combinación del factor VII del plasma con el factor tisular liberado de las células durante la lesión a fin de producir una catálisis para la conversión del factor X en Xa. La prueba del tiempo de protrombina mide esta segunda vía, dependiente de tejido, en tanto que la prueba del tiempo parcial de tromboplastina.^{5, 10}

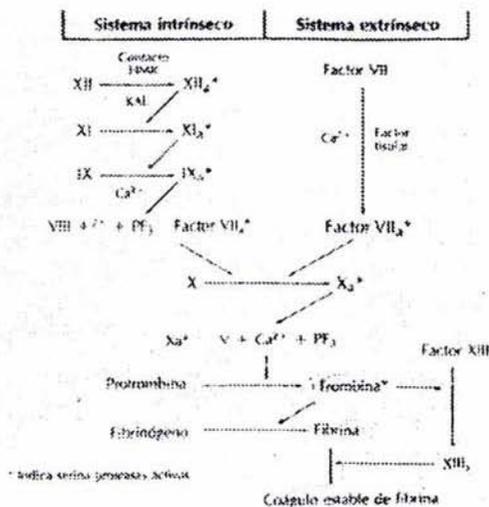


Fig. 4 Cascada de coagulación. ¹¹



2.2.3 FIBRINOLISIS

Además de los factores de la coagulación, dentro de la sangre existe un complejo sistema en el cual se impide la coagulación de la misma y permite su estado líquido. Sin este sistema por la coagulación de un mililitro de sangre puede generarse la suficiente trombina para coagular todo el fibrinógeno de tres litros de sangre. En sí es el sistema que permite la fluidez de la sangre y se divide en dos componentes el celular y el humoral.⁴

El componente celular comprende el sistema reticuloendotelial y el hígado, que en forma específica eliminan factores de la coagulación activados y fibrina, sin afectar los precursores (no activados) de los factores de la coagulación. El componente humoral consiste en varias proteínas que inactivan en forma específica factores de la coagulación activados. Estos productos incluyen la antitrombina III y la proteína C. Además, el sistema humoral incluye el mecanismo fibrinolítico para disolver la fibrina. La fibrinólisis se produce por efecto de la plasmina, enzima formada del precursor plasminógeno. Tres enzimas diferentes pueden activar el plasminógeno (Fig. 5) El activador tisular del plasminógeno o activador vascular se produce en células del endotelio vascular su característica peculiar es que activa el plasminógeno en presencia de fibrina, pero no en ausencia de ésta. Los otros activadores del plasminógeno son la urocinasa producida sobre todo en el riñón, pero también en las células endoteliales y la calicreína, que se genera por el mismo sistema de activación por contacto que participa en el desencadenamiento de la coagulación sanguínea.



La plasmina ataca enlaces peptídicos en grupos lisina, y digiere no sólo fibrina sino también fibrinógeno y los factores V y VIII.

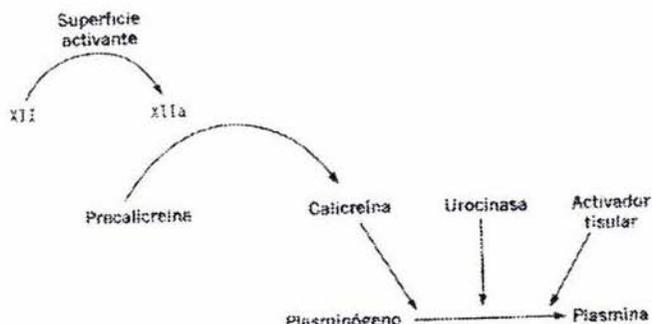


Fig. 5 Fibrinólisis. ⁴

La proteólisis de la fibrina se lleva a cabo en forma ordenada (Fig. 6). En la fase inicial, la plasmina produce polipéptidos de la región carboxiterminal de la cadena $A\alpha$ y del extremo aminoterminal de la cadena $B\beta$ para formar el fragmento X. Las primeras formas del fragmento X aún son coagulables por la trombina, pero no así las formas subsecuentes. El fragmento X se degrada para formar los fragmentos Y y D. Y luego los fragmentos D y E. Los fragmentos X, Y, D y E, llamados productos de degradación del fibrinógeno/fibrina, y que tienen importantes efectos funcionales. Retrasan la polimerización de la fibrina y así prolongan el tiempo de coagulación por trombina.



Pueden intercalarse entre los polímeros de fibrina a medida que se forman, causando un coágulo de fibrina débil y desorganizado. Por último, inhiben la acumulación plaquetaria por ADP, probablemente al obstaculizar la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

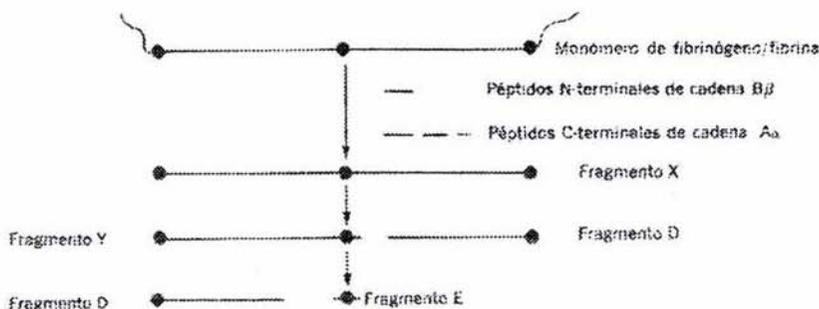


Fig. 6, Proteólisis de la fibrina. ⁴

El inhibidor más importante de la plasmina en sangre es el inhibidor de la plasmina α_2 , que es una globulina α con peso molecular de 63 000. La macroglobulina α_2 también inhibe la actividad de la plasmina. La activación del plasminógeno por la calicreína se ve inhibida por el inhibidor de C_1 , y existen inhibidores del activador tisular del plasminógeno y la urocinasa, pero no se han caracterizado por completo.

El plasminógeno y el activador tisular quedan incorporados en el coágulo en crecimiento a medida que se forma la fibrina. Esto separa el plasminógeno de los inhibidores circulantes de la activación del plasminógeno y permite la formación local de plasmina en el sitio de coagulación.



Por este mecanismo se puede efectuar la lisis local y leve de la fibrina, sin proteólisis del fibrinógeno circulante. La lisis del coágulo, después del depósito de fibrina, da lugar a la liberación hacia la sangre de los productos de degradación de aquélla.⁽⁴⁾

La tendencia de la sangre a coagularse es equilibrada, *in vivo*, por reacciones limitantes que tienden a evitar la coagulación dentro de los vasos sanguíneos, y a descomponer cualquier coágulo que llegue a formarse. Estas reacciones incluyen la interacción del efecto agregado de plaquetas del tromboxano A_2 y el efecto antiagregador de la prostaciclina, que hacen que se formen coágulos en el sitio cuando se lesiona un vaso, pero mantiene la luz del vaso libre de coágulos.

La antitrombina HI es una proteasa inhibidora circulante que se fija a las serina proteasas en el sistema de coagulación, bloqueando su actividad como factores coagulantes. Esta fijación es facilitada por la heparina, anticoagulante que se produce de modo natural y que es una mezcla de polisacáridos sulfatados con pesos moleculares que promedian de 15,000 a 18,000. Los factores de coagulación que son inhibidos son las formas activas de los factores IX, X, XI, y XII.

El endotelio de los vasos sanguíneos también funciona de manera activa previniendo la extensión de coágulos al interior de vasos sanguíneos. Todas las células endoteliales, excepto aquellas en la microcirculación celular, producen trombomodulina, proteína fijadora de trombina, y la expresan en su superficie. En la sangre circulante, la trombina es un procoagulante que activa a los factores V y VIII, pero cuando se fija a la trombomodulina se convierte en anticoagulante, pues el complejo trombomodulina-trombina activa a la proteína C. La proteína C activada (PCA), junto con su cofactor



Proteína S, inactiva a los factores V y VIII, así como a un inhibidor del activador del plasminógeno tisular, aumentando la formación de plasmita.⁸

La plasmina (fibrinolisisina) es el componente activo del sistema plasminógeno (fibrinolítico). Esta enzima lisa a la fibrina y al fibrinógeno, con la producción de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), que inhiben a la trombina. La plasmina se forma a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno, por la acción de la trombina y un activador del plasminógeno tisular (t-P A, del inglés *tissue type plasminogen activator*). También es activado por el activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA, del inglés *urokinase-type plasminogen activator*). Si se suprime el gen para el t-PA o el gen para el u-PA en ratones, se originan algunos depósitos de fibrina y se hace lenta la lisis del coágulo. Sin embargo, cuando se suprimen los dos genes mediante manipulación genética, hay extensos depósitos espontáneos de fibrina. También se producen defectos en el crecimiento y en la fertilidad, puesto que el sistema del plasminógeno no sólo lisa los coágulos, sino también participa en el movimiento celular y en la ovulación.

El *plasminógeno* existe en el plasma en concentración de 10 a 20 mK por 100 ml. En muchos tejidos y líquidos corporales hay activadores del plasminógeno potentes y específicos. Por ejemplo. Activador del plasminógeno de las vías urinarias las conserva libres de cálculos y evita el posible desastre que causaría la obstrucción del curso de la orina. Se encuentran cantidades particularmente grandes de activadores de plasminógeno en lisosomas de glóbulos blancos. de donde son liberadas con dificultad. y también en las células endoteliales que revisten las paredes vasculares, donde la liberación es fácil.



Diversas influencias, aparte de los depósitos de fibrina, también liberan activadores de plasminógeno del endotelio. Incluyen ejercicio, cualquier situación de alarma de tipo diverso, estímulos farmacológicos y otros de tipo vasorreactivo; sin embargo, el aumento de actividad fibrinolítica plasmática es pasajero y poco intenso, ya que los activadores del plasminógeno desaparecen rápidamente del plasma, captados por el hígado, con una semidesintegración de solamente 13 minutos. El trastorno de este mecanismo de aclaramiento originará grados menos pasajeros y menos ligeros de fibrinólisis generalizada, situación que se origina en el choque o en presencia de enfermedad hepática.

El plasminógeno humano está constituido por una cadena pesada de 560 aminoácidos y una cadena ligera de 241. La cadena pesada, con glutamato en su terminal N, está plegada en cinco estructuras en forma de asas, cada una mantenida junta por tres enlaces disulfuro. Estas asas se llaman *kringles*, debido a su parecido con un pastel danés del mismo nombre. Los *kringles* son sitios fijadores de lisina mediante los cuales la molécula se fija a fibrina y a otras proteínas del coágulo, y también se encuentran en el protrombina. El plasminógeno se convierte a plasmina activa cuando el APT hidroliza el enlace entre Arg 560 y Val 561.

Los receptores al plasminógeno se localizan en la superficie de muchos tipos diferentes de células y son muy abundantes sobre la superficie de las células endoteliales. El plasminógeno se activa cuando se une a sus receptores, de este modo las paredes de los vasos sanguíneos intactos cuentan con un mecanismo en el cual no permite la formación de coágulos.^{3,8}



2.4 PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO

El interrogatorio cuidadoso es la mejor prueba de detección que existe. No obstante, las pruebas de laboratorio para conocer la integridad de los componentes de la coagulación y plaquetarios del mecanismo hemostático, están indicadas en algunas circunstancias en el caso de tener un paciente pediátrico el interrogatorio se debe de dirigir al padre o tutor a cargo, incluyendo las siguientes:

1. Datos del interrogatorio o de la exploración física de hemostasia anormal.
2. Antecedentes familiares de hemostasia anormal.
3. Alguna enfermedad que pueda provocar hemostasia anormal, por ejemplo, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso generalizado.

Un conjunto de pruebas de detección empleado con frecuencia incluye:

1. Tiempo de protrombina
2. Tiempo parcial de tromboplastina
3. Tempo de trombina
4. Concentración de fibrinógeno; la mayor parte de los estudios del fibrinógeno se basan en la medición de la concentración plasmática de proteína coagulable por trombina.

Si son anormales una o más de las pruebas de detección del sistema de la coagulación, se hace, con base en el interrogatorio y prueba anormal, una valoración del defecto probable.



El factor o factores que tienen mayores probabilidades de ser anormales deben analizarse en forma específica.

Si todas las pruebas de detección del sistema de la coagulación son normales, pero el interrogatorio sugiere hemostasia anormal, debe analizarse el factor XIII.

Las pruebas básicas de detección incluyen tiempo de sangrado y cuenta plaquetaria.

Si se detecta trombocitopenia debe descubrirse la causa por medio de un cuidadoso interrogatorio sobre exposición a fármacos o toxinas, exploración física para descubrir esplenomegalia y enfermedades sistémicas, cuenta de leucocitos, examen de la médula ósea para valorar el número de megacariocitos, y estudios del lupus eritematoso. No suele estudiarse el tiempo de sangrado si hay trombocitopenia.

Si el tiempo de sangrado es prolongado y la cuenta plaquetaria es normal, deben hacerse estudios para descubrir enfermedad de von Willebrand y conocer la función plaquetaria. La principal prueba para los defectos de la función plaquetaria es la acumulación de plaquetas. Otros estudios que se utilizan con menor frecuencia son la actividad del factor plaquetario 3 (coagulante plaquetario) y la retracción del coágulo.⁴

Estudios de detección sobre la coagulación. Si la hemostasis primaria es normal, comprobado por recuento de plaquetas y tiempo de sangrado normales, debe considerarse una anomalía, en los factores, de coagulación del plasma.



Las tres pruebas principales para la detección de la coagulación de la sangre son el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (PT). Estas pruebas descubren deficiencias importantes de los factores de coagulación. Se requiere la reducción de un factor simple por debajo, del 30% de lo normal para prolongar el estudio de valoración. Si se obtiene la sangre en forma inapropiada puede presentarse TPT corto o prolongado. Además, puede pasar inadvertida la concentración baja de un factor de coagulación en las valoraciones de TPT, cuando hay otros factores en concentraciones aumentadas. Este efecto es importante cuando se evalúa la hemorragia anormal en pacientes con enfermedades inflamatorias que pueden elevar los niveles de factores de coagulación.

El TPT es prolongado siempre que hay reducción funcional mente importante de la actividad de los factores en la vía intrínseca. El TP se prolonga cuando hay una depresión apreciable en la actividad de uno o más de los factores de coagulación en la vía extrínseca. Puede producirse prolongación de ambas pruebas en las deficiencias de los factores X y V protrombina o fibrinógeno, que representan los factores terminales comunes ambos sistemas. El tiempo de trombina (TT) evalúa la integridad de la última etapa, que es la conversión de fibrinógeno a fibrina, Esta prueba simple determina el tiempo de coagulación cuando se agrega protrombina exógena al plasma se prolonga la presencia de hipofibrinogenemia grave, heparina o productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina. Constituye una medición importante cuando el PTT o el tiempo de protombina están prolongados.



Cuando es normal excluye la reducción de fibrinógeno o heparina como causa de la prolongación del TPT y del tiempo de protrombina.

En la mayoría de los casos, estos tres estudios básicos descubrirán a los pacientes cuyos trastornos hemorrágicos son causados por una actividad reducida de los factores de coagulación del plasma. La evaluación adicional de una anomalía incluye dos etapas.⁵

Estudios de corrección para detectar inhibidores.

Deben considerarse inicialmente que el tiempo de coagulación prolongado de una de las tres pruebas de detección, es causado por un anticoagulante o un inhibidor de la actividad del factor coagulante: Debe hacerse una comparación del tiempo de coagulación de una mezcla de plasma del paciente con plasma normal, con una de plasma normal diluido con un volumen igual de solución salina fisiológica. La dilución de los factores del plasma por medio de solución salina fisiológica puede causar una prolongación leve del tiempo de coagulación del plasma normal. El tiempo de coagulación de la mezcla de los plasmas del paciente y el normal, será semejante al del plasma normal con solución salina fisiológica, si el plasma del paciente es deficiente en uno de los factores de coagulación. Sin embargo, si hay un anticoagulante presente, la mezcla del plasma del paciente con plasma normal tendrá un tiempo de valoración más prolongado que la de plasma normal con solución salina fisiológica, ya que el anticoagulante interferirá con la coagulación del plasma normal. Algunos anticoagulantes deben incubarse con plasma normal a 37°C durante 60 minutos antes de la valoración para que se puedan detectar en los estudios hechos con mezclas.



Los anticuerpos contra el factor VIII tienen esta propiedad.

Medición específica de los factores de coagulación.

Si la prueba de detección anormal no se produce como resultado de un inhibidor, debe practicarse la medición de los factores de coagulación específicos. La elección de las pruebas se determina por los resultados de las pruebas de detección y la situación clínica. Por ejemplo, si el PT es normal y el TPT está prolongado, el defecto se circunscribe al sistema intrínseco y puede deberse a una reducción de cualquiera de los factores VIII, IX, XI o XII. Debido a que es más común la deficiencia del factor VIII, causada ya sea por hemofilia o enfermedad de von Willebrand, esta valoración debe realizarse en primer lugar. La segunda anomalía más común es la deficiencia del factor IX. Sólo es necesario practicar la medición del factor XII cuando se prueba que estos dos factores son normales. La deficiencia del factor XI no es común. La deficiencia del factor XII afecta la coagulación *in vitro* y puede prolongar el TPT, pero no altera la hemostasia. Por tanto, no es necesario considerar una reducción en la actividad del factor XII como explicación de la hemorragia anormal. El tiempo de protrombina anormal en presencia de TPT normal indica una deficiencia del factor VII que éste es el único factor que afecta solamente el tiempo de protrombina. Cuando tanto el TPT como el tiempo de protrombina son prolongados debe establecerse si la conversión de fibrinógeno a fibrina es normal, por medio de la medición del tiempo de trombina así el tiempo de trombina es normal, puede procederse a medirlos factores V, X y protrombina, que son comunes al TP y al TPT.⁵



Tiempo de coagulación de la sangre total en vidrio

Esta prueba, que durante muchos años gozó de gran popularidad, tiene muy poca sensibilidad ya que se requieren reducciones mayores de 90% de algunos factores para que pueda dar resultado prolongado y, por otra parte, existen variables técnicas que modifican los resultados. Si estas variables se estandarizan, es viable utilizar la prueba con dos indicaciones precisas: a) para control del efecto heparinico, y (b) para identificar defectos de factores de contacto para lo cual la prueba ha de hacerse comparativa utilizando un tubo siliconizado. En un sujeto normal, el tiempo de coagulación en vidrio no excede de 15 min, en cambio el tiempo de coagulación en silicón es mayor de 25 min. En un paciente con deficiencia de factores de contacto los tiempos de coagulación de la sangre total en vidrio y en silicón son mayores de 25 min.

Tiempo de tromboplastina parcial.

La tromboplastina, que es una lipoproteína, activa el sistema plasmático por vía extrínseca (a través del factor VII-X). La parte lipídica de la tromboplastina (fosfolípido y sustituto del factor 3 plaquetario) acelera la coagulación en etapas en que participa el factor 3 plaquetario, por ello se denomina tromboplastina parcial. El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) activa el sistema por vía intrínseca a partir del factor XII y el fosfolípido que se agrega, acorta el tiempo de coagulación del plasma a 70 s. El TTP puede prolongarse por deficiencias de factores XII, XI, IX, VIII, X, II, V y I o por inhibidores. No se afecta por el número de plaquetas ni por el factor VII.



Esta prueba tiene mayor sensibilidad que las anteriores, sin embargo, es posible mejorar su sensibilidad y reducir el tiempo que se emplea para su realización, agregando un activador del factor XII que es el catión; ésta es la técnica que se utiliza por lo general para evaluar la vía intrínseca y que se designa tiempo de tromboplastina parcial activada. El tiempo de coagulación del plasma normal con esta técnica es de 30 a 40 segundos.

Consumo de protrombina.

Esta prueba se conoce también como tiempo de protrombina del suero. Normalmente la activación de la vía intrínseca produce un estímulo para que la mayor parte de la protrombina se transforme en trombina. En condiciones normales, si se repite el tiempo de protrombina en el suero es mayor de 20 segundos.

Cuando hay deficiencia de algunos de los factores que intervienen en esta vía (XII, XI, IX, VIII, X y factor 3 plaquetario) no hay adecuada activación de la protrombina, ésta permanece en el suero y cuando se agrega tromboplastina tisular el tiempo de protrombina en el suero es similar al del plasma. Si el tiempo de tromboplastina parcial activado es normal, el consumo de protrombina anormal sugerirá deficiencia numérica o funcional de plaquetas.⁸

Tiempo de protrombina y proconvertina.

Para sujetos que tienen efectos de los anticoagulantes bucales los cuales reducen concentraciones plasmáticas de factores X, IX, VII y II.



El resultado dependerá de concentraciones de los factores II, VII y X que tenga el plasma del enfermo; el tiempo normal de coagulación es de 19 a 25 segundos o en porcentaje de actividad, más de 70%. Un buen efecto anticoagulante se considera con resultado de 10 a 20%.

Pruebas para evaluar la tercera fase de coagulación.

Estas pruebas miden el tiempo de coagulación del plasma agregando trombina o reptilasa que son enzimas que coagulan al fibrinogeno. Un resultado anormal con estas pruebas puede deberse a:

1. Ausencia o disminución del fibrinógeno afibrinogenemia e hipofibrinogenemia.
2. Alteraciones funcionales del fibrinógeno (disfibrinogenemias).
3. Exceso de actividad antitrombínica: por aumento de productos de fragmentación por fibrinólisis, heparina exógena o anticoagulantes endógenos heparinoides. El tiempo de trombina normal es de 20 segundos diferencia mayor de 2 segundos en relación con el testigo se considera normal. La reptilasa es un veneno de la serpiente *botrops atrox* que coagula al fibrinógeno al desprender péptidos A; a diferencia de la trombina que desprende los péptidos A y B.

La heparina tiene un efecto antitrombínico pero no antireptilasa. Esta diferencia, le confiere utilidad a la prueba para confirmar que un TT prolongado es por efecto heparínico. Otra prueba útil para identificar la heparina, causante de prolongación de un TT, es su enmienda después de agregarle sulfato de protamina que es neutralizante de heparina.



Esta actividad del sulfato de protamina se emplea inclusive para ser la concentración de heparina circulante.

Inhibidores de la coagulación.

Los tiempos de coagulación prolongados en cualquiera de las pruebas mencionadas previamente; pueden deberse a dos causas principales:

a. La más común es la deficiencia de algunos factores que participan en la prueba de que se trata, por deficiencia real del factor o bien por defecto funcional del mismo.

b. A la acción de un inhibidor, cuyo sustrato tal vez sea cualquiera de los factores de coagulación o de complejos que se forman. Para demostrarlo, se hacen diluciones del plasma problema y plasma normal en proporciones 1:1 (1:2), 1:3 (1:4) o mayores. En el caso de deficiencias, la dilución 1:2 o 1:4 con plasma normal corregirá el prolongamiento de los tiempos. En el caso extremo de una deficiencia de 0%, la dilución con un volumen igual de plasma normal (1:2) le proporcionará 50% del factor o factores deficientes.

En el caso de un inhibidor, por lo general no hay corrección o si existe es a diluciones muy altas. El caracterizar un inhibidor corresponde a laboratorios especializados. Hay inhibidores endógenos y otros de origen externo. De los endógenos, los más frecuentes son heparinoides, productos de fragmentación secundarios a fibrinólisis y anticuerpos dirigidos a factores o complejos. Los de origen externo, están representados por sobredosis de heparina y se manifiestan en el laboratorio por prolongaciones de pruebas de coagulación tales como el TPT, TP, y TT y con efecto anticoagulante o sea que no se corrigen aun con diluciones de plasma fresco.¹²



INR Razón Normalizada Internacional

Se ha adoptado el sistema de notificación denominado International Normalized Ratio (razón normalizada internacional, INR); desde el punto de vista conceptual, es la razón entre el PT del paciente y un PT testigo que se habría obtenido por un método estándar utilizando la tromboplastina estándar (humana) primaria de la World Health Organization (OMS). Las mediciones de PT se convierten en mediciones de INR mediante la ecuación que sigue:

$$\text{INR} = \left\{ \frac{\text{PT}_{\text{pt}}}{\text{PT}_{\text{ref}}} \right\}^{\text{ISI}}$$

INR = International Normalized Ratio

ISI = International Sensitivity Index (índice internacional de sensibilidad).

La principal consecuencia práctica de la estandarización conforme a la INR es la apreciación de que las tromboplastinas comerciales de tejido de conejo (utilizadas ante todo en la América no latina) son relativamente insensibles a reducciones pequeñas de las actividades de los factores de la coagulación. Esta propiedad ha conducido a la administración de dosis mayores de anticoagulantes orales que se consideraron óptimas en muchos de los estudios clínicos originales (donde por lo general se usaron tromboplastinas de cerebro humano más sensibles). La idea de conservar un control adecuado mediante prolongación del PT de 1.1 a 2.5 veces lo normal ha quedado reemplazada por recomendaciones más específicas para cada indicación con base en la INR. El objetivo típico de la INR es una razón de 2.0 a 3.0 (2:3), salvo para pacientes con prótesis valvulares.



Esto corresponde a valores deseables de la razón de PT de 1.2 a 1.5 si se utiliza tromboplastina de tejido de conejo, o de 2.0 a 3.0 para la tromboplastina humana. Al principio del tratamiento (en especial si se administra también heparina), la importancia del PT sólo puede interpretarse, con base en la experiencia tanto con el laboratorio como con el protocolo de tratamiento. La prolongación del PT no es indicación directa del efecto antitrombótico del tratamiento, que puede retrasarse varios días. En un principio se indican cuantificaciones diarias del PT para protegerse contra la anticoagulación excesiva en pacientes con sensibilidad inhabitual; el intervalo de la práctica de pruebas puede prolongarse de manera gradual a cada semana y después cada mes para enfermos bajo tratamiento a largo plazo en quienes los resultados de las pruebas han sido estable.^{2,9}



CAPITULO III

FARMACOLOGÍA

3.1 ANTICOAGULANTES

Los agentes anticoagulantes se emplean para prevenir o reducir las secuelas tromboembolicas al daño vascular atribuible a enfermedad cardiaca, cirugía, neoplasmas o traumatismos en los pacientes que deben permanecer inmovilizados durante un período prolongado, en particular si ha existido daño tisular. como en los pacientes posquirúrgicos, en pacientes con válvulas cardíacas artificiales y en aquellos con embolia pulmonar es preferible una extensa inhibición de la coagulación.

La formación de trombos en las venas profundas de la pierna puede llevar a una embolia pulmonar, a veces con consecuencias fatales debido a que un solo émbolo grande puede ocluir hasta un 5% del lecho vascular pulmonar. Los agentes anticoagulantes no disuelven los coágulos pero, se los usa para reducir la formación de coágulos nuevos y la extensión de los previos y disminuir de este modo la posibilidad de embolia pulmonar o de otros órganos.

La coagulación de la sangre es vulnerable a la acción de los fármacos en diversos puntos del proceso. La fijación del calcio libre por oxalato, citrato o (ácido etilendiaminotetraacético, EDTA) impedirá la coagulación; estos agentes son muy usados en los procedimientos de laboratorio.



Dado que la disminución de la concentración del calcio iónico en proporción suficiente para impedir la coagulación es incompatible con la vida, estos agentes tienen aplicación sólo *in vitro*. La heparina interfiere con la coagulación tanto *in vitro* como *in vivo* mediante una interacción física con los componentes de la coagulación y sus proteínas de control. Finalmente, los compuestos que interfiere en la síntesis de los factores de la coagulación prevendrán el proceso *in vivo* pero no en un tubo de ensayos.¹¹

Como se señaló, la heparina es un anticoagulante que se produce naturalmente, que facilita la acción de la antitrombina III. También es un cofactor para la lipoproteinlipasa. La proteína, llamada protamina, que es sumamente básica, forma un complejo irreversible con la heparina y se usa clínicamente para neutralizarla.

In vivo, una concentración plasmática de Ca^{2+} suficientemente baja para interferir con la coagulación de la sangre, es incompatible con la vida, pero la coagulación puede limitarse *in vitro* si se retira Ca^{2+} de la sangre mediante la adición de sustancias, como los oxalatos, que forman sales insolubles con el Ca^{2+} o agentes quelantes, los cuales atraen a los iones de calcio y lo fijan. Los derivados de la cumarina, como el dicumarol y la warfarina también son anticoagulantes eficaces. Inhiben la acción de la vitamina K, y esta vitamina es un cofactor indispensable para la enzima que cataliza la conversión de los residuos de ácido glutámico en residuos de ácido gammacarboxilglutámico antes de liberarse en la circulación y por lo tanto los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X más la proteína C y S.³



3.1.1 HEPARINA

En 1916, un estudiante de medicina de apellido Mc. Lean, en tanto investigaba la naturaleza de procoagulantes solubles en éter, encontró casualmente un anticoagulante fosfolipídico. Poco después, Howell (1922) descubrió un mucopolisacárido hidrosoluble, al que denominó heparina por su abundancia en el hígado; Mc. Lean había estado trabajando en el laboratorio de este último (Jaques, 1978). El uso de la heparina *in vitro* para prevenir la coagulación de sangre vertida, condujo a la postre a su uso *in vivo* para tratar la trombosis venosa.²

Fuente

La heparina por lo general se extrae de la mucosa intestinal de cerdos o pulmones de bovinos. Estos preparados pueden contener pequeños volúmenes de otros glucosaminoglucanos. A pesar de la heterogeneidad de la composición entre diferentes preparados comerciales de heparina, sus actividades biológicas son similares.

Las heparinas de bajo peso molecular (1 a 10 kDa; promedio, 4.5 kDa). Las heparinas de peso molecular bajo, difieren de la heparina estándar tanto en sus propiedades farmacocinéticas como en el mecanismo de acción. El "heparinoide" es una mezcla de glucosaminoglucanos no heparínicos (80% de heparán sulfato, 10% de dermatán sulfato, 10% de otros) extraído de la mucosa intestinal porcina. Esta formulación se ha utilizado como sustitutivo de la heparina en pacientes con trombocitopenia inducida por esta última.



La heparina es un glucosaminoglucano (un polisacárido) que se encuentra en los gránulos secretores de las células cebadas. Se sintetiza a partir de precursores UDP-azúcar, como un polímero de residuos alternos de ácido D-glucurónico y N-acetilo-glucosamina. Entre 10 Y 15 cadenas de glucosaminoglucanos, cada una de las cuales contiene 200 a 300 unidades de monosacáridos, se fijan a una proteína central para producir un proteoglucano con una masa molecular de 750 a 1 000 kDa. Presenta una serie de modificaciones y en cada una de esas reacciones de modificación es incompleta, y da origen a diversas estructuras de oligosacárido. Después de que el proteoglucano heparina se ha transportado hacia el gránulo de la célula cebada, una endo- β -o-glucuronidasa desintegra las cadenas de glucosaminoglucano hacia fragmentos de 5 a 30 kDa (promedio, 12 kDa) durante un periodo de horas.

El heparán sulfato es un glucosaminoglucano estrechamente relacionado que se encuentra sobre la superficie de casi todas las células eucarióticas y en la matriz extracelular Sin embargo, el heparán sulfato sufre menos modificación del polímero que la heparina, por lo cual contiene proporciones más altas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, y menos grupos sulfato. El heparán sulfato produce un efecto anticoagulante cuando se agrega al plasma *in vitro*, aunque se requiere una concentración más alta que la de heparina.

El dermatán sulfato es un polímero repetitivo de ácido Lidurónico y N-acetil-o-galactosamina. Ocurre a un grado variable O-sulfación de residuos de ácido idurónico en la posición e 2, y de residuos galactosamina en e 4 y e 6. Al igual que el heparán sulfato, el dermatán sulfato es un componente de la superficie celular y de la matriz extracelular.



El dermatán sulfato también muestra efecto anticoagulante *in vitro*.^{2, 13}

Mecanismo de acción

El efecto anticoagulante de la heparina está mediado por un componente endógeno del plasma, denominado cofactor de heparina. Treinta años más tarde se purificó la antitrombina (titrombina III) a partir del plasma, y se demostró que tiene actividad de cofactor de heparina. La antitrombina es un polipéptido de cadena única, glucosilado, con masa de unos 58 kDa, que inhibe con rapidez la trombina únicamente en presencia de heparina. La proteína es homóloga a la familia de inhibidores de la proteasa α -atripsina, llamados *serpinas*. La antitrombina se sintetiza en el hígado y circula a una concentración plasmática de alrededor de 2.6 μ M. Inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y común, entre ellos trombina, Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína; sin embargo, tiene relativamente poca actividad contra el factor VIIa. Cuando la antitrombina actúa sobre esas proteasas; ocurre inhibición cuando la proteasa ataca un enlace peptídico Arg-Ser específico en el sitio reactivo de la antitrombina y queda atrapada como un complejo 1:1 estable.

La heparina aumenta en por lo menos 1 000 veces la tasa de reacción entre trombina y antitrombina, al servir como una plantilla catalítica a la cual se unen tanto el inhibidor como la proteasa. La unión de la heparina también induce un cambio de conformación en la antitrombina que hace que el sitio reactivo esté más accesible a la proteasa. Una vez que la trombina se une a la antitrombina, se libera la molécula de heparina desde el complejo.



El pentasacárido como la heparina cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina. En este caso, la catálisis puede ocurrir únicamente por inducción de un cambio de conformación de la antitrombina que facilita la reacción con la proteasa.

Los preparados de heparina de peso molecular bajo que no tiene la longitud suficiente para catalizar la inhibición de la trombina produce una inhibición en el factor Xa por la antitrombina.

Cuando en el plasma la concentración de heparina alcanza un rango de 0.1 a 1U/ml la antitrombina inhibe con rapidez a la trombina, al factor IX y a factor Xa; esto da como resultado la prolongación del TPT y el tiempo de trombina y el tiempo de protrombina pero este último en menor grado. El factor Xa enlazado a plaquetas en el complejo de protrombinasa, y la trombina unida a fibrina, quedan protegidos contra la inhibición mediante antitrombina en presencia de heparina. Así, esta última sólo puede favorecer la inhibición del factor Xa y la trombina después de que se difunden lejos de esos sitios de unión. El factor 4 plaquetario, liberado a partir de los gránulos α durante la agregación plaquetaria, bloquea la unión de antitrombina a heparina o heparán sulfato, y favorece la formación local de coágulo en el sitio de hemostasia.

En presencia de concentraciones altas de heparina (> 5 U/ml) o dermatán sulfato, la trombina es inhibida primordialmente por el cofactor II de heparina. Esta también estimula la inhibición de la trombina por el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), el inhibidor de la proteína C, y la proteasa nexina-I (nexina derivada de la neuroglia), y la inhibición del factor Xa por el inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI).



En síntesis, podemos resumir que la heparina impide la coagulación sanguínea,(Fig. 8) tanto «in vivo» como *in vitro*:

1. Retardo de la conversión de protrombina en trombina (efecto antitromboplastínico).
2. Antagonismo a trombina formada por .activación del factor antitrombina.
3. Impedir la activación del fibrinógeno por el descenso de trombina.
4. Impedir el monómero de fibrina por falta de activación del fibrinógeno
5. Impedir la formación del polímero de fibrina (acción antipolimérica de la heparina).
6. Activación del sistema fibrinolítico. Como podemos apreciar, los efectos anticoagulantes de la heparina se ejercen por acciones directas e indirectas de la misma sobre los distintos estadios de la coagulación sanguínea. La heparina, en asociación con un cofactor del plasma, inhibe potentemente la formación del factor X; por otra parte, la unión con otro cofactor acelera la destrucción del factor X activado; inhibe, asimismo, los "factores V, IX y factor XI, así como la agregación plaquetaria inducida por trombina y no la inducida por adenosina difosfato (ADP).^{2, 11, 13}

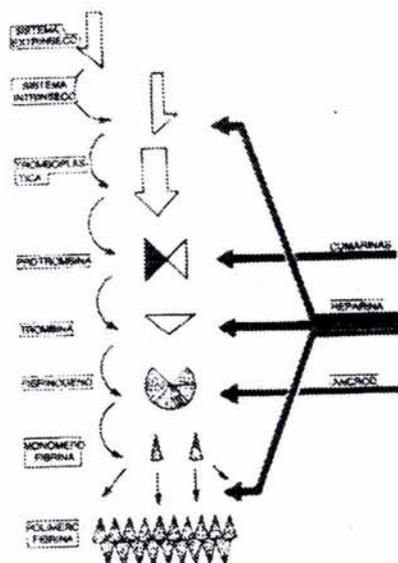


Fig. 8 Mecanismo de acción de la Heparina ¹

Administración

El tratamiento con dosis completas de heparina suele administrarse por vía intravenosa lenta y continua. La unidad USP de heparina es la cantidad que evita durante una hora la coagulación de 1.0 ml de plasma de oveja citratado, después de la adición de 0.2 ml de CaCl₂ al 1 %. El tratamiento se inicia con una inyección rápida de 5 000 U, seguida de 1 200 a 1 600 UI h, liberadas mediante una bomba de administración.



El tratamiento se vigila sistemáticamente por medio del TPTa. Un tiempo de coagulación de 1.5 a 2.5 veces el valor medio normal de TPTa (por 10 general 50 a 80 segundos) es terapéutico.

Puede usarse la vía subcutánea para el tratamiento a largo plazo de pacientes en quienes está contraindicada la warfarina. Una dosis total diaria de alrededor de 35 000 U, dividida en aplicaciones cada ocho a 12 h, suele ser suficiente para alcanzar una aPTT de 1.5 veces el valor testigo (medido a la mitad del intervalo entre dosis). Por lo general no se requiere vigilancia una vez que se establece un programa de dosificación estable.

El tratamiento con heparina en dosis bajas se utiliza a veces con fines profilácticos para prevenir trombosis venosa profunda y tromboembolia en pacientes susceptibles, por ejemplo, durante el postoperatorio. Un régimen sugerido para ese tipo de tratamiento consta de 5 000 U de heparina por vía subcutánea cada ocho a 12 h. No se requiere vigilancia de laboratorio, puesto que este régimen no prolonga el TPTa.

La heparina de bajo peso molecular puede ser igual de eficaz que la heparina estándar para profilaxia de tromboembolia posoperatoria o en pacientes con apoplejía. Las heparinas de bajo peso molecular se administran en un régimen de dosificación fijo o ajustado al peso, una o dos veces al día, mediante inyección subcutánea. Dado su efecto mínimo en las pruebas de coagulación *in vitro*, no se realiza vigilancia sistemática.

Las preparaciones comerciales de heparina, para uso hospitalario, están estandarizadas y su actividad se expresa en unidades y no en peso. Cien unidades USP corresponden aproximadamente a 1 mg. de heparina,



Usualmente la heparina es el primer compuesto que se administra cuando se desea una acción anticoagulante. Por vía intravenosa es inmediatamente efectiva y cuando se la inyecta por vía subcutánea su efectividad es muy rápida. La heparina ejerce poca o ninguna otra acción que complique el efecto anticoagulante, pero su acción es corta y debe ser administrada por infusión continua o por inyección intermitente frecuente (4 a 6 horas). Aproximadamente el 80% de la heparina circulante es inactivada por el hígado; los metabolitos y la heparina residual son excretados por los riñones.

La heparina se administra a pacientes con una necesidad imperativa del uso de anticoagulantes. Usualmente se requieren dosis del orden de 30.000 unidades por día. El objetivo es impedir la extensión de los coágulos ya formados, reduciendo así las posibilidades de una embolia desde las piernas a los pulmones y del corazón al cerebro. Pueden administrarse dosis bajas de heparina (1000 unidades) por vía subcutánea cada 12 horas a pacientes con riesgo de tromboembolia inmediatamente antes de un procedimiento quirúrgico. Este enfoque puede prevenir la trombosis venosa postoperatoria y no implica un riesgo de excesiva pérdida de sangre ya que su efecto anticoagulante es leve.

La heparina también se emplea *in vitro* para prevenir la coagulación y se usa en soluciones para circulación extracorpórea y diálisis para mantener la fluidez de la sangre circulante a través de un medio artificial. La técnica de heparinización regional se agrega heparina este compuesto a la sangre del paciente antes que entre al aparato extracorpóreo y antes de que vuelva al paciente, se neutraliza la acción anticoagulante mediante el agregado del antagonista protamina.



Como resultado, la sangre es sometida a la acción anticoagulante sólo durante la circulación extracorpórea y se evita así el riesgo de una anticoagulación sistémica.^{2,11}

Efectos adversos

El principal efecto adverso de la heparina es la hemorragia, el control minucioso de la dosificación, y la vigilancia cercana del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Las mujeres de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal son propensos a la hemorragia. La heparina es de origen animal y debe usarse con precaución en pacientes con alergia de cualquier tipo. Se ha comunicado aumento pérdida de pelo o alopecia reversible transitoria.

Los tratamientos con heparina a largo plazo se relacionan con padecimientos como osteoporosis y fracturas espontáneas. La heparina acelera la depuración de la lipemia postprandial al liberar la lipasa lipoproteína de los tejidos.

La heparina causa trombocitopenia transitoria 25 % de los pacientes, y trombocitopenia intensa en 5%. Se produce reducción leve de plaquetas de la agregación inducida por heparina, y disminución intensa por la acción de anticuerpos antiplaquetarios inducidos por la heparina. Puede producirse tromboembolia paradójica a causa de agregación plaquetaria inducida por heparina.



En todo paciente que reciba heparina es necesario considerar las siguientes consideraciones: deben practicarse frecuentemente recuentos de plaquetas; se considerará que la trombocitopenia suficientemente intensa para causar hemorragia es producida por heparina; cualquier trombo nuevo puede ser ocasionado por la heparina; y las enfermedades tromboembólicas que se consideran inducidas por heparina de tratarse mediante la suspensión de la heparina y emplear un anticoagulante por vía oral si el paciente presenta las condiciones adecuadas.⁹

El mayor conocimiento de la interacción de la pared vascular, plaquetas y factores de coagulación en el desarrollo de las trombosis y ha tenido como consecuencia un manejo más efectivo en este grupo de pacientes.

La heparina no fraccionada ha sido recomendada por mucho tiempo en el manejo de pacientes con angina inestable. A pesar de su uso a través del mundo la Heparina no Fraccionada tiene desventajas importantes como la incapacidad de inhibir la trombina unidad al coágulo, un efecto de anticoagulación variable y la necesidad de monitorizar el tiempo parcial de tromboplastina activada y ajustar la dosis. Ha surgido como una alternativa las heparinas de bajo peso molecular con su particular farmacocinética ofreciendo una opción en el tratamiento de pacientes. Hay evidencias convincentes que las Heparina de Bajo Peso Molecular son más efectivas que el placebo y tan efectivas que la Heparina no Fraccionada en reducir los eventos adversos.



En los estudios, particularmente la dalteparina y la enoxaparina pueden ser igual o mejor que la Heparinas no Fraccionadas en el manejo del paciente. La facilidad de su administración sin la necesidad de la monitorización de la anticoagulación parecen ser la mejor ventaja sobre la Heparinas no Fraccionadas. También ha sido evidente que el grupo de pacientes que mayor beneficio obtiene con el tratamiento de Heparinas de Bajo Peso Molecular, son los estratificados que están en alto riesgo.¹⁴

Dosis

Heparina sodica.- parenteral 1000, 5000, 20 000 y 40 000 unidades/ml. por inyección.

Heparina cálcica.- parenteral 5000 unidades/ unidad dosis.⁹

3.1.2 DICUMAROL

El uso clínico de los anticoagulantes de cumarina puede rastrearse a partir del descubrimiento de una sustancia anticoagulante formada en el ensilado del trébol cloroso podrido. El agente tóxico fue identificado como la bishidroxycumarina y sintetizada como dicumarol. Este fármaco y sus derivados, principalmente la warfarina se utilizan ampliamente como raticidas además de su aplicación como antitrombóticos en seres humanos.



Con frecuencia a estos medicamentos se les denominan "anticoagulantes orales" porque, al contrario de la heparina, se administran por vía oral. La warfarina es el miembro más confiable de este grupo, y los otros anticoagulantes como la cumarina casi nunca se emplean.

Por lo general, la warfarina se administra como sal sódica y tiene 100% de biodisponibilidad. Más de 99% de la warfarina racémica se fija a la albúmina plasmática, lo que puede contribuir a un pequeño volumen de distribución (el espacio de la albúmina), su vida media prolongada en el plasma (36 horas) y la falta de excreción urinaria del medicamento sin cambios. La warfarina utilizada en clínica es una mezcla racémica compuesta de cantidades iguales de dos isómeros ópticos. La warfarina S levorrotatoria es cuatro veces más potente que la warfarina R dextrorrotatoria.²

Mecanismo de acción

Los anticoagulantes cumarínicos bloquean la gamma-carboxilación de varios residuos de glutamato en la protrombina y los factores VII, IX Y X, así como el anticoagulante endógeno proteína C. El bloqueo da por resultado moléculas incompletas que son biológicamente inactivas en la coagulación. Esta carboxilación de proteínas está fisiológicamente acoplada con la desactivación oxidativa de la vitamina K. El anticoagulante previene el metabolismo reductivo de la vitamina K epóxido de regreso hacia su forma hidroquinosa activa. Un cambio mutacional en la enzima que se encarga de esto, vitamina K epóxido reductasa, puede dar lugar a la resistencia genética a la warfarina en seres humanos y ratas.



La warfarina es un anticoagulante oral el cual es un antagonista de la vitamina K. Los factores de la coagulación II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S, se sintetizan principalmente en el hígado y no tienen actividad biológica a menos que nueve a 12 de los residuos de ácido glutámico aminoterminal estén carboxilados. Los residuos γ -carboxiglutamato (Gla) confieren propiedades de unión a Ca_2^+ a esas proteínas, que son esenciales para el armado de un complejo catalítico eficiente. Esta reacción requiere dióxido de carbono, oxígeno molecular, vitamina K reducida y una forma precursora de la proteína blanco que contiene un sitio de reconocimiento propeptídico. Se cataliza en el retículo endoplásmico rugoso mediante una proteína de 758 residuos que a últimas fechas se ha purificado, clonado y caracterizado. La carboxilación se acopla de manera directa con la oxidación de vitamina K en epóxido.

La vitamina K reducida debe regenerarse a partir del epóxido para la carboxilación y síntesis sostenidas de proteínas competentes desde el punto de vista biológico. Aún cuando se conocen pocos detalles acerca de la reductasa o reductasas específicas comprendidas en el reciclaje de la vitamina, los anticoagulantes orales bloquean su acción.

La vida media de los factores de coagulación aproximadamente en horas son como sigue: factor VII, 6; factor IX, 24; factor X, 36; factor II, 50; proteína C, 8, y proteína S, 30 horas. Debido a la vida media prolongada de algunos de los factores de la coagulación, en particular el factor II, el efecto antitrombótico completo después del inicio del tratamiento con warfarina no se alcanza durante varios días, aun cuando el tiempo de protrombina puede estar prolongado poco después de la administración, debido a la reducción más rápida de factores de vida media más breve, en particular el factor VII.



No hay selectividad evidente del efecto de la warfarina sobre ningún factor particular de la coagulación dependiente de la vitamina K, aunque el beneficio antitrombótico y el riesgo hemorrágico del tratamiento pueden correlacionarse con la cifra funcional de protrombina y, en menor grado, de factor X. La actividad de carboxilasa dependiente de vitamina K y proteínas que tienen residuos de γ -carboxilglutamato (Gla).^{2,9,13}

Administración

El tratamiento con dicumarol debe de empezar con pequeñas dosis diarias de 2 a 5mg en contraposición con las grandes dosis que se emplean con la heparina. El ajuste inicial de protrombina toma alrededor de una semana lo cual suele dar una dosis de sostén de 5 a 7 mg/día el tiempo de protrombina debe de incrementarse hasta una cifra que represente el 25% de la actividad normal y así mantenerlo para largo plazo. En caso de que la actividad sea menor al 20%, las dosis de warfarina deben de reducir.

Este tipo de anticoagulantes son empleados en pacientes con estados de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, en pacientes con válvulas cardiacas artificiales y en aquellos en los cuales deben estar inmovilizados durante un largo periodo. Debido a su retraso de su acción pueden llegar a emplearse de forma simultanea con la heparina para poder tener una inhibición rápida de la coagulación, la heparina mezclada con warfarina se emplea a nivel intrahospitalario y se mantiene al paciente internado hasta que se obtiene el efecto de anticoagulación deseado. Una vez que se logra el nivel deseado, puede mantenerse la anticoagulación oral con warfarina por un tiempo de tres a seis meses, en pacientes ambulatorios.^{9,11}



Efectos adversos

La principal complicación es la hemorragia por el uso excesivo de estos, los problemas más graves son en donde puede suceder un daño irreversible por la compresión en estructuras tales como: estructuras intracraneales, pericárdicas, plexos nerviosos o la medula espina; o en el caso de una hemorragia interna en donde es difícil su diagnóstico.

La intoxicación por sobredosis lleva a la aparición de hemorragias similares a las descritas para la heparina. Los fenómenos de sensibilización alérgica son más frecuentes con las indandionas, pudiendo dar cuadros sumamente graves que conduzcan a la muerte; son frecuentes las erupciones eritematosas y maculares que pueden progresar a dermatitis exfoliativa, pirexia, diarreas, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia, hepatitis y neuropatías.^{1,2}

Dosis

Las dosis iniciales más grandes de warfarina, hasta cerca de 0.75 mg/kg, aceleran el comienzo del efecto anticoagulante. Más allá de esta dosis, la rapidez de inicio es independiente del tamaño de la dosis. El único efecto de una dosis más grande de saturación es la prolongación del tiempo en que la concentración plasmática del medicamento permanece por arriba de la requerida para la supresión de la síntesis del factor de la coagulación.



La demora de 1 a 3 días entre la concentración máxima del medicamento en el plasma y su efecto hipoprotrombinémico máximo puede describirse mediante un modelo basado en la relación de la concentración plasmática del medicamento y la síntesis reducida de los factores de la coagulación. La diferencia existente entre la producción de los anticoagulantes orales en provocar y/o mantener la hipoprotrombinemia es la vida media del medicamento.

La dosis habitual de warfarina en adultos es de 5 a 10 mg/día durante dos a cuatro días, seguidos de 2 a 10 mg/día según lo indiquen las mediciones del PT o en fecha más reciente de la INR. Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen en 30 a 50% la cantidad total de cada factor de la coagulación dependiente de vitamina K sintetizado en el hígado; además, las moléculas que se secretan están subcarboxiladas, lo que da por resultado decremento de la actividad biológica (10 a 40% de lo normal). Las deficiencias congénitas de las proteínas procoagulantes a esas cifras causan trastornos hemorrágicos leves. Los anticoagulantes orales no tienen efecto sobre la actividad de moléculas por completo carboxiladas en la circulación.

2,9

3.2 Antinflamatorios no esteroideos AINE's, como antiagregantes plaquetarios

Las plaquetas son las que inician el tapón hemostático en el sitio de la lesión vascular, también son las que se encuentran en los padecimientos como la aterosclerosis y trombosis, y los medicamentos que se emplean para prevenir este tipo de padecimientos son los antagonistas de la función plaquetaria o antiagregantes plaquetarios.



La función planetaria está regulada por tres categorías de sustancias. El primer grupo consiste en agentes generados fuera de las plaquetas, que interactúan con los receptores de membrana plaquetarios, por ejemplo, catecolaminas, colágeno, trombina y prostaciclina. La segunda contiene agentes generados dentro de las plaquetas que interactúan con los receptores de membrana, por ejemplo, AOP, prostaglandinas O, y E y la serotonina. La tercera contiene agentes generados dentro de las plaquetas que actúan dentro de las mismas, por ejemplo, endoperóxidos de prostaglandina y tromboxano A_2 los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP, y el ión calcio. De esta lista de agentes, se han identificado dos blancos para los inhibidores plaquetarios: la inhibición del metabolismo de las prostaglandinas y la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por AOP.

La razón para el uso de antiagregantes plaquetarios es debido a que los anticoagulantes no previenen la formación de trombos y la activación de las plaquetas puede producir la aterosclerosis mediante el factor de crecimiento para las células que se encuentra en el músculo liso de los vasos.

Los agentes antiplaquetarios se han empleado con diversos resultados en pacientes con riesgo de un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Un hallazgo común es que las plaquetas de estas personas son más sensibles a la activación por estímulos fisiológicos. La hiperreactividad de las plaquetas ha sido asociada con el hábito de fumar, catecolaminas plasmáticas elevadas, hipertensión, enfermedad cardíaca aterosclerótica y presencia de superficies activas, como en el reemplazo de válvulas cardíacas.



Los fármacos pueden afectar la activación de las plaquetas por diversos mecanismos. Algunos disminuyen la adherencia de las plaquetas a la pared vascular, otros inhiben la producción de tromboxano A_2 y bloquean la agregación.^{2,9,11,13}

3.2.1 Ácido acetilsalicílico (Aspirina)

Los procesos que incluyen trombosis, inflamación, cicatrización y alergia están regulados por metabolitos oxigenados del araquidonato y ácidos grasos poliinsaturados relacionados, que en conjunto se denominan eicosanoides. La inhibición de la síntesis de estos metabolitos es la base de los efectos de muchos fármacos terapéuticos, entre ellos analgésicos, antiinflamatorios y antitrombóticos.

La aspirina es un eicosanoide, es un fármaco el cual regula la concentración intraplaquetaria prolongan el tiempo de sangrado, pero una dieta rica en ácidos grasos no saturados como lo son el ácido eicosapentanoico, generan prostaglandinas I_3 la cual es una sustancia antiagregante similar a la prostaciclina.^{2,9}

Desde las observaciones de que el ácido acetilsalicílico provocaba hemorragias y la confirmación de que prolongaba el tiempo de hemorragia, muchos han sido los estudios realizados hasta llegar a la conclusión de que el ácido acetilsalicílico, aun a pequeñas dosis (1,5 g por día), es un eficaz antagonista de la agregación plaquetaria, por inhibir la segunda fase de liberación del ADP intraplaquetario; esta inhibición puede durar de 7 a 10 días, tras una única dosis.¹



Mecanismo de acción

Se ha podido comprobar que su mecanismo de acción está relacionado con el aumento del AMPc intracelular e inhibición de ciclooxigenasa. Estos hallazgos justifican su uso, por el momento, en la terapéutica preventiva de las trombosis plaquetarias. En las plaquetas, el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A_2 , inductor lábil de agregación plaquetaria, y potente vasoconstrictor. La aspirina impide la producción de tromboxano A_2 mediante acetilación covalente de un residuo seria cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa, la enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico del tromboxano A_2 . Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente; dura toda la vida de la plaqueta (siete a 10 días) esto se debe a que las plaquetas son incapaces de sintetizar su propia y el efecto persiste durante toda la vida de la plaqueta. De este modo, las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria. Cuando se toman 160 mg de aspirina a diario se logra inactivación completa de la ciclooxigenasa plaquetaria. Por tanto, la aspirina tiene eficacia máxima como antitrombótico en dosis mucho menores que las necesarias para otros efectos del fármaco.

Otros inhibidores de la biosíntesis de eicosanoides se han valorado como antitrombóticos potenciales, en especial los inhibidores de la tromboxano sintetasa. Esos fármacos ofrecen la ventaja teórica de inhibir la producción de tromboxano A_2 sin suprimir la síntesis de prostaciclina, un eicosanoide antitrombótico producido por el endotelio vascular. No obstante, esos fármacos permiten que se acumulen intermediarios de endoperóxido cíclicos, que por sí solos estimulan la agregación plaquetaria.



Por tanto, estos fármacos han sido relativamente ineficaces, y no se equiparan a la aspirina en términos de costo, seguridad y eficacia. Otros salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos también inhiben la ciclooxigenasa, pero su duración inhibitoria es más corta debido a que no pueden acetilar la ciclooxigenasa, es decir, su efecto es reversible.^{1, 2, 9, 11}

Dosis

Cuando se toman 160mg. de aspirina a diario se logra inactivación completa de la ciclooxigenasa plaquetaria. Por tanto, la aspirina tiene eficacia máxima como antitrombótico en dosis mucho menores que las necesarias para otros efectos del fármaco. Muchos estudios indican que la aspirina, utilizada como antitrombótico, tiene eficacia máxima en dosis de 160 a 320 mg/día. Dosis más altas no mejoran la eficacia e incluso pueden reducirla, debido a inhibición de la producción de prostaciclina, lo cual se evita en gran parte al utilizar dosis bajas. Las dosis altas también aumentan la toxicidad, que se manifiesta especialmente por sangrado. La FDA (*Federal Drug Administration*) ha aprobado el uso de 325 mg/día como profilaxis primaria del infarto de miocardio, pero recomienda tener precaución en el uso de aspirina por la población general. Como coadyuvante en el control de las enfermedades de riesgo pero disminuyendo el uso del tabaco y la disminución del colesterol.^{1, 2, 9}



Efectos adversos

En un estudio británico se confirmó datos previos de que en dosis de 500 mg/día, la aspirina aumenta la incidencia de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal. Así, la medida de riesgo en contraposición con beneficio de la aspirina como fármaco profiláctico que se expende sin receta es cuestionable para los pacientes con hipertensión arterial y úlcera péptica.⁹

3.2.2 Dipiridamol

Es un vasodilatador coronario y antianginoso, que en combinación con la warfarina inhibe la formación de émbolos en las válvulas cardíacas y en combinación con la aspirina reduce los trombos en pacientes propensos a trombos. Este fármaco de síntesis, junto con sus congéneres, como el RA 233 Y RA 433, derivados todos pirimido pirimidínicos, han mostrado asimismo efectos antiagregantes. plaquetarios eficaces (1%) demostraron que el dipiridamol potenciaba el efecto inhibitor de la agregación plaquetaria por la adenosina, y que 10 μM bloqueaban la incorporación de adenosina a las plaquetas en un 100%; estos efectos eran potenciados por la papaverina.^{1,2}

Mecanismo de acción

El dipiridamol inhibe a la fosfodiesterasa de las plaquetas, enzima que degrada el AMP cíclico. La inhibición de esta enzima, junto con el incremento de la actividad de la adenilciclase por la prostaciclina endógena, aumenta el AMP cíclico de las plaquetas, reduce la activación y no permite la que la segunda fase de liberación de ADP de los depósitos interplaquetarios.



El dipiridamol también inhibe la adhesión de las plaquetas al endotelio dañado o a superficies artificiales. Se usa para prevenir émbolos en pacientes con válvulas cardíacas artificiales.

El dipiridamol interfiere con la función plaquetaria al incrementar la concentración celular de adenosina 3,5-monofosfato (AMP cíclico). Este efecto se encuentra mediado por inhibición de la nucleótido fosfodiesterasa cíclica, o por bloqueo de la captación de adenosina, que actúa en los receptores A_2 de esta última para estimular a la adenil ciclasa plaquetaria, o por ambos efectos. El único uso recomendado en la actualidad del dipiridamol está en la profilaxia primaria de tromboembolia en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; el fármaco se administra en combinación con warfarina.^{1,2,11}

Administración

Se administra en asociación con 1gr de ácido acetilsalicílico con 600 mg. de dipiridamol por día. En caso de que no se disponga de otra prescripción médica, administrar en la forma siguiente:

Administración oral:

Para tratar la insuficiencia coronaria deberán administrarse diariamente 150 a 225 mg. durante el día. El tratamiento deberá iniciarse paulatinamente, aumentándose según necesidad y tolerancia.



En estados donde es de desear una inhibición de la adhesividad de los trombocitos es adecuada una dosis diaria total de 300 a 450 mg durante el día. En casos especiales la dosis diaria puede aumentarse hasta 600 mg facilita la administración de la dosis diaria total, debiendo tomar la medicación dos veces al día (una cápsula por la mañana y otra por la noche).

Las formas orales de dosificación deberían tomarse de preferencia estando en ayunas.

Administración parenteral:

Puede inyectarse 150 a 250 mg. en 24 horas en forma de una lenta infusión I.V.

La velocidad de goteo no deberá sobrepasar 0.2 mg/min (= 12 mg/h), puede ser diluido con solución glucosada al 5%. Debido a sus propiedades fisicoquímicas especiales, no puede mezclarse con otros medicamentos.

Administración en niños:

La dosis diaria normativa para niños es de 5 a 10 mg/kg.^{1,15}

Reacciones adversas

Las propiedades vasodilatadoras pueden determinar ocasionalmente cefaleas vasculares, que suelen desaparecer al reducir las dosis. En ocasiones aparecen molestias gástricas, náuseas y diarreas, vértigo, debilidad, bochornos, síncope y rash cutáneo.¹⁵



3.2.3 Sulfinpirazona e inhibidores de la cicloxigenas

La sulfinpirazona es un fármaco úrico eliminador con muy escasa potencia antiinflamatoria, que sin embargo, en clínica ha demostrado ser un buen antiagregante plaquetario, posiblemente por inhibir ciclooxigenasa; se emplea por vía oral a la dosis de 800 mg. al día dividido en cuatro tomas. Su farmacología sistemática se trata en el capítulo de antiinflamatorios y antiagregantes de esta misma obra. Ha demostrado gran efectividad en la prevención de nuevos infartos de miocardio.

La indometacina y la fenilbutazona reducen la adhesividad plaquetaria por inhibir la ciclooxigenasa y la síntesis de endoperóxidos; son fármacos muy potentes y presentan numerosos efectos tóxicos para ser utilizados como antiagregantes plaquetarios.

La sulfinpirazona inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria, pero es un inhibidor competitivo y reversible. A diferencia de la aspirina, no prolonga el tiempo de sangría ni afecta la agregación de las plaquetas en las personas normales. Más aun, la sulfmpirazona prolonga la sobrevivencia de las plaquetas en la circulación, mientras que la aspirina no lo hace.

Algunos estudios indican que ciertos subgrupos de pacientes pueden tener riesgo de trombosis, incluso cuando se administra aspirina para inhibir la formación de tromboxano.



Estas personas presentan una elevación crónica de las concentraciones de catecolaminas y se puede proteger con mayor eficiencia con sulfpirazona o con agentes que afecten la agregación inducida por catecolaminas.^{1, 11}

3.2.4 Ticlopidina

Es un fármaco antiagregante plaquetario e hipolipemiente; se presenta en grageas de 250 mg. y se administra una o dos grageas al día; su mecanismo de acción no está claramente establecido, así como su lugar en terapéutica.

Mecanismo de acción

Es una ticlopidina que inhibe la función plaquetaria al inducir un estado de tipo trombotico. Interactúa con la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa de una manera desconocida, para inhibir la unión del fibrinógeno a plaquetas activadas. La glucoproteína IIb/IIIa es un receptor del fibrinógeno que se enlaza a las plaquetas por medio de este último para formar un tapón agregado; dicho efecto permite la retracción del coágulo. De este modo, la ticlopidina inhibe la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo. Dicho fármaco prolonga el tiempo de sangrado en plantilla; el efecto máximo sólo se observa después de varios días de tratamiento; la función plaquetaria anormal persiste varios días luego de que la medicación se suspende.



Tal vez algún metabolito de la ticlopidina sea el compuesto antitrombótico activo, dado que el medicamento es relativamente ineficaz para inhibir la agregación plaquetaria cuando se añade a plaquetas *in vitro*, en comparación con sus efectos sobre plaquetas obtenidas de pacientes a quienes se trata con el fármaco. Este último no tiene efecto en el metabolismo de eicosanoides, y debe actuar de manera independiente de la aspirina. Sin embargo, esos medicamentos no se han probado en combinación. En la actualidad, la ticlopidina se utiliza para prevenir trombosis en casos de enfermedad vascular cerebral y arteriopatía coronaria.

Reduce la agregación de las plaquetas por la inhibición de las vías de ADP; en comparación con la aspirina no presenta efectos sobre las prostaglandinas. Es eficaz en la prevención de fenómenos vasculares entre pacientes con crisis de isquemia y transitoria, apoplejías completadas, y angina de pecho inestable.^{2,9}

Efectos adversos

Son efectos adversos hemorragia, náusea y diarrea en 10% de los pacientes, así como neutropenia grave en alrededor de 1%. Se recomienda la ticlopidina cuando hay intolerancia a la aspirina.

Los efectos adversos incluyen náuseas, dispepsia, y diarrea en hasta 20% de los pacientes, hemorragia en 5%, y leucopenia en 1 por ciento. La leucopenia se detecta por medio de vigilancia regular del recuento de leucocitos durante los primeros tres meses de tratamiento.



Se destacan: manifestaciones hemorrágicas, intolerancia digestiva como diarrea o gastralgia, reacciones cutáneas de tipo alérgico, ictericia colostática y discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia y aplasia medular) con especial incidencia en pacientes de edad avanzada.^{1,2,9}

Dosis.

La dosificación de ticlopidina es de 250 mg. dos veces al día. Es en particular útil en pacientes que no pueden tolerar la aspirina. Dosis de ticlopidina de menos de 500 mg/día pueden ser eficaces con menos efectos adversos.⁹



CAPITULO IV

MANEJO DE ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES EN PACIENTE PEDIATRICOS.

4.1 Cardiopatías congénitas

La historia de la cardiología pediátrica muestra que fue reconocida como una especialidad cardiológica de importancia hace 60 años. Hasta ese momento, el diagnóstico de las cardiopatías congénitas se hacía mediante la valoración clínica apoyada por el electrocardiograma y una placa de rayos X del tórax. Después, un avance muy importante fue el cateterismo que permitió observar las estructuras que componen el sistema cardiovascular y en especial el corazón, con ello ocurrieron dos cambios importantes, el primero en el aspecto diagnóstico que mejoró ostensiblemente y el segundo el desarrollo de la cirugía cardiovascular. La cirugía se inició con el cierre del conducto arterial, de la coartación aórtica y después se hizo la anastomosis de Blalock-Taussig que cambió el pronóstico de los niños con tetralogía de Fallot, pues los cambió de estar incapacitados y con cianosis, a ser activos y de color rosado.

De ahí el interés general determinó nuevos caminos para el estudio y tratamiento de los niños con cardiopatía, entre ellos destaca el ecocardiograma y el Doppler, que además de su carácter no invasivo, permitió estudiar el corazón de manera satisfactoria con una evolución técnica que lo ha hecho el instrumento diagnóstico más útil hasta el momento, pues permite detectar cardiopatías desde la etapa fetal, y su uso se extiende hasta la misma sala de operaciones donde permite valorar los resultados de la técnica empleada.¹⁶



La valoración inicial de un lactante o un niño de quien se sospeche la presencia de una cardiopatía congénita implica un enfoque sistemático constituido por tres componentes. En primer lugar las cardiopatías congénitas se divide en dos grupos principales, por la presencia o ausencia de la cianosis la cual puede determinarse por medio de la ayuda de la pulsioximetría. En segundo lugar, estos dos grupos se dividen en la presencia o no de signos de aumento, normalidad o disminución de la vascularidad pulmonar la cual se aprecia en una tele de tórax.

Por último, el electrocardiograma permite identificar si hay hipertrofia ventricular derecha, izquierda o biventricular. El carácter de los tonos cardíacos, la presencia y las características de los soplos contribuyen a reducir el diagnóstico diferencial. El diagnóstico final se obtiene mediante la ecocardiografía y/o cateterismo cardíaco o ambos.¹⁷

Las cardiopatías congénitas ocurren en casi 0.5% de todos los nacidos vivos en EUA. Las anomalías cardíacas congénitas más comunes incluyen defectos de los tabiques auricular y ventricular, estenosis pulmonar, cabalgamiento aórtico, hipertrofia ventricular derecha, conocida como tetralogía de Fallot, y persistencia del conducto arterioso. La anomalía cardíaca genética más común es el prolapso de la válvula mitral. Aunque no es probable que se observe endocarditis en estos pacientes, por la prevalencia de la anomalía es la causa subyacente más común de endocarditis.



Las manifestaciones clínicas de las anomalías con derivación apreciable de izquierda a derecha en la infancia y la niñez son las que se acompañan de oxigenación insuficiente de la sangre. En años posteriores de la vida, pueden servir como sitios para endocarditis bacteriana. En pacientes con tetralogía de Fallot, hay una coloración general rojo azulosa de la mucosa bucal con gingivitis marginal y hemorragia importantes. Con frecuencia la lengua está muy fisurada y edematosa. Los dientes son de estructura normal, pero la erupción de los deciduos y permanentes es tardía.¹⁰

4.1.1 Defecto del tabique ventricular

Se trata de la malformación cardíaca más frecuente y representa el 25 % de las cardiopatías congénitas. La comunicación puede presentarse en cualquier parte del tabique interventricular; la mayor parte son de tipo membranoso (Fig. 9). Estas comunicaciones se localizan en la zona posteroinferior del tabique, por delante de la valva septal de la válvula tricúspide. Las CIV localizadas entre la cresta supraventricular y el músculo papilar del cono pueden asociarse con estenosis pulmonar y otras manifestaciones de la tetralogía de Fallot. Las situadas por encima de la cresta supraventricular (supracrestales) son menos frecuentes; estas se encuentran justo debajo de la válvula pulmonar y pueden afectar a un seno aórtico, lo que produce insuficiencia aórtica. Las CIV localizadas en la parte media o en la región apical del tabique interventricular son de tipo muscular y pueden ser únicas o múltiples (tabique en queso suizo).¹⁷



Manifestaciones clínicas

Las comunicaciones con un flujo pulmonar excesivo e hipertensión pulmonar dificultan la alimentación y producen disnea, crecimiento insuficiente, sudación profusa, infecciones pulmonares recurrentes e insuficiencia cardíaca durante la lactancia precoz. No suele haber cianosis, pero habitualmente se nota cierto color moreno asociado a las infecciones o al llanto. Es frecuente la prominencia del precordio izquierdo, así como la elevación paraesternal palpable, un impulso apical desplazado hacia un lado, y el empuje apical y el frémito sistólico. El soplo holosistólico es menos áspero en las comunicaciones grandes que en las pequeñas y de naturaleza más silbante debido a la ausencia de un gradiente de presión significativo a través de la comunicación. Resulta incluso menos probable que se ausculte en el período neonatal. El componente pulmonar del segundo tono puede estar aumentado, lo que indica hipertensión pulmonar.

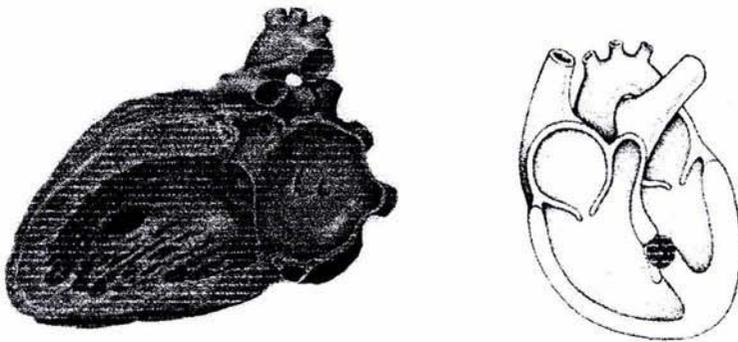


Fig. 9. Comunicación Interventricular ^{18,19}



Diagnóstico

En los pacientes con una CIV pequeña, la radiografía de tórax suele ser un sistema de diagnóstico común, aunque a veces se observa una cardiomegalia mínima y un aumento limitrofe de los vasos pulmonares. Por lo general, el electrocardiograma es normal, aunque en ocasiones sugiere hipertrofia ventricular izquierda. La presencia de hipertrofia ventricular derecha indica que el defecto no es pequeño y que existe hipertensión pulmonar, o bien que ha aparecido una lesión asociada, como estenosis pulmonar. Cuando la comunicación es grande, la radiografía de tórax muestra cardiomegalia grande con prominencia de ambos ventrículos, la aurícula izquierda y la arteria pulmonar. Las líneas vasculares pulmonares se encuentran aumentadas y a veces aparece edema pulmonar franco con derrame pleural. El electrocardiograma muestra hipertrofia biventricular y las ondas P son aplanadas o picudas.

La hemodinámica de la comunicación interventricular también puede demostrarse mediante cateterismo cardíaco. Solamente está indicada cuando la evaluación clínica exhaustiva no permite determinar el tamaño del cortocircuito, cuando los datos de laboratorio no coinciden con los hallazgos clínicos, o cuando se sospecha enfermedad vascular pulmonar. La oximetría revela un aumento del contenido de oxígeno del ventrículo derecho, dado que algunos tipos de comunicaciones expulsan la sangre casi directamente hasta la arteria pulmonar (chorro). En ocasiones sólo se percibe este aumento cuando se toman muestras de sangre pulmonar las comunicaciones restrictivas pequeñas se asocian con presiones normales en las cavidades derechas y con resistencia vascular pulmonar normal.²⁰



Tratamiento

En los lactantes con CIV grandes, el tratamiento médico tiene dos objetivos: controlar la insuficiencia cardiaca y evitar la aparición de la enfermedad vascular pulmonar. Las medidas de tratamiento se orientan hacia el control de los síntomas de insuficiencia cardiaca y el mantenimiento del crecimiento normal. Si el tratamiento precoz tiene éxito, el cortocircuito se reduce y mejora de forma espontánea, sobre todo durante el primer año de vida. El médico debe mantenerse atento para no confundir la mejoría clínica debida a una reducción en el tamaño de la comunicación con las alteraciones clínicas que acompañan al desarrollo de una reacción de Eisenmenger. Dado que el cierre quirúrgico de la comunicación apenas comporta riesgo en la mayoría de los lactantes, no se debe seguir con el tratamiento médico en los lactantes sintomáticos si fracasa el primer intento. La vasculopatía pulmonar se evita si la intervención se practica antes del primer año de vida.

El cierre quirúrgico de las comunicaciones interventriculares está indicado en los pacientes de cualquier edad con defectos grandes, cuando los síntomas clínicos y el fallo de medro no puedan controlarse con medicamentos; en los lactantes de 6-12 meses con defectos grandes asociados a hipertensión pulmonar, aunque los síntomas respondan a la administración de fármacos; y en los pacientes mayores de 24 meses. A menudo se remite al cirujano a los pacientes con CIV supracrestal de cualquier tamaño dado el elevado riesgo de insuficiencia de la válvula aórtica. En el casos de la CIV pequeña no alertar a los padres e informales del carácter benigno de la lesión, y alentar al niño a que lleve una vida normal. sin restricciones de la actividad física.



En la actualidad, no se recomienda la reparación quirúrgica. Es importante vigilar y mantener la integridad de la dentadura de leche y de la permanente, como protección frente a la endocarditis infecciosa. Se administrará profilaxis antibiótica antes de las visitas al dentista (incluso para las limpiezas dentales) y de someterse a una amigdalectomía o adenoidectomía y a otras intervenciones quirúrgicas orofaríngeas, así como para la instrumentación del aparato genitourinario y el intestino inferior. El seguimiento de estos pacientes consiste en una combinación de exploraciones clínicas y de pruebas de laboratorio incruentas hasta que el defecto se cierre de manera espontánea. El electrocardiograma es un medio ideal para el cribado de estos pacientes en busca de hipertensión pulmonar o estenosis pulmonar, que se manifiestan por hipertrofia ventricular derecha. La ecocardiografía se emplea para cribar los procesos patológicos del tracto de salida del ventrículo izquierdo (membrana subaórtica o regurgitación aórtica) y para confirmar el cierre espontáneo del defecto.^{10, 17, 18}

4.1.2 Defecto del tabique auricular

Las comunicaciones interauriculares (CIA) pueden presentarse en cualquier parte del tabique auricular. Dependiendo del tabique embrionario que no se haya desarrollado con normalidad. En raras ocasiones, se produce la ausencia casi completa del tabique auricular. Lo que da lugar a una sola aurícula desde el punto de vista funcional (Fig. 10).



La mayoría de los casos de CIA son esporádicos pero sin embargo existe un patrón hereditario autosómico dominante. En presencia de una sobrecarga de volumen importante o de hipertensión auricular derecha debida a estenosis mitral. La presencia de agujero oval permeable (AOP) provoca una función importante en la presencia de otros defectos anatómicos en el corazón. El 15-30 % de los adultos presenta un agujero oval con función valvular adecuada, aunque permeable a las sondas. La presencia aislada de un agujero oval permeable no precisa tratamiento quirúrgico, pero puede provocar un riesgo de embolización sistémica paradójica.¹⁷

Manifestaciones clínicas

Los niños que presentan una cardiopatía congénita de tipo comunicación intraauricular generalmente se encuentran asintomáticos de manera que la lesión se descubre de modo fortuito durante una exploración por otros motivos. Incluso las CIA extremadamente grandes, rara vez ocasionan una insuficiencia cardíaca clínica evidente durante la infancia; algunos niños más pequeños sufren un ligero fallo de medro, mientras que los niños mayores pueden experimentar grados variables de intolerancia al ejercicio. Habitualmente, la familia no percibe el grado de limitación hasta después de la reparación quirúrgica, cuando el crecimiento del niño o el grado de actividad aumenta notablemente.

Los signos de comunicación interauricular suelen ser característicos, aunque sutiles, por lo que precisan una exploración cuidadosa del corazón, en la que se debe prestar especial atención a los tonos cardíacos.



La exploración torácica revela un latido precordial izquierdo algo prominente en algunos pacientes. A menudo, se palpa el latido sistólico del ventrículo derecho en el borde esternal izquierdo. El primer tono cardíaco es fuerte y, en ocasiones, se ausculta un chasquido de eyección pulmonar. En la mayoría de los pacientes, el segundo tono cardíaco se encuentra muy desdoblado, con un desdoblamiento fijo en todas las fases de la respiración. En condiciones normales, la duración de la sístole del ventrículo derecho varía con la respiración: durante la inspiración aumenta el volumen del ventrículo derecho y se retrasa el cierre de la válvula pulmonar. Cuando existe una comunicación interauricular, el volumen diastólico del ventrículo derecho aumenta de modo constante y el tiempo de sístole se prolonga durante todas las fases de la respiración.²⁰

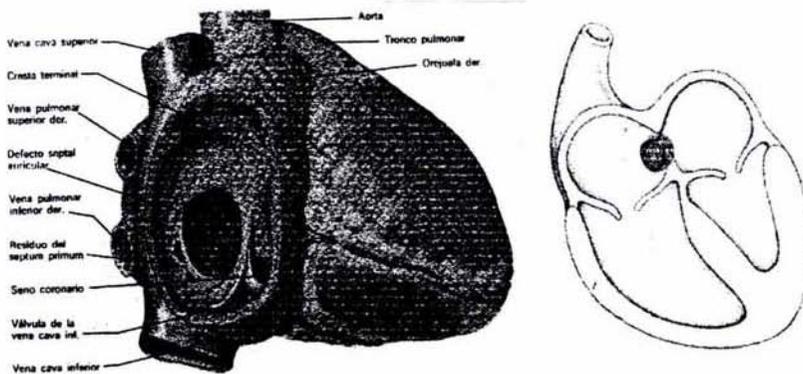


Fig. 10, Comunicación Interauricular 17, 18



Diagnostico

La radiografía de tórax muestra un aumento de tamaño del ventrículo y la aurícula derecha que varan del tamaño del cortocircuito. La arteria pulmonar es grande y la vascularización pulmonar se encuentra aumentada. Estos signos pueden variar y en los casos leves no siempre resultan evidentes. El aumento de en el tamaño del corazón se aprecia de forma optima en la proyección lateral ya que el ventrículo derecho se desplaza hacia adelante a medida que crece. El electrocardiograma muestra sobredescarga del volumen en el ventrículo derecho el eje QRS puede ser normal o estar desviado a la derecha y en ocasiones aparece un retraso mínimo en la conducción ventricular derecha.^{20, 21}

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento quirúrgico de todos los pacientes sintomáticos. El momento elegido para practicar el cierre suele ser poco antes de iniciar el período de escolaridad. El cierre se practica a corazón abierto, con una tasa de mortalidad menor de 1 %. Es preferible llevar a cabo la reparación durante la primera infancia, ya que la morbilidad y la mortalidad quirúrgicas aumentan de modo significativo con la edad adulta, al igual que el riesgo de arritmia a largo plazo. Impera la opinión de que el cierre no es necesario en los pacientes con CIA pequeñas y cortocircuitos de izquierda a derecha mínimos. En la actualidad, no está claro si la persistencia de una CIA pequeña hasta la edad adulta aumenta el riesgo de ictus lo suficiente como para justificar el cierre profiláctico de todos estos defectos.



Los resultados postoperatorios en niños con grandes cortocircuitos son excelentes. Los síntomas desaparecen con rapidez ya menudo se potencia el desarrollo físico. El tamaño del corazón se reduce hasta la normalidad, y el electrocardiograma muestra una disminución de las fuerzas ventriculares derechas. Las arritmias tardías son menos frecuentes en los pacientes sometidos a una reparación precoz¹⁷

4.1.3 Conducto arterioso permeable

En condiciones normales, el conducto se cierra poco después de nacimiento, pero si se mantiene permeable cuando las resistencias vasculares pulmonares descienden, la sangre aórtica se desvía hasta la arteria pulmonar. El extremo aórtico del conducto se encuentra inmediatamente distal al origen de la arteria subclavia izquierda, y su extremo pulmonar se localiza en la bifurcación de dicha arteria (Fig. 11). El número de mujeres con PCA duplica el de varones. La PCA se asocia con la infección por rubéola en la madre durante la etapa inicial del embarazo. Se trata de un problema común de los lactantes prematuros, en quienes puede originar alteraciones hemodinámicas intensas y secuelas graves. En el lactante prematuro el conducto permeable por lo general presenta una estructura anatómica normal, pues la permeabilidad obedece a hipoxia y falta de madurez.



Así en los lactantes nacidos a término, la PCA que se mantiene permeable después de las primeras semanas de vida no suele cerrarse de modo espontáneo ni con tratamiento farmacológico, mientras que en casi todos los prematuros el cierre es espontáneo, si no es preciso aplicar tratamiento quirúrgico ni farmacológico precoz. La PCA afecta al 10 % de los pacientes con otras cardiopatías congénitas y a menudo desempeña una función esencial en la perfusión pulmonar cuando el trayecto de salida del ventrículo derecho está estenósico o atrésico o en la perfusión general en presencia de coartación o interrupción aórticas.^{16, 17}

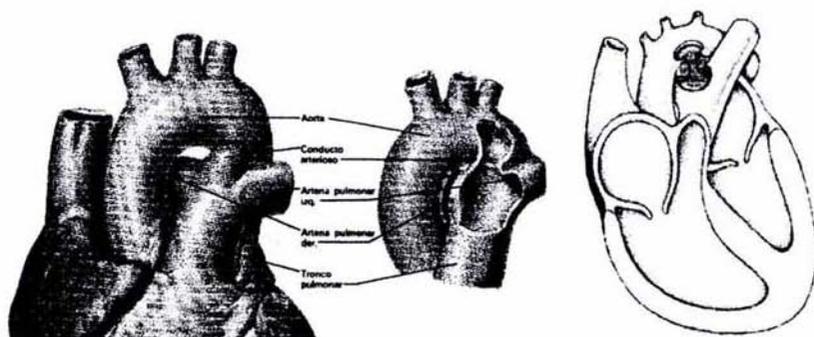


Fig. 11, Persistencia del conducto arterioso permeable^{17, 18}



Manifestaciones clínicas

Por lo general, los conductos permeables pequeños no se acompañan de síntomas. Por el contrario, una PCA grande ocasiona una insuficiencia cardiaca congestiva similar a la que presentan los lactantes con una CIV grande. Uno de los síntomas principales en los niños con cortocircuitos grandes es el retraso del crecimiento.

La PCA grande comporta signos físicos muy llamativos atribuibles a la amplitud de la presión del pulso, sobre todo pulsos arteriales saltones. En los conductos pequeños, el tamaño del corazón es normal, mientras que en las comunicaciones grandes aparece cardiomegalia moderada o notable. El impulso apical es prominente y, en los casos de cardiomegalia, ondulante. Con frecuencia se palpa un frémito, que es máximo en el segundo espacio intercostal izquierdo y puede irradiarse a la clavícula izquierda a lo largo del borde esternal izquierdo y hacia la punta. El frémito suele ser sistólico, pero a veces se palpa durante todo el ciclo cardíaco. El clásico soplo continuo se ha descrito de diversas formas, como el ruido de una máquina o como un trueno. Comienza poco después del inicio del primer tono, alcanza su máxima intensidad al final de la sístole, y se desvanece durante el final de la diástole. Puede localizarse en el segundo espacio intercostal izquierdo o irradiarse hacia abajo por el borde esternal izquierdo o bien hacia la clavícula izquierda. Si las resistencias vasculares pulmonares se encuentran aumentadas, el componente diastólico del soplo puede ser menos llamativo o incluso inexistente. En los pacientes con un cortocircuito de izquierda a derecha grande, se ausculta en la punta un soplo mitral mesodiastólico de bajo tono, debido al aumento de flujo a través de la válvula mitral.



Diagnostico

Si el cortocircuito de izquierda a derecha es pequeño, el electrocardiograma es normal; pero si es grande, aparece hipertrofia ventricular izquierda o biventricular. El diagnóstico de PCA aislado y no complicado es insostenible cuando se detectan signos de hipertrofia ventricular derecha.

Los estudios radiológicos de los pacientes con PCA muestran una arteria pulmonar prominente, con aumento de la trama vascular pulmonar. El tamaño cardíaco depende de la magnitud de izquierda a derecha; puede ser normal o estar aumentada de forma moderada o de forma considerable. Las cavidades afectadas son la aurícula y el ventrículo izquierdo.^{20,21}

Tratamiento

La PCA debe tratarse mediante corrección quirúrgica o con catéter, con independencia de la edad de los pacientes. En los pacientes con conductos arteriales permeables pequeños, la indicación para la cirugía es la prevención de la endarteritis u otras complicaciones tardías. En los pacientes con conductos grandes o moderados, el cierre se practica para tratar la insuficiencia cardíaca, evitar la aparición de vasculopatía pulmonar, o ambas cosas. Una vez obtenido el diagnóstico de conducto arterioso persistente moderado o grande, no se debe retrasar el tratamiento tras la instauración de las medidas médicas adecuadas para la insuficiencia cardíaca.



Dado que la tasa de mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico es considerablemente inferior al 1 %. Está indicada la ligadura y sección del conducto de los pacientes asintomáticos, preferiblemente antes del primer año de vida. Después del cierre quirúrgico, desaparecen rápidamente los síntomas de insuficiencia cardíaca franca o incipiente. Habitualmente, se produce una mejoría inmediata en el desarrollo físico del lactante, que presentaba fallo de medro. La presión del pulso y la tensión arterial se normalizan y desaparece el soplo en maquinaria. En ocasiones, persiste un soplo sistólico funcional sobre el área pulmonar, que corresponde a la presencia de una turbulencia de sangre en una arteria pulmonar constantemente dilatada. Los signos radiológicos de cardiomegalia e hipervascularización pulmonar desaparecen en varios meses y el electrocardiograma se normaliza.

En los laboratorios de cateterismo cardíaco se puede efectuar un cierre a través del catéter del conducto arterioso persistente. Los conductos arteriosos permeables pequeños se cierran generalmente mediante espirales intravasculares. Los de tamaño moderado o grande se cierran con varias espirales descargadas desde un saco introducido con el catéter o con un dispositivo similar a un paraguas, aunque ambas técnicas todavía están en fase de investigación. Se conoce otro método que comprende el uso de técnicas de toracoscopia para ligar el conducto sin necesidad de practicar una toracotomía posterolateral amplia.^{17,18}



4.1.4 Estenosis aórtica

La estenosis aórtica congénita representa el 5 % de las cardiopatías congénitas identificadas durante la infancia; la válvula aórtica bicúspide es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes identificada en el 2 % de los adultos. La estenosis aórtica es más común en los varones (3:1). En la variante más habitual, la estenosis aórtica valvular, se observa engrosamiento de las válvulas y fusión de las comisuras en distinto grado. La presión sistólica del ventrículo izquierdo aumenta debido a la obstrucción del flujo de salida. Para compensarlo, la pared ventricular se hipertrofia (Fig. 12); a medida que disminuye su distensibilidad, la presión telediastólica también aumenta.^{21,22}

La estenosis subvalvular (subaórtica), que consiste en la presencia de una membrana fibrosa bajo la válvula aórtica, representa otra forma importante de obstrucción en el trayecto de salida del ventrículo izquierdo. Esta lesión generalmente se asocia a otras cardiopatías congénitas y empeora con rapidez. Casi nunca se diagnostica durante la lactancia, y en ocasiones se forma a pesar de no haber detectado una obstrucción previa de trayecto de salida del ventrículo izquierdo. La estenosis aórtica subvalvular se pone de manifiesto después de una reparación quirúrgica satisfactoria de otras cardiopatías congénitas (como coartación aórtica, PCA y CIV), acompaña a otras alteraciones leves que no han recibido tratamiento quirúrgico, o bien constituye una anomalía aislada. La estenosis aórtica subvalvular puede obedecer, además, a un tabique ventricular con hipertrofia notable, lo que se denomina estenosis subaórtica idiopática con hipertrofia o miocardiopatía hipertrófica.¹⁷

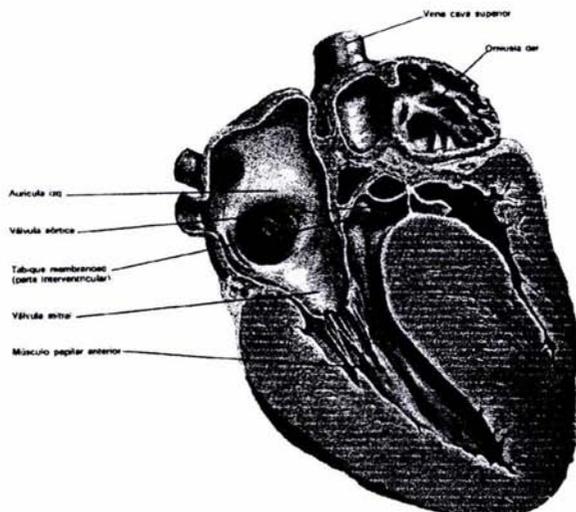


Fig. 12, Estenosis Aórtica¹⁸

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de los pacientes con estenosis aórtica dependen de la gravedad de la obstrucción. La estenosis aórtica grave que aparece al principio de la lactancia se denomina *estenosis aórtica crítica* y se asocia con insuficiencia ventricular izquierda y signos de bajo gasto cardíaco. La insuficiencia cardíaca, la cardiomegalia y el edema pulmonar son graves; los pulsos son débiles en las cuatro extremidades; la piel presenta un color pálido o grisáceo y la producción de orina está disminuida.



La intensidad del soplo localizado en el borde esternal superior derecho es mínima si el gasto cardíaco disminuye de forma notable. Por el contrario, la mayoría de los niños con formas menos graves de estenosis aórtica se mantienen asintomáticos y presentan un patrón normal de crecimiento y de desarrollo. El soplo se detecta habitualmente durante una exploración física sistemática. En casos excepcionales, los niños mayores con obstrucción intensa de la salida del ventrículo izquierdo que no había sido diagnosticada previamente presentan fatiga, angina, mareos o síncope.²²

Diagnostico

Generalmente, el diagnóstico se basa en la exploración, mientras que la gravedad de la obstrucción se confirma mediante pruebas de laboratorio. Si el gradiente de presión a través de la válvula aórtica es leve, con toda probabilidad el electrocardiograma (ECG) será normal. En ocasiones, el ECG es normal incluso en presencia de obstrucciones más graves, pero cuando la estenosis es además prolongada, el ECG muestra signos evidentes de sobrecarga e hipertrofia ventricular izquierda (ondas T invertidas en las derivaciones precordiales izquierdas). La *radiografía de tórax* habitualmente pone de manifiesto una prominencia de la aorta ascendente. Mientras que el botón aórtico suele ser normal. al igual que el tamaño del corazón. Sólo se han descrito casos de calcificación valvular en niños mayores y adultos. El ecocardiograma identifica tanto el lugar como la gravedad de la obstrucción.



El modo bidimensional muestra hipertrofia ventricular izquierda. la válvula aórtica engrosada y en forma de cúpula. el número de valvas, y la posible presencia de una membrana subaórtica o supraaórtica. En el 20 % de los casos se describen lesiones asociadas de la válvula mitral o del cayado aórtico o bien una CIV o una PCA. ²¹

Tratamiento

La valvuloplastia con globo está indicada en los niños que presentan estenosis aórtica valvular moderada o grave para prevenir la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo y el riesgo de síncope y muerte súbita. Los autores coinciden en recomendar la valvuloplastia cuando el gradiente sistólico máximo entre el ventrículo izquierdo y la aorta supera los 60-70 mm. Hg. en reposo, con un gasto cardíaco normal. y cuando el gradiente es inferior si aparecen síntomas o cambios en el electrocardiograma. En las lesiones por obstrucción subaórtica de progresión rápida, un gradiente de 40-50 mm. Hg. se considera adecuado para la operación. Después del período neonatal, el tratamiento quirúrgico se reserva habitualmente para las válvulas que no pueden tratarse con valvuloplastia con globo, como las que presentan un engrosamiento extremo.

Cuando es necesario practicar una sustitución valvular, la elección del procedimiento dependerá de la edad del paciente. Los homoinjertos tienden a calcificarse con mayor rapidez en los niños más pequeños, pero no precisan la administración crónica de anticoagulantes. Las prótesis valvulares mecánicas duran mucho más tiempo, aunque necesitan anticoagulación, que resultara difícil de controlar en pacientes pediátricos. ¹⁷



4.1.5 Coartación de la aorta

La estenosis de la aorta (de distintos grados) puede afectar a cualquier zona, desde el cayado hasta la bifurcación iliaca, pero en el 98 % de los casos aparece justo debajo del origen de la arteria subclavia izquierda, en el origen del conducto arterioso (coartación yuxtaductal). Esta alteración es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres. La coartación aórtica es un rasgo característico del síndrome de Turner y se asocia con una válvula aórtica bicúspide en más del 70 % de los pacientes. Las anomalías de la válvula mitral (anillo supraválvular o válvula en paracaídas) y la estenosis subaórtica también pueden asociarse con esta lesión. Cuando estas lesiones obstructivas del lado izquierdo aparecen al mismo tiempo, reciben el nombre de complejo de Shone.

La coartación aórtica se manifiesta en forma de obstrucción yuxtaductal o de hipoplasia tubular del cayado, que comienza en uno de los vasos de la cabeza o del cuello y se extiende hasta el área ductal (Fig. 13). Con frecuencia están presentes ambos componentes. Se piensa que la coartación se inicia durante la vida fetal, como consecuencia de una anomalía cardíaca que reduce el flujo de sangre anterógrado a través de la válvula aórtica.

Estos lactantes pueden presentar hipertensión pulmonar grave y elevación de las resistencias vasculares pulmonares. Existen signos llamativos de insuficiencia cardíaca. En ocasiones, los segmentos del istmo aórtico con hipoplasia grave se tornan completamente atrésicos, lo que da como resultado un cayado aórtico interrumpido, de forma que la arteria subclavia izquierda puede quedar proximal o distal a la interrupción.^{17,21}



Manifestaciones clínicas

La coartación aórtica diagnosticada después de la lactancia rara vez se acompaña de síntomas importantes. Algunos niños o adolescentes se quejan de debilidad o dolor en las extremidades inferiores después del ejercicio, pero, en la mayor parte de los casos, incluso los pacientes con coartación grave se encuentran asintomáticos. Los niños mayores habitualmente acuden al cardiólogo tras detectarse la presencia de hipertensión durante una exploración física de rutina.

El signo clásico de la coartación aórtica es la disparidad del pulso y de la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores. Los pulsos femoral poplíteo, tibial posterior y pedio dorsal son débiles (o inexistentes en el 40 % de los pacientes), a diferencia de los pulsos saltones detectados en los vasos de los brazos y el cuello.

Es necesario palpar de forma simultánea los pulsos radial y femoral en busca del retraso entre ambos. En condiciones normales, el pulso femoral se recibe ligeramente antes que el radial. El retraso radiofemoral tiene lugar cuando la aorta descendente recibe el flujo de los vasos colaterales, en cuyo caso el pulso radial antecede al femoral.

En la coartación aórtica, la presión arterial de las extremidades inferiores es menor que la de los brazos y resulta difícil de medir.



Esta presión diferencial es frecuente en pacientes con coartación aórtica mayores de 1 año; en el 90% de ellos, la hipertensión sistólica en un miembro superior supera el porcentaje 95% correspondiente a un año.²²

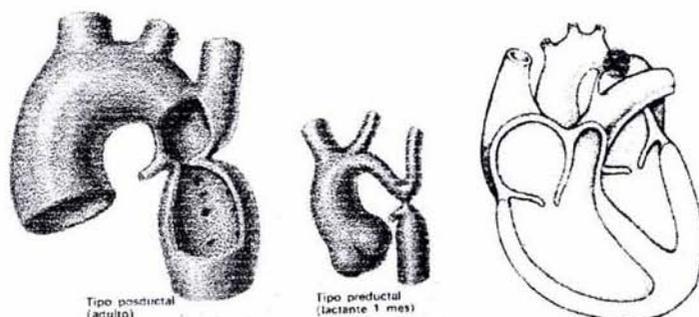


Fig. 13 Coartación de la aorta ^{18,19}

Diagnóstico

Los hallazgos obtenidos mediante exploración radiológica dependen de la edad del paciente y de los efectos de la hipertensión y la circulación colateral. En los lactantes con coartación aórtica grave, se describen cardiomegalia y congestión pulmonar. Durante la infancia, estos hallazgos no resultan llamativos hasta después del primer decenio de vida, durante el cual el tamaño del corazón aumenta de forma leve o moderada como consecuencia de la prominencia del ventrículo izquierdo.



El aumento de tamaño de la arteria subclavia izquierda a menudo origina una sombra prominente en el mediastino superior izquierdo. Al final de la infancia es frecuente observar muescas en el borde inferior de las costillas debido al aumento de tamaño de los vasos colaterales. En la mayor parte de los casos, existe una zona de dilatación postestenótica de la aorta descendente.²¹

Tratamiento

En los neonatos con coartación aórtica grave el cierre del conducto comporta hipoperfusión, acidosis y deterioro rápidos. Se administrará a estos pacientes una perfusión de prostaglandina

El para abrir de nuevo el conducto y restablecer un flujo de sangre suficiente a las extremidades inferiores. Una vez confirmado el diagnóstico y tras estabilizar al paciente, se practicará una intervención quirúrgica. Los niños mayores con insuficiencia cardíaca pero con perfusión adecuada deben someterse a tratamiento anticongestivo que mejore su estado clínico antes de la intervención quirúrgica.^{17,18, 22}

4.1.6 Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot presenta cuatro características de importancia:

1. Obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho o llamada estenosis pulmonar.



2. Comunicación interventricular (CIV)

3. Dextroposición de la aorta sobre el tabique.

4. Hipertrofia ventricular derecha. La obstrucción al flujo arterial pulmonar suele producirse tanto en el infundíbulo ventricular derecho (región subpulmonar) como en la propia válvula pulmonar. El tronco pulmonar a menudo es pequeño y pueden existir diversos grados de estenosis de las ramas pulmonares (Fig. 14). La obstrucción completa del tracto de salida ventricular derecho (atresia pulmonar con CIV) se clasifica como una forma extrema de la tetralogía de Fallot.¹⁷

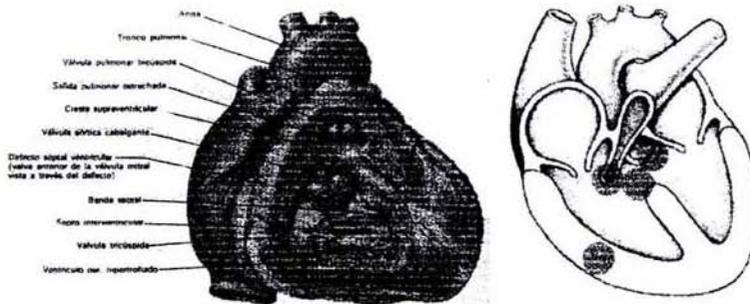


Fig. 14, Tetralogía de Fallot 8,19



Manifestaciones clínicas

Algunos lactantes con grados leves de obstrucción del tracto de salida ventricular derecho presentan al principio una insuficiencia cardíaca causada por un cortocircuito ventricular de izquierda a derecha. Muchas veces la cianosis no se manifiesta al nacer, sino que aparece al final del primer año de vida, cuando aumenta la hipertrofia del infundíbulo del ventrículo derecho y el paciente crece. Es más destacada en las mucosas de los labios y la boca, y en las uñas de los dedos de manos y pies.

En los lactantes con obstrucción intensa del tracto de salida del ventrículo derecho, se percibe de inmediato la cianosis neonatal. En estos casos, el flujo sanguíneo pulmonar depende del conducto arterioso. Cuando éste comienza a cerrarse, a las pocas horas o días de vida, puede producirse una cianosis intensa y un colapso circulatorio. Los niños mayores con cianosis de larga evolución que no han sido intervenidos a veces presentan una superficie cutánea de color azul oscuro, escleróticas grises con ingurgitación de los vasos sanguíneos, y acropaquias (dedos en forma de palillo de tambor) destacadas de los dedos de manos y pies (Fig. 15).

Los pacientes con tetralogía de Fallot son propensos a sufrir graves complicaciones antes de la corrección quirúrgica. La mayoría de los niños se someten a intervenciones paliativas o correctoras durante la lactancia.



La trombosis cerebral afecta a menudo a las venas cerebrales o a los senos de la duramadre y, a veces, a las arterias cerebrales; es más común cuando existen policitemia extrema y deshidratación. Las trombosis afectan con mayor frecuencia a los pacientes menores de 2 años que pueden presentar anemia ferropénica, a menudo con valores de hemoglobina y hematocrito dentro de los límites normales.²⁰



Fig. 15, Signos característicos de la Tetralogía de Fallot¹⁸



Tratamiento

El tratamiento consiste en una hidratación adecuada y medidas de soporte. En los pacientes con policitemia intensa está indicada la venotomía y la reposición del volumen con plasma fresco congelado. La heparina apenas resulta útil y está contra indicada en los infartos cerebrales hemorrágicos.

El tratamiento de la tetralogía de Fallot depende de la gravedad de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho. Los lactantes con tetralogía grave necesitan tratamiento médico e intervención quirúrgica durante el período neonatal. El tratamiento tiene por objeto proporcionar un aumento inmediato del flujo sanguíneo pulmonar para evitar las secuelas de la hipoxia grave.

La administración por vía intravenosa de prostaglandina E₁ (0.05-0.20 µg/kg/minuto), un potente relajante específico del músculo liso ductal dilata el conducto arterioso y proporciona, a menudo, un adecuado flujo sanguíneo pulmonar hasta el momento en que pueda procederse a la intervención quirúrgica. Este fármaco se administrará por vía intravenosa tan pronto como surja la sospecha clínica de cardiopatía congénita cianótica, y se mantendrá durante el período preoperatorio y el cateterismo cardíaco.^{17, 18}



4.1.7 Transposición de grandes arterias

La transposición de grandes arterias con tabique interventricular íntegro se denomina también TGA simple o TGA aislada. Antes del nacimiento, la oxigenación del feto es casi normal, pero después del nacimiento, cuando el conducto arterioso comienza a cerrarse, la mínima mezcla de sangre sistémica y pulmonar que se produce a través del agujero oval resulta insuficiente y se sigue de hipoxemia grave que suele manifestarse ya en los primeros días de la vida.

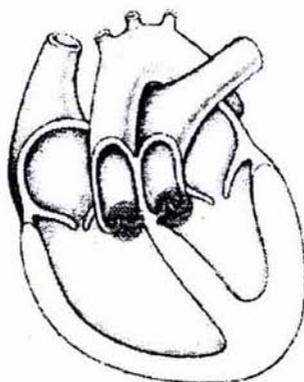


Fig. 16, Transposición de Grandes Arterias ¹⁹



Manifestaciones clínicas

En las primeras horas o días de vida aparecen cianosis y taquipnea. Si no se instaura tratamiento, la inmensa mayoría de estos recién nacidos no sobrevive al período neonatal. La hipoxemia suele ser intensa; la insuficiencia cardíaca es menos frecuente. El cuadro constituye una urgencia médica grave, y sólo el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado pueden evitar la aparición de acidosis e hipoxemia graves y prolongadas que provocan a veces la muerte del paciente. Los datos físicos de la cianosis no siempre resultan específicos, con excepción de la propia cianosis. El impulso precordial es normal, aunque en ocasiones se aprecia un latido paraesternal.

El segundo tono cardíaco a menudo es único e intenso, pero a veces está desdoblado. No siempre se auscultan soplos, pero en ocasiones se percibe un soplo sistólico suave de erección en el borde externo izquierdo medio.

El electrocardiograma muestra el patrón de dominancia derecha normal al nacer. Las radiografías de tórax revelan cardiomegalia ligera, un mediastino estrecho y un flujo sanguíneo pulmonar normal o aumentado. En el período neonatal precoz, la radiografía de tórax es a menudo normal. A medida que las resistencias vasculares pulmonares descienden en la primera o segunda semana de vida, se hace patente el aumento del flujo pulmonar.



El valor de la PO_2 arterial es bajo y no se incrementa de manera apreciable cuando se administra al paciente oxígeno al 100% (prueba de hiperoxia), aunque este método no siempre resulta totalmente posible. El ecocardiograma confirma la transposición de las comunicaciones ventriculoarteriales discordantes.^{20,21}

Tratamiento

Cuando se sospeche una transposición, se instaurará de inmediato una PGE_1 en infusión, para mantener abierto el conducto arterioso y mejorar la oxigenación (dosis, 0.05-0.20 $l/g/kg/minuto$). Debido al riesgo de apnea asociado a la prostaglandina en infusión, siempre debe contarse con una persona experta en la intubación endotraqueal neo natal. La hipotermia intensifica la acidosis metabólica secundaria a la hipoxemia, por lo que resulta vital mantener caliente al niño. Es esencial corregir inmediatamente la acidosis y la hipoglucemia.^{17, 19}

4.2 Cardiopatías más comunes en México

En un estudio realizado en el Centro Medico Nacional S. XXI en el periodo comprendido de enero de 1994 a diciembre de 1998, en el cual se estudiaron a 74 pacientes recién nacidos, que presentaban, cardiopatías congénitas en los cuales. El 65% de los recién nacidos fueron masculinos, la mediana del peso al nacer fue de 2,862 g Y de la edad gestacional de 39 semanas. En 57% la vía de nacimiento fue vaginal. La mediana de la edad del diagnóstico fue de 5.5 días y de la edad de la cirugía de 14.5 días.



Las cardiopatías más frecuentes fueron ventrículo único (12%), transposición de grandes arterias sin comunicación interventricular (CIV) (12%), ventrículo derecho hipoplásico (8%), conexión venosa anómala de venas pulmonares (6.7% infracardiaca y 6.7% a seno coronario), y atresia pulmonar con CIV (5.4%).

Del total de pacientes, 13.5% (n = 10) presentaron malformaciones congénitas asociadas, 60% fueron malformaciones mayores (trisomía 18, síndrome de Down, malformación anorrectal baja con fístula perineal, malformación anorrectal alta con genitales ambiguos y fístula traqueoesofágica); las malformaciones menores se presentaron en 40% (micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares y paladar hendido).

En 50% se realizó cirugía correctiva, en 46% cirugía paliativa y en 4% se realizaron procedimientos intervencionistas con fines terapéuticos.

Las cirugías paliativas más frecuentes fueron las fístulas sistémico-pulmonares (n = 32), de ellas, 31.2% se realizaron en pacientes con corazón univentricular.

Veintisiete pacientes (35%) requirieron uso de bomba de circulación extracorpórea, de los cuales cinco a 8% no salieron de ella, por falla de miocardio en forma inmediata.



Nueve pacientes requirieron reintervención quirúrgica, de ellos sólo uno requirió dos cirugías más.

Los motivos de las reintervenciones fueron disfunción de la fístula sistémico-pulmonar (n = 5), insuficiencia cardíaca intratable, después de una fístula (n=2), hiperflujo pulmonar de presentación aguda, después de la cirugía de fístula sistémico-pulmonar (n = 1) Y ampliación valvular inicial insuficiente (n=1).

El diagnóstico de uno de los pacientes reintervenidos por insuficiencia cardíaca fue interrupción del arco aórtico tipo B, comunicación interauricular (CIA), CIV comunicación interventricular y persistencia del conducto arterioso (PCA), en la primera cirugía se realizó reconstrucción del arco aórtico, circlaje de la pulmonar y ligadura del conducto arterioso, evolucionó con insuficiencia cardíaca refractaria al manejo médico, por lo que se sometió a una segunda cirugía para cierre de la CIV y de la CIA.

Otro paciente tenía diagnóstico de atresia pulmonar sin CIV, en la primera cirugía se realizó fístula sistémico-pulmonar, evolucionó con datos de insuficiencia cardíaca, se sometió a una segunda cirugía realizándose valvotomía pulmonar. En un paciente con doble vía de salida del ventrículo derecho (DVSVD) e interrupción del arco aórtico tipo A se realizó inicialmente plastia aórtica, después de la cual se evidenció hiperflujo pulmonar muy importante, por lo que se realizó circlaje de la pulmonar en una segunda cirugía.



Un paciente con estenosis valvular y subvalvular aórtica, CIA, PCA e hipertensión arterial pulmonar severa al que se realizó valvuloplastia percutánea con balón, requirió el mismo procedimiento por segunda ocasión por falla del primero.

El tiempo promedio entre la primera y la segunda cirugías fue de cinco días (intervalo de uno a 10 días).

Cincuenta y siete por ciento de los pacientes presentaron complicaciones durante su estancia en la UCIN, de ellos, 42% presentaron complicaciones infecciosas, estas últimas se resolvieron con tratamiento médico específico en la mayoría de los casos. La mortalidad fue de 49% (n = 36), 16 muertes ocurrieron en el quirófano o en las primeras seis horas del postoperatorio. En 33.3% de los pacientes el motivo del fallecimiento fue clasificado como choque cardiogénico.²³

Se estima que entre 5 y 10 niños por cada 1,000 nacidos vivos, nacen con una cardiopatía congénita. De ser así, cada año nacen en México cerca de 5,000 niños con alguna malformación congénita. También se sabe que cerca de la mitad necesitan tratamiento quirúrgico durante el primer año de vida. Muchos de ellos necesitan atención de urgencia en condiciones críticas. La corrección temprana de las cardiopatías ha alterado las condiciones demográficas en las unidades de cuidados intensivos postoperatorios, creando nuevos desafíos para el equipo de médicos, cardiólogos intensivistas y enfermeras que las atienden.



Durante el año de 2002 se realizaron 1,402 procedimientos en el Departamento de Cirugía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", 287 correspondieron a tratamiento de cardiopatías congénitas. De estos 287 procedimientos, 182 pacientes eran portadores de alguna cardiopatía compleja. El número de neonatos cada vez representa un número mayor dentro de la población atendida y como consecuencia el equipo médico-quirúrgico debe familiarizarse con la fisiopatología de las cardiopatías complejas así como de la fisiología especial del neonato, incluyendo la respuesta de éste grupo de pacientes a la anestesia y cirugía.

La forma de actuar actualmente es la de realizar cada vez más los procedimientos correctivos, lo que para el año 2002 representó el 75% de los procedimientos. El 25% restantes corresponde a los pacientes que fueron sometidos a procedimientos paliativos como un paso intermedio a la cirugía correctiva por considerarse ésta de alto riesgo a temprana edad, como por ejemplo los pacientes con tetralogía de Fallot sintomáticos desde la edad neonatal o los pacientes con defecto de la tabicación atrioventricular con hipertensión arterial pulmonar grave, en quienes la cirugía correctiva a temprana edad se considera de muy alto riesgo. Además, también se contabilizan dentro de este 25% a los pacientes que por la complejidad de su malformación cardíaca se establece un plan de tratamiento por etapas, tal como es el caso de los pacientes con atresia pulmonar y comunicación interventricular, los pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y todos los pacientes con fisiología univentricular.



En términos generales, los cuidados postoperatorios de los pacientes menores de seis meses sometidos a procedimientos paliativos o correctivos, requieren de un claro entendimiento de la malformación cardiaca, del grado de disfunción existente antes de la paliación o corrección, del procedimiento quirúrgico practicado y todos los eventos ocurridos durante la cirugía que pudieran influir en la evolución postoperatoria, así como de las condiciones hemodinámicas y metabólicas existentes inmediatamente después de la cirugía hasta que el niño se traslada a la unidad de cuidados intensivos postoperatorios.²⁴

4.3 Enfermedades tromboembolicas

Las causas hereditarias de trombosis han sido bien estudiadas en pediatría. El recién nacido presenta, además, una predisposición a la hemorragia y a la trombosis debido al déficit fisiológico de diversas proteínas reguladoras. Cuanto más prematuro es el lactante, mayor es el déficit. En los primeros días o semanas de vida, el recién nacido normal presenta una predisposición fisiológica a la trombosis. Los neonatos con un déficit hereditario de anticoagulantes pueden presentar síntomas importantes.

Después del período neonatal, los niños pequeños tienen resistencia a la trombosis clínica incluso aunque padezcan un déficit hereditario secundario de carácter heterocigótico de una proteína anticoagulante. Los síntomas trombóticos no aparecen hasta la adolescencia o durante períodos de enfermedad o inflamación clínica importante, y se hacen más prominentes con la edad.



En general, los episodios de oclusión vascular en la población pediátrica tienen un inicio agudo o súbito. El diagnóstico se realiza mediante ecografía Doppler o resonancia magnética (RM). Otros estudios de laboratorio no suelen ser útiles en el diagnóstico de los episodios tromboembólicos, excepto en dos circunstancias: cuando el episodio es secundario a CID (en cuyo caso, el paciente presenta trombocitopenia, hipofibrinogenemia, disminución de los factores II, V Y VIII, así como dímeros-D positivos) y, en pocos pacientes, cuando está causado por déficit congénitos de inhibidores naturales.^{17,25}

4.3.1 Trombosis venosa y tromboflebitis

La tromboflebitis superficial se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos AINE's. compresas calientes, reposo y elevación de la parte afectada. Los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o tromboflebitis se tratan mediante anticoagulación y, en ocasiones, con fármacos trombolíticos. La anticoagulación con heparina debe emplearse en dosis plena durante 3-5 días, añadiendo warfarina durante 6 meses en los casos de trombosis venosa proximal (por encima de la rodilla).

Los pacientes con trombosis de las venas de la pantorrilla pueden no necesitar tratamiento, pero la trombosis por encima de la rodilla debe tratarse con heparina durante 3-5 días y, a continuación, con warfarina o heparina subcutánea durante 6 meses más. La trombosis venosa iliofemoral aguda también puede tratarse con fármacos trombolíticos seguidos de anticoagulación con heparina y warfarina.



Existe una experiencia limitada en el tratamiento trombolítico en los niños. Probablemente su eficacia sea similar a la observada en los adultos.
17, 22

4.3.2 Embolia pulmonar

El paciente con embolia pulmonar (EP) aguda puede tratarse con heparina o con fármacos trombolíticos. El tratamiento trombolítico produce una mejoría clínica más rápida que el tratamiento con heparina. La supervivencia global y las anomalías de la función pulmonar a largo plazo parecen ser las mismas en ambos grupos de tratamiento. En raras ocasiones se utiliza la embolectomía cuando existe una embolia extensa y el tratamiento trombolítico o anticoagulante no ofrece efectos beneficiosos.^{17, 22}

La heparina se utilizó sin bolo a razón de 1000 u/h concomitantemente a la trombolisis farmacológica y ajustando la dosis para mantener un tiempo parcial de TTP a 1.5 veces en relación al control. No obstante esta dosis reducida, se observó un alto porcentaje de complicaciones hemorrágicas, lo que sugiere que el empleo de dosis reducidas en infusiones prolongadas, induciendo una posible lisis exógena puede constituirse en un excelente modelo para complicaciones hemorrágicas. En 5 pacientes con grave estado de disfunción ventricular derecha debido a TEP masiva, utilizó lo que llamó dosis altas en infusión rápida que consistió en utilizar 500,000 VI de EQ en 20 min seguidas de 3,000,000 de DI en 5 min. con éxito y sin complicaciones hemorrágicas.²⁵



4.3.3 Coagulación intravascular diseminada

El concepto de coagulopatía de consumo engloba un amplio grupo de trastornos, entre los que se incluye la coagulación intravascular diseminada (CID). Las consecuencias de este proceso consisten en un depósito intravascular generalizado de fibrina, que puede producir isquemia y necrosis tisular, un estado hemorrágico generalizado y anemia hemolítica (Fig. 17).

Existen diferentes procesos patológicos que ponen en peligro la vida del paciente, capaces de desencadenar episodios de CID. Por tanto, no resulta sorprendente el hecho de que se haya descrito un gran número de trastornos asociados a la CID, entre ellos: shock séptico (especialmente meningococemia), transfusiones sanguíneas incompatibles, mordeduras de serpiente, púrpura fulminante, hemangioma gigante y neoplasias malignas, especialmente la leucemia aguda promielocítica. Puesto que los síntomas clínicos son principalmente hemorrágicos, el factor desencadenante suele ser una activación excesiva de la coagulación, que consume los anticoagulantes fisiológicos (proteína C, proteína S, AT-III) Y a continuación consume los anticoagulantes, lo que produce un déficit de factor VIII, factor V, protrombina, fibrinogeno y plaquetas. El resultado final de esta secuencia de acontecimientos suele ser la hemorragia.¹⁷

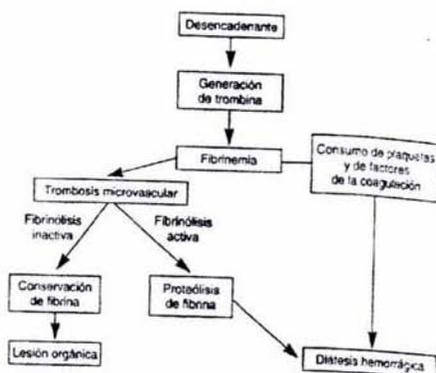


Fig. 17 Coagulación Intravascular Diseminada ¹⁷

Manifestaciones clínicas

La CID suele acompañar a una enfermedad sistémica grave. La hemorragia con frecuencia se produce inicialmente en sitios de venopunción o en los que se ha practicado una incisión quirúrgica. La piel puede presentar petequias y equimosis. La necrosis tisular puede afectar a numerosos órganos y puede observarse de forma más llamativa en forma de infarto de áreas extensas de piel, tejido subcutáneo o en los riñones. Puede desarrollarse rápidamente una anemia por hemólisis (anemia hemolítica microangiopática). No existe una secuencia bien definida de acontecimientos.

El proceso de coagulación intravascular puede consumir los factores de coagulación (II, V, VIII y fibrinógeno) y las plaquetas, con prolongación de los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial y trombina. ²²



Tratamiento

El componente más importante del tratamiento es el control de la inversión del proceso que desencadenó la CID. La infección, el shock, la acidosis y la hipoxia deben tratarse sin dilación y de forma enérgica. Si es posible controlar el problema subyacente, la hemorragia cesa rápidamente y se observa una mejoría de los parámetros de laboratorio anormales. Se utilizan componentes sanguíneos como tratamiento de reposición en los pacientes que presentan hemorragias. Este tratamiento puede consistir en infusiones de plaquetas (para la trombocitopenia), crioprecipitados (para la hipofibrinogenemia), plasma fresco congelado (para la reposición de otros factores de la coagulación y de inhibidores naturales) o todos ellos.

En algunos pacientes, el tratamiento de la enfermedad primaria puede tratarse la CID con heparina para evitar el consumo continuado de los factores. Puesto que la administración de heparina a los pacientes con un déficit tanto de factores de la coagulación sanguínea como de plaquetas puede producir una hemorragia intensa, la heparina suele iniciarse al tiempo que se reponen los factores de la coagulación y se administran plaquetas. La heparina suele administrarse de forma continua comenzando con una dosis baja de 5 a 10 U/Kg /hora, esto se debe a que los anticoagulantes pueden ser bajos debido a su consumo y pueden ser combinados con la antitrombina III la cual puede potenciar el efecto de la heparina.

La heparina se administra de forma continua en una dosis de 10 a 15 U/Kg/hora, solo debe de administrarse en casos de trombosis vascular.^{17, 26}



CAPITULO V

MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE PEDIATRICO CON ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La anticoagulación es un procedimiento que evita la formación de coágulos trombos, aunque el organismo posee mecanismos naturales de anticoagulación, se considera la utilización de métodos externos en circunstancias en las que se clasifica al paciente con alto riesgo de formar trombos, por ejemplo:

Fibrilación auricular, angina inestable, infarto agudo del miocardio, pacientes con prótesis valvulares mecánicas, pacientes con endoprótesis coronaria (stent), tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente vascular cerebral trombótico, trombos intracavitarios en el ventrículo izquierdo, alteraciones de la coagulación protrombóticas.

Hay tres métodos artificiales de anticoagulación:

1. Intravenosa con heparina no fraccionada.
2. Subcutánea con heparina no fraccionada y fraccionada (o de bajo peso molecular.
3. Oral como el dicumarol.

Estos tres métodos se utilizan para mantener al paciente anticoagulado por tiempos que van de horas a indefinidamente.²⁷



Las coagulopatías adquiridas por fármacos se deben principalmente al medicamento anticoagulante utilizado para prevenir fenómenos tromboembólicos, el efecto adverso del dicumarol en la hemostasia, que es el anticoagulante de uso más amplio a largo plazo, se contrarresta totalmente por competencia en 24 a 48 horas con vitamina K parenteral. El Plasma Fresco Congelado (PFC) contiene los procoagulantes dependientes de la vitamina K y puede utilizarse para disminuir de inmediato el tiempo de protrombina (TP) al límite terapéutico, con acción más corta que facilita contrarrestar su efecto cuando se desea. La atención del paciente dental que recibe anticoagulantes se relaciona con el grado de anticoagulación regulada por el TP, el procedimiento planeado y el grado de riesgo trombolítico del enfermo. Suele afirmarse que es posible llevar a cabo con éxito un tratamiento dental no quirúrgico sin modificar el régimen anticoagulante a condición de que el TP no sea muy superior al límite terapéutico y se minimice el traumatismo.¹⁰

Para procedimientos quirúrgicos, se aconseja consultar al médico a fin de establecer el mejor método terapéutico basado en los riesgos tromboembólico y hemorrágico relativos del paciente. Cuando la posibilidad de complicaciones trombóticas y embólicas súbitas es baja y el riesgo hemorrágico alto, puede suspenderse brevemente el dicumarol durante la operación y restituirse con rapidez en el posoperatorio.

Debido a la vida media prolongada de 42 horas del dicumarol, es necesario reducir o suprimir la dosis dos días antes de la intervención para que el TP retorne a un valor aceptable para la operación no mayor de 1.5 veces el normal.



En pacientes con riesgo tromboembólico y hemorrágico moderados, puede conservarse el tratamiento con dicumarol en el límite terapéutico con el uso de medidas locales para controlar la hemorragia capilar posquirúrgica. Los pacientes cardíacos de riesgo alto se tratan con gran seguridad utilizando un método combinado de heparina-dicumarol que permite hemostasia máxima con un tiempo mínimo sin anticoagulacin (12-20 horas comparado con tres a cuatro días en el método de supresión del dicumarol). En este procedimiento, que requiere hospitalización, se sustituye el dicumarol con heparina parenteral, cuya vida media es de cuatro horas. El primero se suspende 24 horas antes del ingreso. La terapéutica con heparina, que se inicia al ingresar, se suprime seis a ocho horas después de la operación, que se lleva a cabo cuando el TP Y el TPT a se encuentran dentro del límite normal. El dicumarol se instituye nuevamente en la noche del procedimiento y quizá se requieran dos a cuatro días para que reduzca con eficacia los valores procoagulantes del paciente a un límite terapéutico. La heparina se administra nuevamente seis a 10 horas después de la operación, cuando ya se formó un coágulo adecuado; su reanudación mediante una inyección masiva implica un riesgo mayor de hemorragia posoperatoria que la administración gradual. Para enfermos con anticoagulación se recomienda usar hemostáticos locales adicionales, como colágena microfibrilar.

La heparina anticoagulante de acción más corta se administra por vía intravenosa o subcutánea. En general, en quienes reciben heparina subcutánea pueden llevarse a cabo procedimientos quirúrgicos bucales sin gran riesgo de hemorragia si se utilizan hemostáticos locales; sin embargo, es posible que el médico al paciente recomiende suspender la inyección



programada inmediatamente antes de la operación.

La heparina intravenosa continua se suspende seis a ocho horas antes de la intervención para permitir una hemostasia quirúrgica adecuada. Si surge una urgencia hemorrágica, es posible contrarrestar la acción de la heparina con sulfato de protamina.

La actividad antiplaquetaria de la aspirina se conservará durante el tiempo de vida de ocho a 10 días de las plaquetas afectadas. Se recomienda evitada una o dos semanas antes de procedimientos quirúrgicos bucales extensos. Otros AINE's tienen un efecto antiplaquetario similar pero menos intenso. Los medicamentos hemostáticos locales coadyuvantes son útiles para prevenir la hemorragia capilar posoperatoria. Cuando está indicada una intervención quirúrgica urgente, puede utilizarse acetato de desmopresina para reducir el tiempo de sangría prolongado por la aspirina y en consecuencia suele evitar la necesidad de administrar plaquetas.^{10, 12}

Tratamientos en Odontopediatría

En ocasiones, los pacientes pediátricos se presentan con hemorragia capilar prolongada por exfoliación de dientes primarios. Para comodidad del enfermo y controlar la hemorragia quizá sea necesario administrar productos de plasma y extraer los dientes deciduos con legrado. Se aconseja extraer dientes primarios móviles utilizando anestesia en el espacio periodontal sin restituir el factor, después de dos días de higiene bucal enérgica para reducir la inflamación local. La hemorragia se controla mediante presión con gasa y la filtración suele detenerse en 12 horas.



Pueden hacerse pulpotomías sin hemorragia excesiva de la pulpa. Deben prepararse coronas de acero inoxidable para permitir la eliminación mínima de esmalte en las áreas gingivales. El tratamiento tópico con fluoruro y el uso de escarificadores de fosetas y fisuras son tratamientos no invasores importantes para reducir la necesidad de procedimientos restaurativos extensos.¹⁰

Tratamientos de Endodoncia

Con frecuencia, la terapéutica endodóncica es el tratamiento de elección en pacientes con un trastorno hemorrágico grave, en especial cuando existe un inhibidor, aunque contribuye al costo y riesgo de la endodoncia. Por lo general, no hay contraindicaciones para tratar el conducto radicular a condición de que la instrumentación no se extienda más allá de la punta.

También debe evitarse el empaste más allá del sello apical. La aplicación de adrenalina en el área apical suele proporcionar hemostasia. Los procedimientos quirúrgicos endodóncicos requieren el mismo tratamiento de restitución que los quirúrgicos de la boca¹⁰

Tratamientos de Ortodoncia

Puede proporcionarse tratamiento ortodóncico con pocas modificaciones. Es necesario tener cuidado para evitar laceraciones de la mucosa por bandas, abrazaderas y alambres ortodóncicos. La hemorragia por heridas cortantes menores suele responder a presión local.



En pacientes con gran probabilidad de hemorragia por irritación tisular crónica se prefieren los dispositivos ortodóncicos fijos manejados de manera adecuada a los dispositivos funcionales removibles. El uso de fuerza extrabucal y los tratamientos más cortos disminuyen adicionalmente la posibilidad de complicaciones hemorrágicas.¹⁰

Procedimientos de Cirugía Bucal

Los procedimientos quirúrgicos de la boca tienen la mayor posibilidad de hemorragia de todos los procedimientos dentales. Las medidas de precaución apropiadas permiten hoy en día practicar con seguridad incluso la cirugía. Para tener la certeza de haber obtenido valores preoperatorios de factor cuando menos de 30 a 50% de la actividad normal, suelen recomendarse transfusiones para restituir al máximo los factores de coagulación que faltan a valores de 50 a 100%.

Ello asegura más el control de hemorragias a pesar de posibles problemas: falta de aumento de la actividad de factor tan alta como se esperaba, las vidas medias variables en plasma de ocho a 12 horas para el factor VIII y 18 a 24 horas para el factor IX y la elección de una aplicación solamente para conveniencia del tratamiento de pacientes externos. En cirugía extensa puede estar indicada la conservación adicional del factor en el postoperatorio. Se logra mediante la administración de concentrados de factor, crioprecipitado o Plasma Fresco Congelado, según el estado de deficiencia del paciente.



Una técnica quirúrgica cuidadosa y el empleo de agentes y técnicas hemostáticas locales son útiles. El uso postoperatorio de antifibrinolíticos y la adherencia a una dieta blanda apoyan adicionalmente la conservación del coágulo. Cuando ocurre una hemorragia posquirúrgica, suele iniciarse tres a cinco días después de la operación y por lo general es factible controlarla con medidas locales.

Las necesidades de restitución del factor para hemostasia quirúrgica y la selección de un producto de plasma o terapéutica farmacológica pueden determinarse mediante consulta con el hematólogo del paciente. El grado de actividad de factor necesario para hemostasia varía en relación con factores locales. Se requieren valores hemostáticos de factor más altos en cavidades de heridas grandes originadas por la extracción de múltiples dientes o multirradiculares, o cuando existen inflamación gingival, hemorragia, movilidad dental o lesiones apicales.¹⁰

El mantenimiento de la que reciben los pacientes con anticoagulación oral y que requieren extracciones dentales, la apreciación de la necesidad del balance del riesgo de una hemorragia postextracción y lo que esto implica a cambiado en los recientes años. Para verificar el nivel de anticoagulación se debe de verificar la proporción normalizada internacional (INR) el en día del tratamiento, y para proceder si está dentro del rango de 2.0 un 3.5. la hemostasia se logra por las medidas locales la cual es la colocación del Surgicel suturando en el lugar de la extracción.



Este estudio fue diseñado para comparar un agente Beriplast P hemostático alternativo (el fibrina adhesiva; de CenteonLTD, el WestSussex, del Reino Unido) contra Surgicel. El protocolo usual fue seguido, sin embargo para los propósitos de este estudio los pacientes deben cumplir con el INR preoperatorio dentro del fue aceptado el rango terapéutico de 2.0 a 4.5 para ser incluidos en este estudio en el cual es un estudio comparativo entre dos agentes hemostáticos en pacientes que toman anticoagulantes orales con un INR de 2.0 a 3.5.³⁰

Los resultados fueron que los pacientes que reciben warfarina y sus niveles de INR están dentro del rango terapéutico y son sometidos a procedimientos quirúrgicos bucales, la fibrina adhesiva es más efectiva que la oxichelulosa absorbible, para prevenir las hemorragias postquirúrgicas.²⁸

Los anticoagulantes presentan un problema principalmente en la cirugía oral debido a que prolonga y el sangrado intraoperatorio y postoperatorio. Sin embargo, aproximadamente 90% de las hemorragias postextracción son por otras causas como:

1. El trauma excesivo, particularmente en los tejidos suaves de la boca.
2. En el incumplimiento de las instrucciones postoperatorias.
3. Succionando y empujado el alveolo con la lengua y la secreción que



4. contiene los activadores de plasminogeno que están presentes en la saliva y mucosa del oral y pueden causar la fibrinólisis.
5. La inflamación del sitio de la extracción del funcionamiento, con resultado de fibrinólisis.
6. Uso inadecuado de analgésicos como la aspirina u otro AINE que puede interferir con la función de la plaqueta, e induzca una tendencia sangrar.
7. La hipertensión no controlada.

Los siguientes puntos deben ser considerados en los pacientes para la cirugía oral en la terapia anticoagulante:

1. La Fase uno es especialmente importante para que minimice la necesidad de la intervención quirúrgica.
2. Condiciones sistémicas las cuales pueden agravar la tendencia sangrante puede hacerse presente. Estas condiciones incluyen una gama amplia de desórdenes, incluso en coagulopatias, las trombocitopenias, los desórdenes vasculares, como: El síndrome de Ehlers-Danlos, la enfermedad hepáticas, padecimientos renales, las enfermedades malignas e infecciones de VIH.



3. Las drogas que causa el aumentó o la tendencia a sangrar (aspirina y/o AINE´s) deben ser eliminados con sus respectivas restricciones, y con el asesoramiento del medico tratante.

4. Cualquier intervención quirúrgica puede causar problemas; así, como las endodoncias o tratamientos menos invasivos o que produzcan un sangrado mínimo los cuales siempre debe ser considerados. Los pacientes deben ser advertidos del procedimiento al que va ha ser sometido y puede aumentar el riesgo del sangrado intraoperatorio y posoperatorio, el hematoma intraoral y/o extraoral y el paciente debe ser advertido del procedimiento de menor riesgo.

5. Otras intervenciones lo evitan, si es posible, incluya las inyecciones del analgésico locales regionales puede sangrar en los espacios de las fascias de cuello y puede obstruir la vía aérea; las inyecciones del anestésico deben ser intrapapilares o intraligamentarias.^{29, 30}



CONCLUSIONES

El mantenimiento de un paciente con tratamiento de anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios puede ser influenciado por múltiples factores de riesgo y aún más si el paciente es pediátrico, para este tipo de pacientes aumenta el riesgo de su atención odontológica ya que en la mayoría de los procedimientos odontológicos se puede presentar un sangrado pequeño pero en el caso de estos pacientes ese sangrado puede complicar todo el procedimiento odontológico, por el tipo de medicamentos que están siendo ingeridos o aplicados al paciente, por eso se deben: tener una buena historia clínica de las condiciones sistémicas del paciente tanto orales y la condición general del paciente, los estudios de laboratorio más recientes dentro de los cuales se debe de incluir un estudio de INR con un parámetro de 2.0 a 4.5, darle indicaciones terapéuticas al paciente antes y después del procedimiento, tener en cuenta que tipo de medicamentos está tomando el paciente ya que hay antiagregantes y anticoagulantes actúan de diferente forma y pueden ocasionar un sangrado más profuso, como es el caso de los anticoagulantes.

En el caso de los pacientes pediátricos a los cuales se les administre tanto sea antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes son pacientes los cuales se encuentran bajo un estricto cuidado médico, si no es que se encuentran hospitalizados y si estos requieren de tratamiento odontológico de urgencia se debe de tener en cuenta tener una relación de interconsulta frecuente con el médico tratante del paciente y el uso que se le está dando al fármaco y el porqué del uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.



La mayoría de los pacientes pediátricos que emplean éste tipo de medicamentos son por cardiopatías congénitas las cuales han sido arregladas por medio de un procedimiento quirúrgico en el cual se implanto algún tipo de dispositivo en el cual es necesario que el paciente requiera que no se encuentre una adhesión plaquetaria a ese dispositivo.

A todos estos pacientes se debe tener un cuidado extremo con lo que respecta a el cuidado oral y con lo que respecta a algún procedimiento odontológico y dentro del cual se presente un evento hemorrágico; se debe de estar preparado con los conocimientos necesarios para poder solucionar estos problemas, se debe de contar con el equipo necesario para la intervención y solución de éste acontecimiento, se debe de contar con la interconsulta del medico tratante (Cardiólogo pediatra), se deben de contar con la infraestructura pertinente de preferencia se debe de realizar todo este tipo de procedimientos dentro de un hospital ya que se cuenta con un banco de sangre, y se puede tener a la mano el plasma o crioprecipitado, se debe de tener un medio local para la contención de la hemorragia si se llega a presentar durante el tratamiento odontológico como es el caso de gasa hemostática (SATIN S100 O S99) o algún medio hemostático local, un electrocauterio y diferentes tipos de suturas.

El INR se emplea para la vigilancia de la anticoagulación de los pacientes bajo tratamiento de anticoagulantes orales o intravenosos, el cual es un método seguro y eficaz para el seguimiento de los pacientes de forma independiente a lo que se realice con el TP. Este tipo de estudio no implica mayor gasto para el paciente, ni para el laboratorio, ni la institución que lo realice y es un buen método para saber que tan anticoagulado se encuentra un paciente y que tanto se predispone a un sangrado de importancia.



Todo esto finaliza en una buena historia clínica del paciente, en el saber el manejo y utilidad de los medicamentos que se aplican a los pacientes pediátricos para estar anticoagulados, las medidas odontológicas a seguir, tener los estudios de laboratorio como TP, TPT, TT y en especial el INR con un rango de 2.0 a 4.5, tener el equipo e infraestructura necesaria para cualquier procedimiento odontológico dentro del cual se pueda presentar un fenómeno hemorrágico.

GLOSARIO

1. ADP.- Adenosil difosfato.
2. AMP.- Adenosil monofosfato.
3. ATP.- Adenosil trifosfato.
4. CIA.- Comunicación interventricular
5. CID.- Coagulación Intravascular Diseminada
6. CIV.-Comunicación Interventricular
7. DVSDV.-Doble Vía de Salida Del Ventrículo Derecho
8. ECG.- Electrocardiograma
9. EDTA.- Ácido Etilendiaminotetracético.
10. EP.-Embolia pulmonar
11. Factor I.-Fibrinógeno.
12. Factor II.- Protrombina.
13. Factor III Tromboplastina tisular.
14. Factor IV.- Calcio.
15. Factor V.-Proacelerina.
16. Factor VII.-Proconvertina.
17. Factor VIII.-Antihemofílico, o Globulina antihemofílica (AGH).
18. Factor VIIIa.- Factor VIII activado.
19. Factor IX.-Factor de Christmas, componente de tromboplastina plasmática.
20. Factor IX.- Factor IX activado.
21. Factor X.- Factor de Stuart Prower.
22. Factor Xa.- Factor X activado
23. Factor XI.-Antecedentes de tromboplastina plasmática.
24. Factor XIa.- Factor XI activado.
25. Factor XII.-Factor de Hageman.
26. Factor XIIa.- Factor XII activado.
27. Factor XIII.- Estabilizador de fibrina.

- 28. INR.**-Razon Normalizada Internacional
- 29. KDa.** - Kilodaltons.
- 30. M.** - Mols.
- 31. mk.**- Concentración.
- 32. PCA.**-Proteína C activada.
- 33. PCA.**-Presencia e conducto arterioso.
- 34. PDF.**- Productos de degradación de fibrinógeno
- 35. PFC.**- Plasma fresco congelado.
- 36. PGI.** - Prostaglandina I.
- 37. PGG2.** - Prostaglandina G2
- 38. PGH2.** - Prostaglandina H2.
- 39. RM.**- Resonancia Magnética.
- 40. TGA.**-Trasposición de Grandes Vasos
- 41. TVP.**-Trombosis Venosa Profunda.
- 42. TPT.**- Tiempo Parcial de Tromboplastina.
- 43. TP.**-Tiempo de Protrombina.
- 44. TT.**- Tiempo de Trombina.
- 45. UCIN.**- Unidad De Cuidados Intensivos Neonatales

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Velázquez, "Farmacología", Ed. Interamericana Mc Graw Hill, 16ª Edición Madrid España, 1993, Cap.46 p.p. 588-603.
2. Goodman & Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapeutica" Ed. Mc Graw Hill, 3ª Edición, vol. II, México, 1996, Cap. 54 p.p. 1423-144.
3. Ganong, William F. "Fisiología medica". Ed. Manual moderno, 18ª edición. 2002 Cap.27. p.p. 589-592
4. Rifkind, Richard, "Hematología clínica", Ed. Mc Graw Hill, 3ª Edición 1988, México, Cap. 18 p.p. 196-213
5. Lichman Marshal A., "Hematología clínica", Ed. Interamericana, 1ª Edición, México, 1983, Cap. 14 p.p. 305-329.
6. Gyton, Arthur C. "Tratado de fisiología medica". Ed. Interamericana. 9ª edición. 1997. Cap. 36. p.p.505-516.
7. Ham, Artur, Tratado de histología, Ed., Mc Graw Hill, 8ª Edición México, 1986, p.p.
8. Erslev, Alan J. "Hematología aspectos fisiopatológicos", Ed. Interamericana 2ª Edición, México, 1981 Cap. 7 p.p. 173-187
9. Katsug, Bertram, "Farmacología básica y clínica", Ed Manual moderno, México.1996, Cap.33 p.p.615-631.
10. Burket, Lester W, "Medicina bucal de Burket", Ed. Mc Graw Hill, 5ª edición, México, 1996, p.p.461- 463, 471-477, 550-559,564-566,
11. Goth, "Farmacología clínica", Ed. Panamericana, 12ª edición, México, 1990, Cap. 37 p.p.369-380.
12. Rivero Serrano, Octavio, "Tratado de medicina interna", Ed., Manual moderno, Vol. II, 2ª Edición 1993, México, Cap18, p.p.693-713.
13. Yagiela Jonh, et al. "Pharmacology and therapeutics for dentistry", Ed. Mosby, 4ª edición, EUA, Missouri, 1998, Cap. 31, p.p.420-437

14. González Pacheco, Héctor, "Heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos". Vol. 712, supl. 1, enero - marzo, 2001, p.p. s63-s68.
15. Vademecum Farmaceutico, 9ª edición, México, 2000, p.p.
16. Buendía Hernandez ,Alfonso, "Estado actual del manejo del niño con cardiopatía congénita", Archivos de cardiología de México, vol. 71, supl. 1 Enero- marzo, 2001 p.p.s32-s35
17. Nelson, Waldo E, Behrman Richard E. "Tratado de pediatría", Ed. Mc Graw Hill, 15ª Edición, Vol. II, México, 1994, Caps.431-439, 441,484-489 p.p.1490-1541, 1544-1546,1657-1663.
18. Nether, Frank, "Corazón", Tomo V,sec. IV Ed. Salvat, 1979, España
19. Hamilton Klusek, Helen, "Enfermedades cardiovasculares",Cap. 10 PLM, 1988, México
20. Attie, Fause, "Diagnostico anatómico de las cardiopatías congénitas", Archivos de cardiología de México, vol. 74, supl. 1 enero-marzo, 2004, p.p. s13-s17.
21. Alva Espinosa, Carlos. "Comprensión y diagnostico de las cardiopatías congénitas complejas II", Bol. Med. Hospital Infantil de México, vol 49, num. 7 julio, 1992, p.p. 459 – 465.
22. Espino Vela, Jorge, "Introducción a la Cardiología" Ed. Mendez Oteo, México, 1990, p.p.
23. García, Heladia; Ramos Jiménez, Aurelia; Villegas Silva, Raul, "Sobrevida al egreso de recién nacidos con cardiopatías congénitas sometido a cirugía cardiaca o cateterismo intervencionista", Revista de investigación clínica, Vol. 54, num. 4, julio-agosto del 2002, p.p. 311-319.
24. Ramírez Marroquin, Samuel; Calderón Colmenero, Juan, "Cirugía de las cardiopatías congénitas complejas", Archivos de cardiología de México, vol. #, supl. 1 abril-junio, 2003.p.p. s128-s132.

25. Jerjes Sánchez, Carlos; Et. Al, "Un enfoque diiferente del estado actual de la trombolisis y tromboembolia pulmonar", Archivos del instituto de cardiología de México, vol, 68, marzo-abril, 1998,p.p.166-180.
26. Valenzuela Rogelio H; Et. Al. "Manual de pediatría". Ed. Mc Graw Hill, 11ª edición, México 1993, Cap. 54 p.p.417-419,609-620
27. Maldonado Ramírez, Nelly E."Atención al paciente con anticoagulantes" Revista mexicana de enfermería cardiologica, vol.9, num. 1-4, enero-diciembre, 2001, p.p. 44-49.
28. Halfpenny Wayne, Fraser, Julian, Adlam, David M, "Compararison of 2 hemostatics agents for the porevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants", Oral surgery, Oral medicine, Oral Pathology, vol.92, no. 3, septiembre 2001.
29. Scully, Crispian; Wolff, Andy. "Oral surgery in patients on anticoagulant Therapy", Oral surgery, Oral medicine, Oral Pathology, vol.94, julio 2002, p.p. 57-64.
30. Sansores García, Leticia; Majluf Cruz, Abraham, Et. Al. "El cociente de normalización internacional en la vigilacncia de la terapia anticoagulante oral", Revista de investigación clínica, vol. 45, no. 5, septiembre-octubre, 1993, p.p. 463-467.